

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе

На правах рукописи

Губа

Зоя Валерьевна

**ФОРМИРОВАНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ
У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Сизова Наталия Владимировна

Санкт-Петербург
2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Клиническое течение, диагностика,	
оказание помощи ВИЧ-инфицированным больным	11
1.1. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции	11
1.2. Этиопатогенез ВИЧ-инфекции	12
1.3. Молекулярно-биологические методы определения концентрации ВИЧ	15
1.4. Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам	17
1.5. Разнообразие ВИЧ	21
1.6. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ	23
1.7. Клинические проявления ВИЧ-инфекции	27
1.8. Высокоактивная антиретровирусная терапия	30
1.9. Генетический барьер антиретровирусных препаратов	36
1.10. Приверженность к лечению	37
1.11. Факторы формирования резистентности	39
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Условия и организация помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, набор клинического материала	41
2.2. Материалы исследования	43
2.3. Методы исследования	44
2.4. Методы математической обработки результатов	49
Глава 3. Факторы формирования фармакорезистентности ВИЧ	
у пациентов, получающих ВААРТ	50
3.1. Клиническая характеристика обследованных больных	50
3.1.1. Характеристика больных ВИЧ-инфекцией, имеющих резистентность к одному или нескольким АРВП	50
3.1.2. Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированную антиретровирусную терапию	

и не имевших резистентность вируса ВИЧ к АРВП (группа 2 – сравнения)	55
3.2. Особенности клинического течения и иммунологические проявления ВИЧ-инфекции у больных, имеющих лекарственную устойчивость вируса к АРВП	59
Резюме	77
Глава 4. Связь формирования резистентности ВИЧ с различными факторами	79
Резюме	94
Глава 5. Оценка частоты лекарственной устойчивости ВИЧ к различным группам АРВП	96
Резюме	110
Обсуждение	111
Выводы	121
Практические рекомендации	123
Список работ, опубликованных по теме диссертации	124
Список сокращений	125
Список литературы	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Эпидемия ВИЧ-инфекции развивается в мире более 30 лет и давно приобрела характер пандемии, уносящей сотни тысяч жизней (Покровский В.В. и др., 2001; Онищенко Г.Г., 2009). Общее число людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет по всему миру более 35,0 млн. человек, из которых 2,0 млн. человек умерли от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) до 2014 года (Беляков Н.А. и др., 2010).

В глобальном масштабе эпидемия ВИЧ на сегодняшний день стабилизировалась, хотя уровни возникновения новых случаев ВИЧ-инфекции и смертности от СПИДА остаются высокими (Онищенко Г.Г., 2009). Ежегодное число новых случаев ВИЧ-инфекции несколько уменьшилось с 3,0 млн. человек в 2001 году до 2,6 млн. человек в 2009 году (Беляков Н.А. и др., 2010). Ситуацию в мире с ВИЧ-инфекцией можно охарактеризовать как пандемическую (Онищенко Г.Г., 2006). По числу унесенных жизней и по экономическому ущербу проблему ВИЧ-инфекции можно поставить в один ряд с мировыми войнами. Это важнейшая демографическая, политическая и общечеловеческая проблема (Покровский В.В. и др., 2001; Онищенко Г.Г., 2005).

В Российской Федерации первые случаи заболевания были выявлены в начале 80-х годов В.И. Покровским. С 1986 года заболевания были зарегистрированы среди иностранцев, а в 1987 году и среди граждан СССР. В том же году в стране оперативно была создана система учета и наблюдения за ВИЧ-инфекцией (Рахманова А.Г. и др., 2004).

Можно выделить несколько этапов в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. До 1988 года спорадические случаи заболевания выявлялись в основном среди иностранцев и лиц, имевших половые контакты с иностранцами. В 1988–1989 годах при парентеральном медикаментозном вмешательстве возникают внутрибольничные вспышки ВИЧ-инфекции в ряде

южных городов России, преимущественно среди детей, после чего были созданы центры по профилактике и борьбе со СПИДом в крупных городах Российской Федерации.

С 1990 по 1995 год регистрировалось небольшое количество новых случаев ВИЧ-инфекции среди лиц, зараженных половым путем, чаще при гомосексуальных, и реже при гетеросексуальных половых контактах.

Катастрофически быстрое распространение ВИЧ-инфекции в России началось в конце прошлого и начале текущего столетия, когда возникли вспышки ВИЧ-инфекции среди потребителей внутривенных наркотиков в ряде городов страны. В 1997 году в России было выявлено в 2 раза больше ВИЧ-инфицированных, чем в предыдущем, а начиная с 1999 года, практически ежегодно число новых случаев удваивалось (Покровский В.В., 2008).

В 2000 году стремительный рост ВИЧ-инфекции продолжился, и по темпам прироста новых случаев Российская Федерация заняла первое место в мире (Онищенко Г.Г., 2009). В 2002 году было зарегистрировано более 227 тыс. ВИЧ-инфицированных, а в 2010 году уже более 589 тыс. человек (Беляков Н.А. и др., 2012). По данным статистики Федерального Центра СПИДа, на начало 2014 года (Покровский В.В., 2014) в РФ зарегистрировано почти 850 тыс. больных. Оценочное количество людей, живущих с ВИЧ на территории России, составляет более 1,5 млн. человек (Покровский В.В., 2014).

В настоящее время имеет место тенденция преобладания полового пути инфицирования над инъекционным, что приводит к изменению социальной структуры пациентов (Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2013).

В Санкт-Петербурге динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией отражает в целом эпидемический процесс в ряде регионов России (Жолобов В.Е., 2009).

Число зарегистрированных случаев инфицирования ВИЧ превышает 60 тыс. человек, увеличиваясь на 3–4 тыс. ежегодно, но, по оценочным данным, это число значительно больше. Ведущим путем передачи ВИЧ остается употребление инъекционных наркотиков (62%), а большинство выявленных больных с ВИЧ-инфекцией относятся к социальным группам, практикующим рискованные формы

поведения: употребление наркотических препаратов с немедицинскими целями, вовлечение в сферу коммерческого секса (Виноградова Т.Н. и др., 2011). В общей структуре ВИЧ-инфицированных пациентов преобладают мужчины (56%). Однако все больше случаев инфицирования при гетеросексуальных контактах, что повышает удельный вес новых случаев ВИЧ-инфекции среди женщин детородного возраста. С 2009 года в возрастных группах от 19 до 24 лет отмечено увеличение количества случаев инфицирования среди женщин по сравнению с мужчинами (Самарина А.В., 2012). Изменяющаяся эпидемиологическая ситуация требует постоянного совершенствования системы помощи больным ВИЧ-инфекцией (Виноградова Т.Н. и др., 2011).

Первый антиретровирусный препарат (АРВП) AZT был получен в 1986 году, а применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) началось в США в 1996 году. Этот период является переломным в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции. В настоящее время в России зарегистрированы и используются АРВП пяти групп. Это нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы слияния, ингибиторы интегразы.

Широкое применение АРВП позволяет не только сохранить пациентам жизнь, но и значительно улучшить качество жизни, а также является профилактическим фактором, способствуя тому, что при подавлении вирусемии больной становится меньшим источником инфекции.

Однако при применении ВААРТ врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности лечения. Чаще всего причиной неэффективности терапии является развитие лекарственной устойчивости ВИЧ (Бобкова М.Р., 2010). Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов (Бобкова М.Р., 2014). Низкая приверженность пациента к лечению приводит к быстрому формированию лекарственной устойчивости. Формирование приверженности у активных наркопотребителей, лиц, страдающих алкоголизмом и ведущих асоциальный образ жизни, крайне затруднено (Сизова Н.В., 2014). В настоящее

время в мире увеличивается количество больных, имеющих первичную резистентность, то есть определяется лекарственная устойчивость у пациентов, никогда не получавших ВААРТ. Также имеют значение плохая переносимость ВААРТ, лекарственные взаимодействия, снижение биодоступности.

По мере появления новых препаратов эти вопросы остаются актуальными и требуют своего решения (Vandamme A.M. et al., 2011).

В условиях развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции, учитывая как микро-, так и макроэволюционные процессы, необходимо совершенствовать стратегии лечения, максимально предотвращая развитие лекарственной устойчивости и повышая тем самым качество и продолжительность жизни пациентов.

Цель исследования

Повысить эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии путем определения и учета резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, определить клинические и лабораторные критерии прогнозирования формирования лекарственной устойчивости у больных с различной приверженностью к лечению.

Задачи исследования

1. Дать характеристику и определить особенности клинического течения и иммунологических проявлений ВИЧ-инфекции у больных, имеющих лекарственную устойчивость вируса к антиретровирусным препаратам.

2. Определить корреляционные связи формирования резистентности ВИЧ с тяжестью инфекционного процесса, приверженностью больного к лечению и с другими факторами.

3. Оценить частоту лекарственной устойчивости вируса к различным группам антиретровирусных препаратов с учетом длительности ВААРТ.

Научная новизна исследования

В данном исследовании впервые проанализированы частота развития и факторы, приводящие к формированию фармакорезистентности субтипа ВИЧ-1А у пациентов, получающих антиретровирусную терапию на территории Северо-Западного региона России.

Определена связь развития лекарственной устойчивости ВИЧ с тяжестью инфекционного процесса, приверженностью к лечению и с другими факторами.

Впервые на большой группе пациентов проведено ранжирование факторов формирования резистентности по значимости. Определены и оценены риски для каждого из значимых факторов, составлен алгоритм расчета суммарного балла риска (СБР). Доказана возможность применения разработанного алгоритма для оценки риска формирования резистентности ВИЧ для пациентов.

Показана частота развития резистентности в зависимости от факторов риска. Оценена частота лекарственной устойчивости к различным группам антиретровирусных препаратов и установлены корреляционные связи с суммарным баллом риска для основных групп антиретровирусных препаратов и мутаций лекарственной устойчивости к ним.

Практическое значение работы

На основании проведенного анализа выявлены основные факторы, приводящие к формированию фармакорезистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в процессе их клинического применения.

Разработана система подсчета суммарного балла риска, позволяющая с высокой точностью определить вероятность развития резистентности для пациентов, получающих ВААРТ, и прогнозировать этот риск для пациента на этапе подготовки к лечению.

Доказана возможность мониторинга риска развития резистентности ВИЧ на всем протяжении приема ВААРТ пациентом. Определение суммарного балла риска развития фармакорезистентности ВИЧ позволяет оптимизировать

назначение ВААРТ путем подбора оптимальной схемы лечения для каждого больного.

Прогнозирование эффективности антиретровирусной терапии позволяет определить выбор схемы лечения для повышения эффективности ВААРТ и уменьшения риска формирования фармакорезистентных штаммов вируса.

Личный вклад автора

Весь комплекс клинических исследований выполнен самостоятельно, в том числе обследование больных, сбор и анализ материалов по всем разделам исследования, произведено освещение материалов в печати и на различных форумах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Причинами формирования резистентности ВИЧ у пациентов являются отсутствие приверженности к терапии, тяжесть инфекционного процесса и длительность заболевания, низкий социальный статус, употребление психоактивных веществ (ПАВ), низкий уровень CD4-лимфоцитов. Пол, возраст, путь инфицирования, уровень вирусной нагрузки (ВН) при назначении ВААРТ не оказывают выраженного влияния на развитие резистентности ВИЧ в процессе лечения.

2. Важным фактором, который необходимо учитывать при назначении ВААРТ, является оценка суммарного балла риска развития резистентности по разработанному алгоритму.

3. Нецелесообразно в схемы первой линии ВААРТ включать препараты группы ННИОТ у пациентов с СБР более 5 баллов, что может повлечь неудачу лечения антиретровирусными препаратами.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в клинической практике при планировании, назначении и мониторинге эффективности ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИД), включены в учебный курс кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, используется при планировании и проведении научных исследований в отделе экологической физиологии НИИ Экспериментальной медицины.

Апробация работы

Основные положения диссертации опубликованы в печати, неоднократно обсуждались на научно-практических конференциях. Материалы исследования были представлены в качестве докладов на целевых Российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах в 2012–2015 годах; сделано 7 докладов на различных форумах.

Публикации

Основные положения диссертационного исследования изложены в 5 научных работах, опубликованных в журналах, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав собственного исследования, выводов, обсуждения, научных и практических рекомендаций, списка литературы (включает 225 отечественных и зарубежных источников). Результаты исследования представлены в 59 таблицах и 19 рисунках.

Глава 1. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА, ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ БОЛЬНЫМ

1.1. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции

Болезнь, вызываемая ВИЧ-инфекцией – это длительно прогрессирующее, хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся развитием глубокого иммунодефицита, сопровождающееся большим количеством сопутствующих и оппортунистических заболеваний [2, 75, 96, 131, 146, 222]. ВИЧ-инфекция относится к группе медленных вирусных инфекций и без лечения, как правило, заканчивается смертью [2, 47, 83, 150, 195].

Первые случаи ВИЧ-инфекции были выявлены в 80-х годах XX столетия, тогда же (в 1983 г.) в США и Франции был выделен вирус, который получил название – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ 1). В 1985 году в Западной Африке был выделен вирус ВИЧ 2 [199, 204, 223].

Первые случаи в СССР были зарегистрированы в начале 80-х годов, сначала у иностранных граждан, а в 1987 году у граждан нашей страны [71]. В 1988–1989 годах была вспышка среди детей на юге России, связанная с парентеральными вмешательствами в стационарах Элисты, Ростова и Волгограда. До 1996 года отмечались спорадические случаи заболевания среди мужчин, практикующих гомосексуальные половые контакты. Далее, после 1996 года, началось быстрое распространение ВИЧ-инфекции в связи с попаданием вируса в среду потребителей инъекционных наркотиков. Ежегодное удвоение количества случаев ВИЧ-инфекции в России фиксировалось с 1999 года, а в 2000 году РФ вышла на первое место в мире по темпам прироста новых случаев [71]. На начало 2014 года количество инфицированных, по данным официальной статистики, составило более 850 тыс. человек. Показатель пораженности населения в возрасте от 15 до 49 лет составляет 0,81%.

С каждым годом увеличивается число больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции и соответственно число смертей на фоне СПИДа [3, 36]. По официальной статистике, на начало 2014 года в РФ умерли около 127 тыс.

пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых у более 20 тыс. больных причиной смерти стала ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа [53, 96]. На сегодняшний день развитие эпидемии продолжается [87, 88, 95, 148].

В России существует приоритетный национальный проект «Здоровье», в рамках которого в 2006 году на борьбу с ВИЧ и вирусными гепатитами было выделено около 3,0 млрд. руб.; в 2007 году эта сумма увеличилась более чем в два раза – и возросла до 7,8 млрд. руб.; в 2010 году бюджетные расходы составили 10,9 млрд. руб., а в 2014-м – свыше 15 млрд. руб. [3, 41, 55, 63].

1.2. Этиопатогенез ВИЧ-инфекции

Вирус ВИЧ относится к семейству ретровирусов, входит в подсемейство лентивирусов [1, 10, 12, 52].

Данный вирус относится к зоонозам [2, 40, 50, 190].

Вирус относительно нестоек во внешней среде, мгновенно погибает при нагревании до 100 °С, через 30 мин при 56 °С, однако может сохраняться до 6 дней при температуре около 20 °С [80]. Вирус инактивируется ультрафиолетовым излучением, этиловым эфиром и большинством антисептиков.

Геном вируса состоит из 9749 нуклеотидов и кодирует 12 белков и ферментов ВИЧ. 11 генов осуществляют контроль за экспрессией регулирующих структур (LTR). Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) представляет генетический материал клеток организма, на основе которых синтезируется матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК). Последняя является матрицей для сборки белка. Генетический материал самого вируса ВИЧ представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК). Поэтому необходим этап сборки ДНК на матрице РНК [4, 12, 210].

Жизненный цикл вируса состоит из нескольких этапов и может продолжаться около 3-х часов с момента прикрепления к мембране клетки до образования новых вирионов. На первом этапе, при прикреплении вируса к мембране клетки-мишени, белок вируса gp120 взаимодействует CD4-

рецепторами клетки и CCR5 (CXCR4) корецепторами. Далее вирусная частица подтягивается к клетке и запускается процесс слияния вирусной частицы и мембраны клетки-мишени.

При попадании внутрь клетки и с освобождением РНК ВИЧ при участии фермента обратной транскриптазы происходит процесс обратной транскрипции, в результате которого образуется копия ДНК. Образованная ДНК с помощью фермента интегразы проникает в ядро клетки и встраивается в ее геном. Встроенная в генетический материал ДНК вируса является провирусной ДНК или провирусом [80]. Провирус может длительно сосуществовать с клеткой, а при делении передается во все дочерние клетки [12].

Производство новых вирионов носит спорадический характер и происходит лишь в некоторых зараженных клетках. Производство новых вирионов начинается, когда длинные концевые повторы (LTR) инициируют транскрипцию вирусного генома. Ферменты клетки-хозяина синтезируют РНК-копии провируса, который является генетическим материалом новых вирусных частиц. Отдельные цепи РНК являются матричными мРНК для производства структурных белков и ферментов, которые затем входят в новые вирионы. При отпочковании от клетки вирус окружается частью клеточной мембраны. Сформированная оболочка ВИЧ содержит белок, состоящий из двух гликопротеидов gp120 и gp41. Геном ВИЧ содержит шесть регуляторных генов, кодирующих соответствующие белки, которые также влияют на другие структурные и регуляторные гены. Регуляторные механизмы по отдельности или совместно определяют следующие варианты сосуществования вируса и клетки: активная репликация вируса; устойчивый умеренный уровень размножения вируса; состояние покоя [12, 47, 129].

Вирус ВИЧ, как и все вирусы, является облигатным паразитом и способен к размножению только в чувствительных к нему клетках [138, 140]. Ведущим звеном патогенеза ВИЧ-инфекции является глубокое нарушение функции иммунной системы, в первую очередь связанное с массивной деструкцией Т-лимфоцитов, имеющих тропные к вирусу рецепторы и корецепторы [10, 39, 40,

76]. Помимо CD4 Т-лимфоцитов существуют и другие клетки, которые могут быть инфицированы. Основным условием инфицирования клетки вирусом является наличие на ее поверхности двух рецепторов – CD4 – и одного из двух корецепторов – CCR5 и CXCR4 [174]. Такие рецепторы и корецепторы встречаются у клеток гемопоэтического ряда – моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, некоторых эпителиальных клеток, В-лимфоцитов, NK-клеток, стволовых клеток, клеток центральной нервной системы, а также в клетках, задействованных в иммунном ответе, – микроглиальных, астроцитах, олигодендроцитах, эндотелиальных. Помимо этого, вирус способен присоединиться и размножиться в клетках кишечного эпителия, купферовских клетках печени, клетках плацентарного трофобласта и некоторых других. Эти клетки не являются основными продуцентами вируса, и их вклад в общий уровень вирусной нагрузки организма невелик [139]. Однако это способствует микроэволюции вируса и позволяет вирусу успешно размножаться и сопротивляться действию лекарственных препаратов и иммунной системы на любых стадиях инфекции [47, 116].

Основой патогенеза ВИЧ-инфекции является развитие иммунодефицита, причина которого в прогрессирующем снижении количества и функции CD4+ Т-хелперных клеток. На ранних стадиях основными клеточными мишенями являются макрофаги и в меньшей степени моноциты, на поздних стадиях тотально поражаются CD4 Т-клетки.

Происходит резкое сокращение популяции CD4 Т-клеток, в результате которого происходит переход от асимптоматической стадии к последующим стадиям ВИЧ-инфекции. Пусковым механизмом данного процесса является активация иммунной системы и, главным образом, Т-клеток, чувствительных к ВИЧ [1, 12, 97, 198]. Патогномичным признаком патогенеза ВИЧ-инфекции является избыточная активация иммунитета, которая является основной причиной гибели CD4 Т-клеток и неизбежно приводит к СПИДу. Согласно модели хронической иммунной активации, репликация ВИЧ и связанное с ней постоянное присутствие антигенов вируса в лимфоузлах стимулирует

пролиферацию CD4 (а также CD8) Т-клеток с образованием активированных клеток [101, 144, 179]. Причиной, приводящей к постоянной и прогрессирующей убыли CD4+ Т-клеток становится образование и последующее инфицирование активированных клеток. Повышение содержания вирусных частиц в организме приводит к увеличению доли активированных клеток, что, в свою очередь, создает основу для дальнейшего размножения вируса – и т. д. [10, 12, 14, 181].

1.3. Молекулярно-биологические методы определения концентрации ВИЧ

РНК-диагностика ВИЧ-инфекции (определение вирусной нагрузки) используется для количественного измерения концентрации вируса в крови. Концентрация РНК ВИЧ измеряется количеством копий РНК ВИЧ в миллилитре крови или в десятичных логарифмах ($\log_{10}$) на миллилитр крови [11, 185].

В настоящее время существует два основных метода определения вирусной нагрузки: полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод разветвленной ДНК, изотермальная амплификация (NASBA). В России на данный момент применяются тест-системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ на основе первых двух методик [32, 48]. Они различаются как порогом чувствительности, так и ее диапазоном, в пределах которого данные надежны и воспроизводимы. Отличается и продолжительность проведения анализа при использовании систем разных производителей, что определяется в значительной степени уровнем автоматизации процесса исследования. Общая продолжительность тестирования одного образца с применением автоматической подготовки образцов, например, для тест-систем COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan HIV-1 Test (Roche) без учета времени предварительной обработки образцов крови к тестированию (регистрация, центрифугирование и т. д.) составляет 120 мин – пробоподготовка в аппарате COBAS AmpliPreb и 230 мин – амплификация (ПЦР) в анализаторе TaqMan.

Вирусную нагрузку следует измерять на фоне стабильного клинического состояния не ранее чем через 4 недели после вакцинации или перенесенной инфекции [54, 73, 97].

При интерпретации результатов следует учитывать, что различия менее 0,3–0,5 lg (в 2–3 раза) считаются допустимыми. Результаты двух определений вирусной нагрузки в одном и том же образце крови с использованием одной и той же тест-системы могут отличаться в 3 раза, что является допустимой погрешностью методики.

Большинство применяемых в клинической практике тест-систем позволяют определять нагрузку от 50 коп/мл. Именно такая минимальная чувствительность методики необходима в связи с современным взглядом на динамику вирусной нагрузки в процессе лечения. После начала терапии наблюдается быстрое снижение уровня РНК ВИЧ в течение 1–4 недель, отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ – как на свободные вирионы ВИЧ в плазме, так и на ВИЧ в первично инфицированных лимфоцитах CD4. Далее следует второе снижение вирусной нагрузки, оно более длительное (месяцы), менее выраженное и отражает эффективность противовирусного действия препаратов на зараженные ВИЧ макрофаги и ВИЧ, высвобождающийся из других резервуаров, особенно дендритных клеток лимфатических фолликул, которые захватывают ВИЧ. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 мес. Считается, что вирусная нагрузка самый важный показатель эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции служит количество лимфоцитов CD4. Таким образом, в случае выбора эффективной антиретровирусной терапии следует ожидать снижения ВН на 1,5–2,0 log коп/мл через 4 нед, до уровня менее 500 коп/мл через 8–16 нед и до уровня менее 50 коп/мл через 24–48 нед.

Вирусную нагрузку следует определять каждые 3–4 месяца во время лечения, чтобы убедиться, что она сохраняется на уровне ниже 50 коп/мл. В ходе исследований нуклеотидных последовательностей клонов ВИЧ было установлено,

что при уровне ВН менее 50 коп/мл не происходит формирования резистентных штаммов вируса — это наиболее важный аргумент в пользу необходимости поддержания вирусной нагрузки на этом уровне в течение как можно более длительного времени. С практической точки зрения на этом уровне не происходит активной репликации вируса, и вероятность возникновения резистентности очень мала [23, 32, 48, 188] .

Небольшие подъемы вирусной нагрузки от неопределяемого уровня до 50–200 коп/мл могут наблюдаться и без развития устойчивых штаммов вируса, но, тем не менее, в случае таких «всплесков» следует убедиться в приверженности пациента режиму лечения. Единичные «всплески» ВН допустимы, однако постоянный уровень ВН выше 50 коп/мл свидетельствует о вирусологической неудаче терапии [180, 225]. Анализ, проведенный у пациентов со стабильно низким уровнем виремии (50–400 коп/мл), выявил наличие мутаций резистентности вируса у половины пациентов, медиана периода наблюдения за которыми составила около года. Постоянный уровень ВН более 50 коп/мл указывает на репликацию вируса и, следовательно, на возможность присутствия в его геноме мутаций резистентности [14, 32, 224] .

1.4. Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам является крайне важным при назначении терапии второй и последующих линий, особенно когда смена ВААРТ производится из-за неэффективности, так как в большинстве случаев позволяет объяснить причину возникшей неэффективности лечения и назначить оптимальную комбинацию препаратов с учетом выявленной устойчивости вируса [97, 135].

Существуют два метода определения устойчивости ВИЧ к препаратам – генотипический и фенотипический [12, 13, 23].

При генотипировании проводят анализ последовательности генома ВИЧ, выделенного от пациента, в сравнении с референсной последовательностью «дикого/чувствительного ко всем препаратам» вируса. Мутации ВИЧ определяют как отличия в аминокислотных последовательностях по сравнению с референсным штаммом. Полученный результат подвергают компьютерному анализу в программах, составленных на основе закономерностей, описанных в литературе, с учетом накопленных клинических данных, то есть «виртуальному фенотипированию». Результат такого анализа предоставляется клиницисту в виде трех вариантов чувствительности вируса к каждому препарату – «чувствительный», «резистентный», «возможно резистентный». Некоторые наиболее важные базы данных о профилях устойчивости и интерпретации результатов генотипирования открыты для бесплатного доступа в интернете – база данных Стэнфордского университета “HIV Drug Resistance Database”, Лос-Аламосская база данных, база данных «geno2pheno» [32, 147, 156, 178].

Коммерческие системы для генотипического анализа устойчивости ВИЧ представлены на рынке достаточно широко: HIV-1 TrueGene™ (Bayer Healthcare Diagnostics), ViroSeq™ (Celera Diagnostics/Abbott Laboratories), АмплиСенс ВИЧ-генотип-ERh (ФГУН ЦНИИЭ). В настоящее время генотипический метод все более широко применяется в клинической практике [206].

При фенотипировании проводят сравнение выращенных в культуре изолятов вируса, полученных от пациента, с референс-вариантами вируса в присутствии или отсутствии различных антиретровирусных препаратов. С помощью фенотипического метода можно количественно оценить чувствительность ВИЧ к АРВП. Для этого определяют репликацию ВИЧ в культурах клеток с возрастающими концентрациями АРВП и сравнивают ее с репликацией дикого штамма вируса. Основными коммерческими системами для определения фенотипической устойчивости ВИЧ являются Antivirogram (Tibotec-Virco), Pheno Sense (Monogram Biosciences) и др. [12, 13, 157].

Согласно методическим рекомендациям Минздравсооразвития РФ от 06.08.2007 г. № 5956-РК обследованию для определения устойчивости ВИЧ подлежат ВИЧ-инфицированные при неэффективности ВААРТ, если нет других явных причин неэффективности терапии (нарушения приема антиретровирусного препарата, нарушения всасывания препарата). Вирусологическими критериями неэффективности терапии являются отсутствие снижения концентрации РНК ВИЧ до недетектируемого уровня через 24 нед лечения, если не было перерыва в приеме препарата, а также выявление РНК ВИЧ (в двух определениях с интервалом 1 мес) после исходной супрессии до недетектируемого уровня, если не было перерыва в приеме препарата [32].

Обследованию также подлежат ВИЧ-инфицированные пациенты в период острой инфекции перед началом ВААРТ, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной ВААРТ [207]. В остальных случаях острой инфекции проведение исследования до начала ВААРТ не рекомендуется до тех пор, пока уровень первичной резистентности в регионе не достигнет 5% [31, 57, 89, 208].

В большинстве зарубежных рекомендаций содержатся следующие показания для проведения теста на резистентность ВИЧ-инфицированным пациентам, получающим ВААРТ [48]:

- не удалось снизить вирусную нагрузку на 0,5–0,7 log коп/мл через 4 нед терапии;
- не удалось снизить вирусную нагрузку на 1 log коп/мл через 8 нед терапии;
- вирусная нагрузка более 1 log коп/мл через 16–24 нед терапии;
- нарастание после первичного снижения вирусной нагрузки на фоне ВААРТ.

Определение устойчивости обычно не рекомендуется после прекращения терапии.

Чувствительность современных методов, как правило, не позволяет анализировать образцы с нагрузкой менее 1000 коп/мл. Образцы с низкой вирусной нагрузкой могут быть исследованы на наличие мутации резистентности, однако

производители в таком случае не гарантируют получение нужного результата [32, 158].

Процессы, которые происходят в организме в процессе лечения, во многом определяются штаммами ВИЧ, присутствующими в организме пациента. При инфицировании «диким»/чувствительным вариантом вируса, устойчивость ВИЧ приобретается в результате применения терапии. Отмена лечения в этом случае приводит к быстрому восстановлению популяции дикого/чувствительного варианта вируса. Поэтому тест на резистентность необходимо проводить на фоне предположительно неэффективного лечения [132, 205].

При инфицировании мутантным/устойчивым вариантом вируса его доля в организме может составлять до 80–100%. В результате обратных мутаций возможна реверсия к дикому типу, однако, устойчивые штаммы ВИЧ могут сохраняться в организме пациента в течение нескольких лет.

Методы исследования вируса на резистентность дают наиболее точные результаты в отношении препаратов, которые пациент принимал на момент тестирования или закончил принимать не более чем за 4 нед до проведения теста на резистентность, поскольку популяция вируса дикого типа может восстановиться уже через 4 нед после отмены ВААРТ [13].

Мутации, которые присутствовали в геноме вируса на момент инфицирования, сохраняются дольше, чем мутации, возникшие в процессе лечения. Длительность персистирования мутации в определенной мере зависит от степени влияния мутации на репликативную способность вируса. Например, мутация M184 снижает репликативную способность вируса и обычно перестает обнаруживаться через 5–20 нед после отмены ВААРТ. В то же время мутация K103N может обнаруживаться спустя 9–12 мес после отмены терапии и даже позже. Чтобы оценить резистентные свойства штаммов, которые в настоящий момент в популяции вируса в организме пациента составляют меньшинство (10–20%), следует проанализировать результаты предыдущих тестирований вируса на резистентность и особенности ВААРТ, включая продолжительность приема препаратов на фоне признаков вирусологической неэффективности [151].

Клиническая работа по разделу ВИЧ-инфекции на настоящее время крайне затруднена без использования целого ряда лабораторных показателей, которые необходимы как для постановки диагноза ВИЧ-инфекции, так и для наблюдения за течением ВИЧ-инфекции и эффективностью проводимого антиретровирусного лечения. Умение интерпретировать результаты лабораторных тестов – необходимое условие качественной работы врача-клинициста [44, 83, 212].

1.5. Разнообразие ВИЧ

Генетическое разнообразие ВИЧ является прямым следствием особенностей его быстрого репликативного цикла, в результате которого в организме зараженного человека образуется от 10^9 до 10^{10} новых вирусных частиц ежедневно, при этом частота мутаций составляет 3×10^{-5} /один нуклеотид/один цикл [97]. С учетом того обстоятельства, что размер генома ВИЧ приблизительно равен 10 000 нуклеотидов, в день формируется до миллиона вирусных частиц, содержащих хотя бы одну мутацию [118]. Другим источником формирования разнообразия ВИЧ является процесс рекомбинации, заключающийся в обмене участками РНК между разными генетическими вариантами вируса. Это событие в случае коинфекции или суперинфекции двумя или более штаммами ВИЧ происходит практически неизбежно [113].

Сочетание мутационного и рекомбинационного процессов в эволюции ВИЧ привело к существованию того разнообразия ВИЧ, которое наблюдается в настоящее время. Выделяют три группы ВИЧ 1 – М (major), N и О (outlier); из них группа М включает все наиболее распространенные варианты вируса, а две другие представлены лишь небольшим числом штаммов [98, 111, 214, 215].

В группе М, в свою очередь, на основании анализа целого генома различают от 14 до 18 подтипов, обозначаемых буквами А, В, С, В и т. д.; между собой подтипы различаются в среднем на 25–30% нуклеотидов генома. По числу вызванных случаев ВИЧ-инфекции в мире лидирует подтип С (Южная Африка и Азия) (47,2%), а в развитых странах наиболее распространен подтип В (12,3%); эпидемия ВИЧ-инфекции в России и странах СНГ была вызвана вариантом

подтипа А, который продолжает доминировать на этих территориях [115, 170]. Все подтипы ВИЧ-1 сформировались в Африке (за исключением подтипа В, окончательная эволюция которого завершилась за пределами этого континента), и последующее их неравномерное распределение по земному шару считают следствием миграционных процессов в популяции человека [100, 201].

Генетические формы ВИЧ, образующиеся в результате рекомбинации вирусов разных подтипов и встречающиеся достаточно часто, называют циркулирующими рекомбинантными формами (CRF), обозначая их буквами, соответствующими родительским подтипам (например, CRF02_AG).

Слежение за распространением различных субтипов ВИЧ – важнейшая часть эпидемиологического мониторинга ВИЧ-инфекции, позволяющая отслеживать пути передачи инфекции. Продолжаются исследования, целью которых является оценка влияния субтипа вируса на течение, передачу ВИЧ-инфекции и эффективность противовирусной терапии [7, 19]. Окончательного мнения по данному вопросу в настоящее время не существует, так как результаты исследований в этой области разнородны в силу различных эпидемиологических и методологических причин [119, 120, 128].

Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ проводится на базе Санкт-Петербургского Центра СПИДа с 2004 года по образцам крови, полученным из Северо-Западного региона [30].

Субтип А встречался у больных в 91% случаев, субтип В и рекомбинантная форма GRF03 АВ (CRF) регистрировались примерно в равных долях – 3,6 и 3,2% соответственно. В единичных случаях регистрировались рекомбинантная форма CRF01 АЕ, субтип С и рекомбинанты АВ [38].

В настоящее время в Северо-Западном регионе субтип А1 по-прежнему доминирует и составляет 86,7% всех случаев ВИЧ-инфекции. На втором месте субтип В, выявляемый в 10,7% случаев, и 1% связан с рекомбинантной формой CRF06 сrx. Зарегистрированы также субтипы С, G, F1 и варианты CRF02 AG и CRF03 АВ, но они являются единичными случаями для нашего региона и связаны с заносами из других регионов мира [7, 30, 31].

До настоящего времени в Санкт-Петербурге преобладал инъекционный путь передачи среди потребителей инъекционных наркотиков, до 60% всех случаев [28]. Однако доля полового пути передачи неуклонно растет и составляет почти 40% [20, 25, 33]. Половой путь доминирует при передаче не субтипов А. Среди пациентов, инфицированных вирусом субтипа В, мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), составляют более 50%, что характерно для стран, где субтип В является доминирующим. Вполне возможно, что в этой социальной группе имеет место циркуляция как местных штаммов вируса, так и занос ВИЧ субтипа В из европейских стран.

Эта особенность может быть фактором риска для распространения первичной лекарственной устойчивости вируса среди ВИЧ-инфицированных МСМ, что наблюдается в Европе и США в значительном проценте случаев [7, 48, 97, 219, 221].

1.6. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ

Изучение лекарственной устойчивости ВИЧ проводится в двух направлениях: оценка уровня первичной (передающейся) лекарственной устойчивости ВИЧ и анализ фармакорезистентности у пациентов, принимавших АРВП [13, 23]. В России нормативным документом, устанавливающим правила проведения тестирования лекарственной устойчивости ВИЧ, является МР № 5956-РХ от 06.08.2007 «Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам» [54, 61, 62]. Кроме того, при анализе фармакорезистентности следует учитывать и международные стандарты диагностики и лечения. В 2011 году были представлены обновленные Европейские рекомендации по тестированию лекарственной устойчивости ВИЧ, определяющие показания к тестированию, методы и способы интерпретации результатов.

В связи с уже многолетним опытом применения ВААРТ и постоянным увеличением охвата терапией больных ожидалась угроза появления передающейся лекарственной устойчивости среди ВИЧ-инфицированных, как это

уже произошло в других странах [217, 224]. Для оценки уровня первичной резистентности в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов ВОЗ публикует обновляемый список мутаций лекарственной устойчивости, которые должны учитываться при анализе [32, 48, 225]. В перечень анализируемых мутаций 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 [9, 31, 32, 99].

Данные об уровне первичной фармакорезистентности ВИЧ в России довольно ограниченные. При анализе в подавляющем большинстве случаев не учитывались требования ВОЗ, необходимые для адекватного сравнения результатов, полученных на разных территориях и в разные годы.

На 6-й конференции по патогенезу, лечению и предупреждению ВИЧ (IAS, 2011) были представлены результаты изучения уровня первичной устойчивости вируса среди ВИЧ-инфицированных Москвы и Московской области. Среди 56 проанализированных образцов, полученных от не леченных ВИЧ-инфицированных пациентов, мутация фармакорезистентности была обнаружена только в одном случае [183]. Прозвучали следующие цифры: при анализе первичной устойчивости среди ВИЧ-инфицированных пациентов в странах Центральной Америки мутации резистентности выявлены в 8,5% случаев (5,4% – ННИОТ, 4,6% – НИОТ, 0,5% – ИП); в Италии – в 10% (2% – ННИОТ, 8% – НИОТ, 2% – ИП); в США – мутации устойчивости выявлены в 9% образцов [7].

В Санкт-Петербургском Центре СПИДа было проанализировано 111 образцов крови, полученных от не леченных пациентов, зарегистрированных в Санкт-Петербурге с 1998 по 2011 год. Почти в 80% случаев инфицирование произошло после 2006 года, то есть после начала широкого применения ВААРТ в нашем регионе. Ни в одном случае не были обнаружены мутации лекарственной устойчивости. Таким образом, уровень первичной резистентности в нашем регионе остается до сих пор чрезвычайно низким [89], и мы продолжаем мониторинг ситуации.

Европейские эксперты рекомендуют определение профиля резистентности до начала АРВТ с учетом того, что в Европе уровень первичной устойчивости в большинстве стран составляет от 5 до 10% [182, 218]. Но, учитывая значительные различия в уровнях первичной фармакорезистентности ВИЧ на разных территориях, для отдельных регионов рекомендуются более углубленные исследования экономической эффективности тестирования, так как тестирование до начала АРВТ является экономически эффективным только тогда, когда уровень первичной устойчивости ВИЧ превышает 1–5 % [113, 114, 177]. Соответственно, определение лекарственной устойчивости ВИЧ до начала ВААРТ в нашем регионе остается экономически нецелесообразным [92].

При недостаточной приверженности и прерывании больным терапии возникает ситуация, когда пациент в течение достаточно длительного времени может находиться под воздействием медленно убывающей концентрации ННИОТ в крови и клетках, то есть в условиях монотерапии ННИОТ [30]. Это значительно увеличивает риск формирования фармакорезистентности к ННИОТ, и далее при возобновлении уже фактически неуспешной схемы лечения будут накапливаться и мутации устойчивости к другим принимаемым антиретровирусным препаратам. С этой точки зрения, гораздо более безопасно сочетание ННИОТ с препаратами группы НИОТ с более длительным периодом полужизни, например, с эмтрицитабином или тенофовиrom [149, 205].

С этой особенностью схем лечения, включающих препараты с различным временем полужизни, связана рекомендация проводить тестирование лекарственной устойчивости у пациентов, прервавших лечение сочетанием препаратов, содержавшим ННИОТ, если предполагается продолжить терапию препаратом из группы ННИОТ [30]. В этом случае необходимо провести анализ, как можно раньше после приема последней дозы, то есть, как только вирусная нагрузка ВИЧ достигнет уровня, достаточного для проведения тестирования. Это условие позволяет выполнить анализ, пока не произошли реверсия вируса к дикому типу и переход мутантного варианта в «минорную» популяцию, недоступную для рутинных методов тестирования. Как правило, исследование рекомендуется

провести в течение 1–3 месяцев после прерывания ВААРТ, содержащей ННИОТ [117].

Результаты проведенного изучения лекарственной устойчивости у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге в 2011 году [31, 89] показали, что частота обнаружения различных мутаций соответствует частоте назначения, длительности применения препаратов лечения ВИЧ-инфекции и высоте генетического барьера для формирования лекарственной устойчивости. На первом месте со значительным отрывом идет мутация устойчивости к НИОТ M184V в гене обратной транскриптазы ВИЧ, значительно снижающая чувствительность к ламивудину и эмтрицитабину.

Затем следуют две мутации резистентности к ННИОТ – эфавиренцу и невирапину – G190S/A и K103N/S. Далее с небольшим отрывом друг от друга идет целая группа мутаций резистентности к НИОТ. Сначала L74V/I – мутация, снижающая чувствительность к нетимидиновым аналогам нуклеозидов – диданозину и, в меньшей степени, абакавиру. И далее комплекс мутаций к тимидиновым аналогам нуклеозидов (MPAT) – D67N/G, T215Y/F/I/S/V, K70R и K219Q/E/R/N, каждая из которых вносит свой вклад в снижение чувствительности к азидотимидину, ставудину и, в меньшей степени, тенофовиру, абакавиру и диданозину. MPAT часто обнаруживаются одновременно, но в различных сочетаниях. В 13% случаев была обнаружена мутация лекарственной устойчивости к НИОТ A62V, являющаяся для циркулирующего на территории России варианта ВИЧ IDU-A полиморфизмом, закрепившимся благодаря «эффекту основателя». Мутации устойчивости к ингибиторам протеазы регистрируются значительно реже. Мутация M184V, встречающаяся наиболее часто, обладает рядом как отрицательных, так и положительных характеристик. Ее появление обеспечивает вирусу высокую степень устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину, хотя не исключается сохранение остаточного терапевтического эффекта. С другой стороны, присутствие этой мутации приводит к снижению фитнеса ВИЧ (способности к адаптации и репродукции в определенных условиях окружающей среды), что в ряде случаев

компенсируется появлением других мутаций, позволяющим преодолеть эту невыгодную для вируса особенность.

Учитывая перечисленные особенности мутации M184V, ряд экспертов рекомендуют оставлять в схеме терапии ламивудин или эмтрицитабин даже при ее наличии. Замена этих препаратов на другие НИОТ у не приверженных пациентов зачастую чревата формированием целого комплекса мутаций устойчивости к различным НИОТ и дальнейшим переходом на дорогостоящие альтернативные схемы [6, 92, 218].

Кроме того, происходит замедление формирования мутаций резистентности к аналогам тимидина и других мутаций устойчивости, повышение чувствительности к зидовудину, ставудину и тенофовиру, а также есть сведения о повышенной иммуногенности вирусов, несущих эту мутацию, для защитных цитотоксических Т-лимфоцитов [13].

1.7. Клинические проявления ВИЧ-инфекции

В Российской Федерации принята классификация ВИЧ-инфекции, предложенная в 1989 году В.И. Покровским и модифицированная в 2006 году [70]. Она включает следующие стадии:

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.
3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.

4А – потеря массы тела менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

4Б – потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

4В – кахексия – генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, пневмоцистная пневмония, злокачественные опухоли, поражения ЦНС.

5. Терминальная фаза

Инкубационный период при ВИЧ-инфекции составляет чаще всего 2–3 нед, но может увеличиваться и до 6 мес, в редких случаях – дольше. Считается, что он начинается от момента инфицирования до развития острых проявлений заболевания и/или выработки антител. В этот период происходит быстрая репликация вируса, у больного еще нет антител, и вирус можно обнаружить только методами, определяющими его антигены (определение белка р24, нуклеиновых кислот) [1, 32].

Далее, после инкубационного периода, приблизительно у 50% инфицированных людей появляются симптомы острого ретровирусного синдрома (ОРС) или острой фазы ВИЧ-инфекции, во время которой возникают разнообразные клинические симптомы и синдромы заболевания [1, 11, 23, 53].

Проявления ОРС могут быть как субклиническими, так и тяжелыми, требующими госпитализации. Типичные симптомы появляются в период от 2 до 8 нед с момента заражения и включают лихорадку, повышенную ночную потливость, усталость, фарингит, сыпь, лимфаденопатию, миалгию, головные боли, тошноту, рвоту и диарею, снижение массы тела. По частоте: лихорадка бывает в 96% случаев, лимфаденопатия – 74%, фарингит – 70%, эритематозно-макулопапулезная сыпь на лице, туловище, конечностях – 70%, миалгии или артралгии – 54%, усталость – 70–90% [70].

Иногда эти проявления описывают как «мононуклеазоподобный синдром». У 12% больных выявляются различные неврологические нарушения, которые характеризуются развитием асептического менингита или менингоэнцефалита, периферической нейропатии или радикулопатии, парезом лицевого нерва, нарушением познавательных функций или психозом. У части больных развиваются вторичные заболевания (герпетическая инфекция, кандидоз,

пневмоцистная пневмония). У части больных острая ВИЧ-инфекция может протекать бессимптомно, а у части больных – по гриппоподобному типу [82, 172].

Продолжительность острой ВИЧ-инфекции чаще всего составляет около 3-х нед, но может продолжаться до нескольких месяцев [47, 70].

Далее острая фаза ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую, продолжительность которой может быть от 1 года до 7 лет, иногда при неблагоприятном течении острая фаза сразу же переходит в фазу вторичных заболеваний [173]. Во время субклинической стадии у пациентов при осмотре чаще всего диагностируется персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), и в среднем со скоростью 50 кл/мкл в год происходит снижение уровня CD4-лимфоцитов в крови. За субклинической следует стадия вторичных проявлений ВИЧ-инфекции, в которой происходит более активная репликация вируса ВИЧ, углубляется иммунодефицит и появляются на фоне иммуносупрессии различные инфекции грибковой, бактериальной, вирусной этиологии. Пациенты часто страдают от рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей, таких как: трахеобронхиты, гаймориты, фарингиты, синуситы. Появляются проблемы с кожей, слизистыми. В этот период у пациентов часто рецидивирует простой герпес, Herpes Zoster, орофарингеальный кандидоз, себорейный дерматит, грибковые поражения кожи [23, 70, 176]. Могут развиваться различные неврологические нарушения [1, 70, 77]. У части больных развиваются выраженные нарушения функции нервной системы, которые приводят к потере профессиональных навыков и к инвалидизации. Ранние отклонения в восприятии собственного заболевания и окружающего мира, наслаивающиеся на неврологические и инфекционные процессы в организме, отрицательно влияют на приверженность больных к терапии [7, 65, 161]. Нервная система стоит на втором месте после иммунной по частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции, что связано с наличием патогенетических механизмов поражения как периферической, так и центральной нервной системы [35].

Развиваются оппортунистические инфекции, прежде всего, туберкулез [66], которые являются лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди

больных с ВИЧ-инфекцией. Также поражается желудочно-кишечный тракт, почки, костная система [77, 78, 79, 171].

ВИЧ-инфекция приводит к иммуносупрессии, вследствие которой происходит активация и/или заражение оппортунистической инфекцией. Установлено, что многие ОИ и ВИЧ-инфекция взаимнообразно активируют друг друга. Это приводит к увеличению вирусной нагрузки ВИЧ, прогрессированию и распространению ВИЧ-инфекции. Когда у больного начинают появляться различные вторичные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией, устанавливается 4-я стадия заболевания [70].

1.8. Высокоактивная антиретровирусная терапия

В настоящее время ВААРТ – это комбинация из трех или реже четырех антиретровирусных препаратов, пути воздействия которых направлены на различные стадии репликации ВИЧ в организме человека [191, 197]. По механизму действия препараты делятся на несколько групп [23, 43, 85].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, являясь дефектным аналогом нуклеозидов, встраиваются в цепочку вирусной ДНК, тем самым делая невозможным пристраивание к ним следующего нуклеозида. Построение цепочки ДНК нарушается. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы встраиваются в активный центр фермента вируса, блокируя его дальнейшее построение. Ингибиторы протеазы блокируют активный центр протеазы вируса и нарушают формирование вирусных белков. Ингибиторы интегразы блокируют фермент вируса ВИЧ, встраивающего ДНК вируса в клеточную ДНК. Ингибиторы слияния нарушают процессы присоединения вирусной частицы к лимфоцитам (рис. 1) [23, 81, 193].

Механизм действия антиретровирусных препаратов

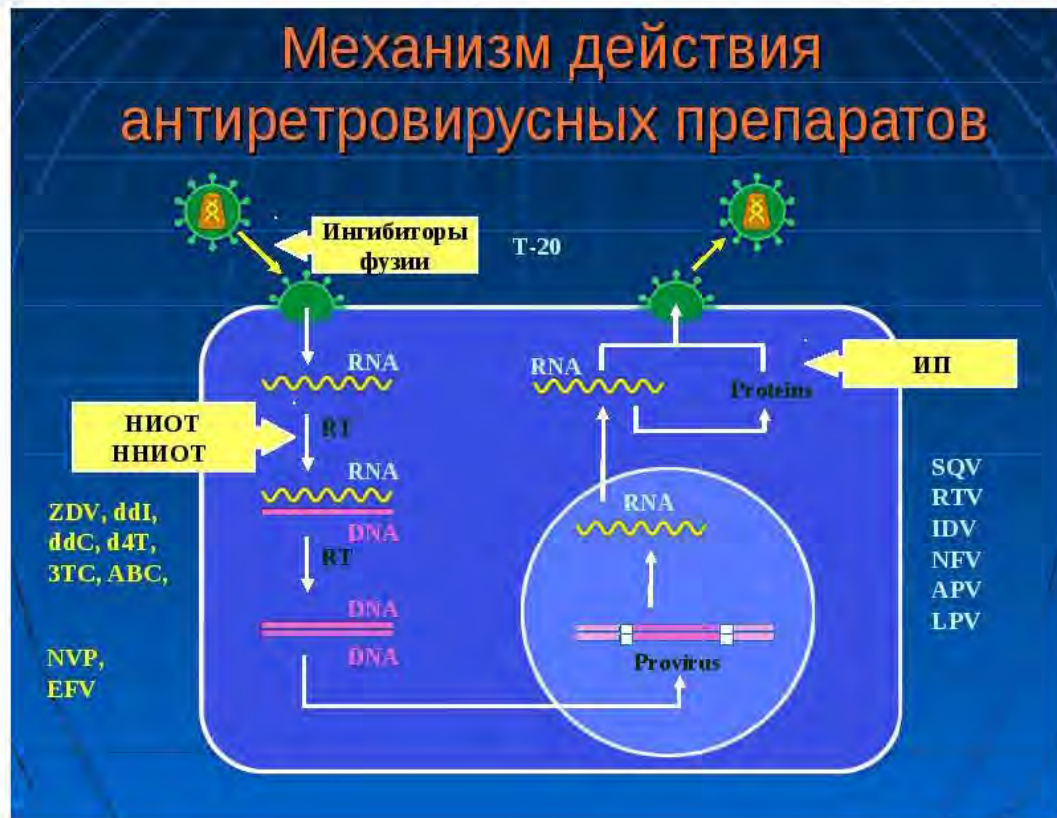


Рис. 1. Механизм действия антиретровирусных препаратов.

Согласно рекомендациям Федерального научно-методического центра СПИД (ФМНЦ) от 2006 года начинать противовирусную терапию следует [56, 62]:

- При снижении количества CD4-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл. независимо от стадии заболевания.
- При наличии стадии ВИЧ-инфекции 4Б в фазе прогрессирования или 4В, независимо от количества CD4-лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ.
- При количестве CD4-лимфоцитов 350–500 в мкл, если уровень РНК ВИЧ выше 100 000 коп/мл или возраст пациента более 55 лет.

Рекомендации определяют сроки начала терапии, выбор оптимального режима лечения, смену терапии при необходимости, включая оптимальное использование современных препаратов у больных, уже находящихся на лечении. Решение начинать терапию необходимо принимать индивидуально по отношению к пациенту с учетом его анамнеза развития заболевания, преморбидного фона,

наличия сопутствующих заболеваний, факторов риска прогрессирования СПИДа, сопутствующих заболеваний и готовности пациента к началу лечения [124, 130]. Высокая вирусная нагрузка (более 100 000 коп/мл) и быстрое снижение CD4 клеток (более 100 в год) определяют принятие решения в пользу начала ВААРТ [122, 123]. При активности вирусных гепатитов В и С как коинфекций, риске развития сердечно-сосудистых заболеваний и нефропатии показано более раннее начало ВААРТ.

Выбор схем терапии для лечения пациентов продолжает расширяться в связи с разработкой и появлением новых препаратов и эволюцией в стратегии их применения [75, 86, 168, 200].

Среди препаратов, применяемых в настоящее время, выделяется несколько групп:

– Ингибиторы слияния.

Механизм слияния вируса и клетки на сегодняшний день хорошо изучен и представляет собой сложный процесс, состоящий из нескольких этапов [1, 23]. Ингибиторы слияния блокируют последний этап проникновения ВИЧ в клетку-мишень. Последовательность событий выглядит таким образом: связывание с рецептором CD4 и корецептором вызывает конформационные изменения в молекуле gp41 (трансмембранной субъединице белка наружной оболочки). В результате обнажается гидрофобный N-концевой домен молекулы gp41 (пептид слияния), который внедряется в мембрану клетки-мишени. Этот момент называется «промежуточная конформация прешпильки» и является мишенью для разных ингибиторов слияния, включая энфувиртид (ENF, фузеон) и мараверок (MVC, целзентри). Фузеон является первым препаратом данного класса. В клинических исследованиях показал мощное ингибирующее действие на репликацию ВИЧ и высокую активность по отношению к вирусам, устойчивым к другим антиретровирусным препаратам [127]. Препарат вводится подкожно 2 раза в сутки, что ограничивает его применение. Исследования на резистентность показали, что вирусы, несущие мутации в gag и pol и проявляющие высокий уровень резистентности к НИОТ, ННИОТ и ИП, остаются чувствительными к

фузеону. Резистентность к фузеону связана с мутациями в области трех аминокислот HR1 [13].

Маравирок относится к группе препаратов – антагонистов хемокиновых рецепторов CCR5. Рецептор CCR5 клетки-мишени необходим вирусу ВИЧ для связывания с клеткой и для его проникновения внутрь клетки. Маравирок специфически связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, тем самым предотвращая проникновение ВИЧ внутрь клетки. Этот препарат предназначен для лечения пациентов, имеющих ограниченные лечебные возможности по причине резистентности к существующим видам лечения или их непереносимости [91, 97].

– Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Структурной основой всех препаратов из группы НИОТ лежит один из аналогов природного нуклеозида (тимидин, цитидин, аденин или гуанин), что определяет общее свойство метаболитов каждого из препаратов блокировать обратную транскриптазу ВИЧ и, соответственно, избирательно ингибировать репликацию вирусной ДНК. Под действием соответствующих ферментов препараты метаболизируются с образованием трифосфатов, которые и являются фармакологически активными. Способность препаратов этой группы ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в сотни раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека [85]. НИОТ активны в инфицированных ВИЧ Т-лимфоцитах и макрофагах и ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса [133, 154, 184].

К данному классу относятся:

Аналоги тимидина – зидовудин (AZT, ретровир, никавир, фосфазид, зидоэйт), ставудин (d4T, зерит, стаг).

Аналоги цитидина – хивид (ddG), ламивудин (3ТС, эпивир), эмтрицитабин (FTC, эмтрива).

Аналоги аденина – диданозин (ddi, видекс), тенофовир (TDF, виреад).

Аналоги гуанина – абакавир (ABC, зиаген).

Нуклеозидные ингибиторы были первыми препаратами для лечения ВИЧ-инфекции, представленными на фармацевтическом рынке. Зидовудин и ретровир были одобрены для лечения ВИЧ в 1987 году [70, 80, 121, 136].

– Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы впервые были описаны в 1990 году [1, 70]. Препараты этой группы вызывают разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокируют активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы. Не ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой альфа-, бета-, гамма- или сигма-ДНК-полимеразы. При монотерапии или снижении концентрации препарата до субоптимальной быстро и в высоком проценте случаев развивается устойчивость вирусов. Относятся к препаратам с низким генетическим барьером. Активны в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса. Препараты этой группы не нуждаются в активации внутри клетки.

К ним относятся невирапин (NVP, вирамун), эфавиренц (EFV, суства, стокрин), этравирин (ETV, интеленс), DLV, рилпивирин (эдурент).

Все препараты этой группы имеют низкий генетический барьер, и для длительной эффективности требуется высокая приверженность пациента к лечению [8, 165, 175].

Недостаточное подавление вируса при длительном лечении почти наверняка приводит к развитию полной резистентности не только к используемому препарату, но и ко всей группе в целом. Одной точечной мутации ВИЧ в положении 103 (K103N) достаточно, чтобы исключить весь класс препаратов [13, 44].

Несмотря на проблемы резистентности, ННИОТ-терапия высоко эффективна в сочетании с аналогами нуклеозидов (НИОТ). Иммунологическая и вирусологическая эффективность ННИОТ у ранее не леченных пациентов эквивалентна применению ингибиторов протеазы [125, 126, 134, 159].

– Ингибиторы интегразы.

Ингибирование вирусной интегразы препятствует введению генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Геномы ВИЧ, не включенные в ДНК человека, не способны продуцировать новые вирусные частицы. Вследствие этого происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вируса в организме.

На сегодняшний день существует уже несколько препаратов – ралтегравир (RAL, исентресс). Используется с 2007 года. Препарат назначается при неэффективности других классов (НИОТ и ННИОТ), может входить в первую линию терапии и зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошей переносимостью [45]. Долутегравир – новый препарат данного класса – высокоэффективный и безопасный.

Будучи препаратами нового класса, ралтегравир и долутегравир активны в отношении штаммов ВИЧ, резистентным к другим классам ВААРТ, и не имеют перекрестной резистентности к ныне существующим препаратам.

Мутации, наблюдавшиеся в интегразе ВИЧ-1, которые приводили к резистентности к исентрессу, обычно включали замещение Q148 или N155, плюс одна или более дополнительные мутации [9].

– Ингибиторы протеазы (ИП).

Ингибиторы протеазы представляют собой однородный по структуре класс противовирусных препаратов, которые, в отличие от ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), действуют на завершающем этапе репродукции ВИЧ [1, 97, 169].

Вирусная протеаза включается в процесс размножения вируса на стадии воспроизведения вирионов. Аспартат-протеаза действует по принципу ножниц, разрезая полоски белков на зрелые вирусные частицы, которые затем покидают инфицированную клетку. Ингибиторы протеазы связывают активный участок фермента, предотвращая образование полноценных вирусных частиц, способных поражать другие клетки.

Первые ингибиторы протеазы появились в 1995 году и совершили переворот в лечении ВИЧ-инфекции [107, 166]. Этот класс антиретровирусных

препаратов в настоящее время является самым высокоактивным в отношении ВИЧ-инфекции. Лечение этими препаратами приводит к положительной динамике всех значимых маркеров инфекции (повышению числа CD4 клеток и снижению концентрации вируса в крови) [105, 108, 160, 186, 188]. Кроме того, при применении ИП в клинической практике снижается смертность и частота клинических состояний, определяющих диагноз СПИДа. Ингибиторы протеазы проявляют противовирусную активность не только в лимфоцитах, но и в клетках моноцитарного ряда. Для оказания противовирусного эффекта ингибиторам протеазы, в отличие от нуклеозидных аналогов, не требуется внутриклеточный метаболизм, поэтому они сохраняют продолжительный эффект как в остро инфицированных, так и в хронически инфицированных клетках.

В настоящее время используется большое количество препаратов этой группы. Это ампренавир (APV, агенераза), атазанавир (ATV, реатаз), ритонавир (RTV, норвир), саквинавир (SQV, инвираза), фосампренавир (FPV, телзир), калетра (LPV/r, лопинавир/ритонавир), дарунавир (DRV, презиста). Криксиван (INV, индинавир) и нельфинавир (NFV, вирасепт) в настоящее время не применяют.

При назначении ВААРТ необходимо учитывать совместимость препаратов, их взаимодействие и сочетаемость с другими препаратами, используемыми для лечения оппортунистических заболеваний [153, 155].

При назначении ВААРТ также необходимо учитывать генетический барьер каждого из назначаемых препаратов [110].

1.9. Генетический барьер антиретровирусных препаратов

Разные антиретровирусные препараты обладают разным генетическим барьером. Генетический барьер определен как количество необходимых мутаций, которые формируют резистентность к антиретровирусным препаратам [13].

К препаратам с низким генетическим барьером относятся те, у которых одна точечная мутация в геноме ВИЧ может вызвать высокий уровень

резистентности [112]. К ним относятся препараты из группы НИОТ – ламивудин и эмтрицитабин, ННИОТ первого поколения – эфавиренц и невирапин, энфувиртид (ингибитор слияния) и нелфинавир (ингибитор протеазы). Препараты с умеренным генетическим барьером потребуют несколько мутаций для формирования резистентности ВИЧ. К ним относятся НИОТ – аналоги тимидина, такие как диданозин, абакавир и тенофовир, а также большинство небустированных ингибиторов протеазы. Препараты с высоким генетическим барьером требуют большого количества мутаций для формирования резистентности. Это бустированные ритонавиром ИП, такие как дарунавир, лопинавир и т. д. Для развития резистентности к препаратам с высоким генетическим барьером необходимо последовательное формирование мутаций в течение длительного времени, что маловероятно [13, 30].

Чем выше генетический барьер препарата, тем меньше риск развития устойчивости вируса.

1.10. Приверженность к лечению

Под «приверженностью к лечению» в настоящее время принято понимать степень участия пациента в своем лечении [42]. Согласно данному определению, «приверженным» является человек, проявляющий активное, устойчивое стремление получать лечение, стремление, основанное на осознанном и информированном решении, принятом, как правило, в процессе консультирования [141].

Приверженность к лечению также может быть определена как способность человека следовать рекомендациям медицинского специалиста [102, 142, 202].

Приверженность к терапии позволяет поддерживать низкую вирусную нагрузку ВИЧ и способствовать поддержанию иммунного статуса пациента, таким образом, профилактировать оппортунистические заболевания и повышать качество жизни больного [8, 103, 196].

В свою очередь, не приверженность к терапии отрицательно влияет на состояние здоровья пациента, на близкое окружение больного и социум в целом. К этим негативным воздействиям можно отнести [8, 13, 203]:

- развитие виремии и иммуносупрессии;
- повышенный риск инфицирования половых партнеров пациента;
- присоединение и прогрессирование оппортунистических инфекций;
- формирование фармакорезистентных штаммов ВИЧ;
- риск перинатальной передачи инфекции от матери к ребенку;
- ухудшение качества и сокращение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

Так как лечение ВИЧ-инфекции является пожизненным, то возможны различные периоды, когда высокая приверженность сменяется усталостью или депрессией с последующим восстановлением режима лечения [17, 29, 42, 90].

В работах D.L. Paterson и соавт. (2000) демонстрируется сильное влияние приверженности на состояние здоровья ВИЧ-положительного пациента. Было обследовано 99 человек, принимающих ингибитор протеазы. При уровне приверженности выше 95% были лучшие вирусологические и иммунологические показатели [42, 106].

У всех пациентов с уровнем приверженности 95% была неопределяемая вирусная нагрузка. Такие же показатели ВН наблюдались только у 45% больных с приверженностью ниже 95%. Согласно исследованию в Сан-Франциско (UCSF) у людей с низкой приверженностью к ВААРТ, быстрее развивается стадия СПИДа. То есть имеются данные о прямом влиянии приверженности к лечению на его результаты.

Таким образом, результатом приверженности можно считать прием терапии, обеспечивающий высокий эффект лечения. Наиболее простой метод оценки приверженности заключается в подсчете количества принятых таблеток или проведенных процедур. Соответственно, процент выполненных назначений и будет показателем приверженности к лечению [92, 109, 192].

Очевидно, что чем выше приверженность к лечению, тем выше эффективность лечебных мероприятий – то есть, чем выше приверженность, тем больше вероятность успеха лечения [211, 213]. ВИЧ-инфекция и антиретровирусная терапия требуют крайне высокого уровня приверженности [67, 69, 104].

При пропуске дозы возникает риск снижения концентрации препаратов до субоптимального уровня, что создает вирусу благоприятные условия для формирования устойчивости к получаемой терапии [135]. В зависимости от генетического барьера АРВП-препарата порогом резистентности могут быть от 4–6 мутаций, но для части препаратов этот порог составляет всего лишь 1 мутацию. Таким образом, устойчивость вируса к препаратам с низким генетическим барьером формируется при пропуске всего нескольких доз, лишая пациента возможности использовать данные препараты, а в некоторых случаях и целую группу препаратов [216].

Основными последствиями низкой приверженности к лечению являются: снижение эффективности терапии и повышение дальнейших затрат на лечение, а также возрастает риск распространения штаммов ВИЧ, устойчивых к АРВТ среди населения [3, 6, 41, 91, 220].

1.11. Факторы формирования резистентности

Проблема повышения эффективности ВААРТ и профилактики развития резистентности остро стоит во всем мире. Ведущим фактором развития резистентности считается низкая приверженность пациента к лечению [8, 42, 152]. Существует мнение, что для препаратов с низким генетическим барьером даже редкие пропуски приема ВААРТ являются потенциально опасными и могут приводить к формированию устойчивости вируса к препаратам [13, 44, 180, 187].

В литературе описано большое количество факторов, влияющих на приверженность пациента к лечению. Это социальные, медицинские, психологические, этнические и другие факторы [8, 42, 162, 164, 209]. Важное

значение имеют побочные действия препаратов, частота приема и размер таблеток, ограничения диеты и другие факторы [18, 46, 145].

Однако все эти факторы указываются как влияющие на приверженность пациента к лечению, то есть могут способствовать формированию резистентности вируса к ВААРТ опосредованно, через снижение приверженности [189].

Прямое действие на формирование устойчивости по данным исследований оказывает уровень приверженности и генетический барьер антиретровирусных препаратов.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Условия и организация помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, набор клинического материала

Исследование проводилось в отделе социально-значимых инфекций НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИДа).

Центр СПИДа Санкт-Петербурга является основным лечебно-профилактическим учреждением, осуществляющим диспансеризацию и лечение ВИЧ-инфицированных больных [21, 25, 84]. Центр СПИДа состоит из двух крупных структурных подразделений – поликлиники на 140 тыс. посещений в год и стационара на 185 госпитальных мест.

В то же время Центр СПИДа является одним из самых крупных в Российской Федерации и ведущим центром Северо-Западного региона. С начала эпидемии ВИЧ-инфекции в нашем городе выявлено более 50 тыс. человек, из них на начало 2015 года состоят на учете в Центре СПИДа более 30 тыс. больных. В 2013 году на учет встали 2646 человек, в 2014-м – 2819 человек. ВААРТ получают около 12 тыс. человек, за 2014 год впервые ВААРТ была назначена почти двум тысячам больным. По оценочным данным, около 2,5 тыс. больных нуждаются в назначении ВААРТ. В табл. 1 приведены материалы по показателям заболеваемости, пораженности, летальности и количеству больных с ВИЧ-инфекцией с периода начала ВААРТ в Санкт-Петербурге. В течение всего периода сохраняются высокие показатели, характеризующие течение эпидемии.

**Таблица 1. Показатели развития эпидемии ВИЧ-инфекции
на фоне приема ВААРТ в Санкт-Петербурге**

Показатели	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2012 г.	2014 г.
Заболеваемость на 100 тыс. нас.	4078/89,1	3567/78,1	3037/65,6	2551/52,1	2293/45,6
Пораженность на 100 тыс. нас.	20877/ 456,2	26879/ 588,2	31910/ 689,2	34019/ 694,4	32773/ 651,8
Летальность на 1000 ВИЧ- инфицированных	501/23,4	420/15,4	609/18,7	968/27,7	1038/30,7
Число больных на ВААРТ	1113	2934	4612	8571	12311

Основными задачами Центра СПИД являются:

- обеспечение максимального доступа населения к услугам по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции для 30 тыс. пациентов города;
- обеспечение доступа ВИЧ-инфицированным пациентам к необходимым лабораторным исследованиям, в том числе иммунологическим и вирусологическим;
- осуществление амбулаторного приема, оказание консультативно-диагностической и лечебной помощи, госпитализация в стационар Центра СПИДа и другие стационары города по необходимости;
- выявление ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в назначении ВААРТ, обследование для начала лечения, мониторинг безопасности и эффективности терапии, выдача препаратов в аптеке Центра;
- диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническими гепатитами, а также коинфекциями;
- консультирование по вопросам приверженности к ВААРТ и к диспансеризации, работа с родственниками пациентов по вопросам формирования и улучшения приверженности к лечению у больных;
- консультирование пациентов специалистами Центра различного профиля (дерматологом, гинекологом, кардиологом, окулистом, неврологом, психиатром,

наркологом, психологом, хирургом, гематологом, гепатологом, фтизиатром, эндокринологом) для решения вопросов, связанных с оказанием помощи ВИЧ-инфицированным пациентам;

– взаимодействие с социальными службами города для оказания необходимой социальной помощи пациентам;

– организационно-методическая работа по проблеме ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях города.

Независимо от места проведения экспресс-тестирования с ВИЧ + иммуноферментный анализ (ИФА) для постановки диагноза пробы повторно исследовались на ИФА и иммуноблоттинг (ИБ) в Центре СПИДа. После подтверждения диагноза пациент ставился на диспансерный учет, проводилось первичное клиническое и лабораторное обследование с оценкой количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в плазме крови. Для назначения ВААРТ (CD4-лимфоциты в крови менее 350 кл/мкл, вирусная активность РНК более 100 тыс. коп/мл, проявление вторичных инфекций и т. д.) пациент рассматривался на специальной комиссии, состоящей из специалистов Центра. При необходимости проводятся дополнительные исследования, включающие генотипирование и фармакорезистентность. Комиссия рассматривает также смену АРВП при неэффективной терапии или проявлении негативных реакций и осложнений. В течение года через комиссию проходит от 1700 до 2100 первичных больных.

2.2. Материалы исследования

Клиническая часть работы выполнена на базе поликлинического отделения Центра СПИДа с 2010 по 2012 год. Обследование и дальнейшее диспансерное наблюдение больных ВИЧ-инфекцией включали сбор анамнеза заболевания, эпидемиологических данных, клинический осмотр с обследованием по системам и органам при постановке на учет и в динамике. Проводилась оценка тяжести основного заболевания по стадиям и выраженности клинических проявлений, а также диагностика сопутствующей патологии и осложнений. В общей сложности

было обследовано и проанализировано 205 больных, распределенных в 2 группы. Особенности клинической картины, иммунологические и вирусологические показатели были изучены в первой группе у 107 больных ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию и имевших в анамнезе резистентность вируса к одному или более антиретровирусному препарату. Вторую группу составили 98 пациентов, находящихся на комбинированной антиретровирусной терапии и не имевших какой-либо резистентности вируса к антиретровирусной терапии. Группы формировались по случайному принципу в течение указанного времени, то есть в период приема ВААРТ свыше четырех лет (с 2006 г.)

2.3. Методы исследования

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден при серологическом исследовании крови выявлением специфических антител к ВИЧ в реакциях ИФА, и далее в реакции иммуноблоттинга с использованием тест-систем как отечественного производства – системы НПО «Вектор» – «Антиген» и «Антиген-блот» (г. Новосибирск), «Рекомбинант-ВИЧ» (г. Электрогорск, г. Новосибирск, г. Санкт-Петербург), так и импортного производства фирмы Du Point – HIV-1 Western blot (США), Diagnostics Pasteur – NEW LAV BLOT (Франция) и совместного производства DiaPlus (Россия–Швейцария).

Иммуноферментный анализ выявляет суммарные антитела к белкам ВИЧ и применяется при скрининговом обследовании. В основе ИФА использован метод иммобилизации вирусных антигенов на планшетах, которые связываются антителами больного, а комплекс антиген–антитело выявляется с помощью конъюгата антивидового иммуноглобулина с ферментом. Метод специфичен (99%) и чувствителен (93–99%). Иммуноблоттинг используется при диагностике ВИЧ-инфекции в качестве экспертного метода и позволяет определять в крови больного антигены вируса. Молекулярно-биологические методы используются для определения концентрации ВИЧ и резистентности к антиретровирусным препаратам [23].

Современная диагностика ВИЧ-инфекции базируется не только на клинических данных, ее также невозможно представить без применения лабораторных методик, основанных на методе определения полимеразной цепной реакции (ПЦР). С момента внедрения в практику лабораторных исследований эта технология постоянно совершенствуется по пути автоматизации, расширения спектра применения, увеличения чувствительности и сокращения времени анализа. Внедрение методов молекулярной биологии позволило поднять медицинскую диагностику на качественно новый уровень. На сегодняшний день данная технология используется для диагностики ВИЧ-инфекции, а также предоставляет широкие возможности для мониторинга эффективности лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Полимеразная цепная реакция – это метод, имитирующий естественную репликацию ДНК и позволяющий обнаружить единичные специфические молекулы ДНК в присутствии миллионов других молекул.

Суть метода заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных участков ДНК в процессе повторяющихся температурных циклов. На каждом цикле амплификации синтезированные ранее фрагменты вновь копируются ДНК-полимеразой. Благодаря этому происходит многократное увеличение количества специфических фрагментов ДНК, что делает возможным дальнейший анализ [11, 23, 32].

Для проведения полимеразной цепной реакции необходимо наличие ряда компонентов в реакционной смеси. К этим компонентам относятся:

1. Праймеры – олигонуклеотиды, которые необходимы для обеспечения специфичности и чувствительности тест-системы.
2. Taq-полимераза – термостабильный фермент, который обеспечивает достраивание 3'-конца второй цепи ДНК по принципу комплементарности.
3. Смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов – является «строительным материалом», используемым Taq-полимеразой для синтеза второй цепи ДНК.

4. Буфер – это смесь анионов и катионов в определенной концентрации, которая обеспечивает стабильное значение pH и оптимальные условия для реакции.

5. Анализируемый образец – подготовленный к внесению в реакционную смесь образец, который может содержать ДНК вируса, служащую мишенью для последующего многократного копирования. При отсутствии ДНК-мишени специфический продукт амплификации образоваться не может.

Если в анализируемом образце присутствует искомая ДНК, то в процессе реакции амплификации с ней происходит ряд событий, обеспечиваемых определенными температурными циклами. Каждый цикл амплификации состоит из трех этапов.

1. Денатурация.
2. Отжиг.
3. Элонгация (синтез).

Циклы амплификации повторяются многократно, более 30 раз. В каждом цикле количество синтезированных копий фрагмента ДНК удваивается.

Результатом циклического процесса является экспоненциальное увеличение количества специфического фрагмента ДНК.

Постановка полимеразной цепной реакции состоит из трех стадий.

1. Подготовка пробы биологического материала.

Проводят извлечение ДНК или РНК из биопрепарата и удаление или нейтрализацию посторонних примесей для получения препарата ДНК или РНК с чистотой, пригодной для постановки реакции амплификации.

2. Амплификация (собственно ПЦР).
3. Детекция.

Существует несколько методов детекции продуктов ПЦР. В настоящее время используется способ детекции продуктов амплификации, который основан на гибридизации олигонуклеотидных зондов (искусственно синтезированных участков ДНК) с продуктами амплификации, содержащими ту или иную метку, детектируемую специальными приборами. В этом случае используют

систему детекции, аналогичную используемой в ИФА. Этот метод позволяет получать количественные результаты. Такой метод оценки результатов применяется, например, в тест-системах фирмы Roche с автоматизированной детекцией на анализаторах Cobas Amplicor. Однако и этот способ детекции в настоящее время вытесняется так называемой Real-time ПЦР. Метод Real-time ПЦР позволяет получать количественный результат в широком линейном диапазоне и исключает риск контаминации продуктами амплификации.

Разработаны методики обнаружения ВИЧ в сухих пятнах крови, востребованные при отсутствии условий для хранения образцов или невозможности быстрой доставки крови в лабораторию.

В молекулярной диагностике ВИЧ-инфекции можно обозначить 4 основных направления:

1. ДНК-диагностика ВИЧ.
2. РНК-диагностика ВИЧ.
3. Определение профиля резистентности ВИЧ.
4. ПЦР-диагностика оппортунистических инфекций.

Несмотря на высокую чувствительность (1–10 копий ДНК) и применение в течение 10 лет, метод определения ДНК ВИЧ не используется для диагностики ВИЧ без серологического подтверждения.

Количественные методы определения ВИЧ в периферической крови являются обязательными исследованиями при диспансерном наблюдении, для решения вопроса о назначении антиретровирусной терапии и при контроле эффективности ВААРТ.

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

Анализ мутаций фармакорезистентности ВИЧ выполнялся с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics), предназначенной для анализа гена протеазы (кодоны 1–99) и 2/3 гена обратной транскриптазы

(кодоны 1–335) [137]. Для создания профиля лекарственной устойчивости использовалась программа анализа мутаций HIVdb Program: Sequence Analysis, представленная на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>).

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

Также больным проводились исследования анализов крови, выполненные на гематологическом анализаторе Microscobos (Франция), биохимических анализов крови, включающие определение билирубина сыворотки крови, активности печеночных трансаминаз, при необходимости осуществлялись посевы крови, спинно-мозговой жидкости, мочи, мокроты, отделяемого со слизистой оболочки ротовой полости на бактериальную флору и грибы рода *Candida* при наличии клинических показаний. Проводились иммуноферментные анализы и ПЦР-диагностика возбудителей оппортунистических заболеваний, исследования на маркеры гепатитов и количественная PCR HCV. Этот комплекс позволял детализировать диагноз и оценивать успешность или не успешность ВААРТ.

Инструментальное обследование внутренних органов включало электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию придаточных пазух носа и органов грудной клетки, фиброгастроскопию (по показаниям). При необходимости выполнялась томография органов грудной клетки, компьютерная или магнитно-ядерная томография головного мозга. Как правило, эти исследования были углубленными и выполнялись в рамках отдельных научных программ с нашим участием.

Основным методом оценки текущего состояния был клинический метод, которым обследованы все больные ВИЧ-инфекцией, входящие в изучаемые группы. На основании данных клинико-лабораторного обследования (в диагностическом процессе, кроме врача-инфекциониста, принимали участие и другие специалисты: невропатолог, офтальмолог, фтизиатр, дерматолог и др.) выносилось заключение об инфицированности ВИЧ-инфекцией и стадии

заболевания в соответствии с классификацией В.В. Покровского и Центра по контролю за заболеваемостью в США (CDC), о наличии и степени выраженности сопутствующих заболеваний [70, 72, 76].

2.4. Методы математической обработки результатов

Статистический анализ проведен с использованием компьютерной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5 Лиц. № AXXR402C29502 3FA) [1]. Сравнение параметров в группах исследования проводилось с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрата и модуля ANOVA. Оценка частот выполнялась посредством критериев χ^2 , Пирсона, Фишера [15, 16, 68].

Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВААРТ

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Всего в течение 2010–2012 годов нами было обследовано 205 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших противовирусную терапию, прошедших обследование перед назначением антиретровирусной терапии и находившихся под наблюдением в течение не менее 12 мес. после начала ВААРТ.

Пациенты разделены на две группы по наличию и отсутствию резистентности вируса к одному или более антиретровирусным препаратам. Все обследуемые нами лица являются жителями Санкт-Петербурга.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании общепринятых клинических и эпидемиологических данных, который был подтвержден обнаружением специфических антител к ВИЧ и его отдельным белкам в реакциях иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга [22, 24]. У всех обследуемых заболевание было обусловлено ВИЧ первого типа.

3.1.1. Характеристика больных ВИЧ-инфекцией, имеющих резистентность вируса к одному или нескольким АРВП (1 группа)

Среди обследованных пациентов 107 человек имели подтвержденную резистентность вируса ВИЧ к препаратам ВААРТ.

При распределении по полу мужчин было несколько больше (56,1%), чем женщин (43,9%). Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение пациентов 1 группы по полу

Пол	Кол-во пациентов
Мужской	56,1 % (60/107)
Женский	43,9 % (47/107)

Средний возраст в этой группе составлял $40 \pm 9,1$ лет и колебался от 27 до 69 лет. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов 1 группы по возрасту

Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ*	P
40,0	47,0	32,0	9,11	13,0	38,8–41,7	< 0,05

* ДИ – доверительный интервал (здесь и далее).

При сборе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 47 (43,9%) обследуемых 1 группы инфицировались при внутривенном введении наркотиков, 60 человек (56,1 %) – при половых контактах, как гетеро-, так и гомосексуальных. Распределение данных по путям передачи обследуемых первой группы представлено в табл. 4.

Таблица 4. Распределение пациентов 1 группы по пути инфицирования

Путь инфицирования	Кол-во пациентов
парентеральный	43,9% (47/107)
половой	56,1% (60/107)

Среди пациентов инфицированных половым путем количество мужчин и женщин равно, среди инфицированных при употреблении инъекционных наркотиков преобладают мужчины. Распределение пациентов по полу и пути инфицирования представлены в табл. 5.

Таблица 5. Распределение пациентов 1 группы по полу и пути инфицирования

Пол	Половой путь	Инъекционный путь
Мужской	28% (30/60)	28% (30/60)
Женский	28% (30/47)	16% (17/47)

Срок инфицирования колебался от 1 года до 22 лет. Средний срок инфицирования составил 10,2 года. Распределение обследуемых пациентов по срокам инфицирования представлено в табл. 6.

Таблица 6. Распределение лиц с ВИЧ-инфекцией 1 группы по срокам инфицирования

Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
10,2	11,0	12,0	3,9	3,0	9,9–11,4	< 0,05

Антиретровирусная терапия была начата пациентам в среднем через $5,3 \pm 2,9$ года после инфицирования, колебания составили от 1 года до 13 лет. Данные представлены в табл. 7.

Таблица 7. Сроки начала ВААРТ у пациентов 1 группы

Среднее, лет	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
5,34	5,0	1,0	2,9	4,0	4,8–5,9	< 0,05

Для описания стадии заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов была использована Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции В.И. Покровского (2006 г.). В соответствии с ней стадию 3 (субклиническую)

имели 2 человека, стадию 4А (вторичных заболеваний) – 48 человек, 4Б – 23 человека и 4В (СПИД) – 34 больных.

В табл. 8 представлено распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии с вышеуказанной классификацией.

Таблица 8. Распределение лиц с ВИЧ-инфекцией 1 группы по стадиям заболевания

Стадия	3	4А	4Б	4В
Кол-во больных N = 107	1,8% (2)	45% (48)	21,5% (23)	31,7% (34)

Среди пациентов, относящихся к стадии 3, было по 1 пациенту обоих полов, инфицированных половым путем. Среди пациентов в стадии 4А – 21 мужчина и 27 женщин, из них 27 человек (25%) заразились при половых контактах, а 21 (19,7%) – при внутривенном введении наркотиков. Среди пациентов стадии 4Б – 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. 9 представлено распределение ВИЧ-инфицированных лиц первой изучаемой группы в зависимости от стадии заболевания и пути инфицирования.

Таблица 9. Распределение ВИЧ-инфицированных 1 группы в зависимости от стадии заболевания и пути инфицирования

Стадии ВИЧ (классификация Покровского В.В.)	Путь инфицирования		Всего
	половой	парентеральный	
3	1	1	2
4А	27	21	48
4Б	13	10	23
4В	18	16	34

Часть пациентов активно употребляли алкоголь и/или психоактивные вещества в период приема ВААРТ. Среди пациентов 1 группы таких было 33 человека (30,8%). Данные представлены в табл. 10.

Таблица 10. Употребление ПАВ и/или алкоголя пациентами 1 группы в период приема ВААРТ

Употребление ПАВ	Кол-во пациентов N = 107
Употребляли	30,8% (33)
Не употребляли	69,2% (74)

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

В группе резистентных пациентов ННИОТ получали 73,3% больных, а ИП – 26,7% больных. Данные представлены в табл. 11.

Таблица 11. Схемы ВААРТ пациентов 1 группы

Схемы ВААРТ	Кол-во пациентов N = 107
НИОТ + ННИОТ	73,3% (78)
НИОТ + ИП	26,7% (29)

При назначении ВААРТ определялся уровень CD4-лимфоцитов, средний уровень составил 154,2 клетки, а колебания составили от 2 до 528 клеток. Данные представлены в табл. 12.

Таблица 12. Уровень CD4-лимфоцитов перед началом ВААРТ у пациентов 1 группы

Среднее CD4	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
154,2	148,0	85,0	104,4	147,0	133,6–174,8	< 0,05

Так же определялся уровень вирусной нагрузки перед началом ВААРТ, отмечались колебания от 2070 до 657 1752 коп/мл. Для оценки уровня вирусной нагрузки проведено логарифмирование, ВН log среднее составило 5,4.

3.1.2. Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших комбинированную антиретровирусную терапию и не имевших резистентность вируса ВИЧ к АРВП (группа 2 – сравнения)

В группе сравнения обследовано 98 пациентов, получающих антиретровирусную терапию и соответствующих критериям успешности ВААРТ.

При распределении по полу мужчин было больше (57,1%), чем женщин (42,9%). Данные представлены в табл. 13.

Таблица 13. Распределение пациентов 2 группы по полу

Пол	Кол-во пациентов N = 98
Мужской	57,1 % (56)
Женский	42,9 % (42)

Средний возраст в этой группе составлял $38,8 \pm 9,6$ лет и колебался от 22 до 66 лет. Данные представлены в табл. 14.

Таблица 14. Распределение пациентов 2 группы по возрасту

Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
38,8	36,0	32,0	9,57	13,0	36,7–40,5	< 0,0001

При сборе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 34 (34,7%) обследуемых 2 группы инфицировались при внутривенном введении наркотиков, 64 человека (65,3 %) – при половых контактах, как гетеро-, так и гомо-

сексуальных. Распределение путей передачи обследуемых 2 группы представлено в табл. 15.

Таблица 15. Распределение пациентов 2 группы по пути инфицирования

Путь инфицирования	Количество пациентов N = 98
парентеральный	34,7% (34)
половой	65,3% (64)

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. 16.

Таблица 16. Распределение пациентов 2 группы по полу и пути инфицирования

Пол	Половой путь	Инъекционный путь
мужчины	32,7% (32/56)	24,5% (24/56)
женщины	32,7% (32/42)	10,1% (10/42)

Срок инфицирования колебался от 1 года до 20 лет. Средний срок инфицирования составил $8,09 \pm 3,4$ года. Распределение обследуемых пациентов по срокам инфицирования представлено в табл. 17.

Таблица 17. Распределение лиц с ВИЧ-инфекцией 2 группы по срокам инфицирования

Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
8,09	7,5	12,0	3,38	7,0	7,4–8,7	< 0,0001

Антиретровирусная терапия была начата пациентам в среднем через $5,1 \pm 3,3$ года после инфицирования, колебания составили от 1 года до 13 лет. Данные представлены в табл. 18.

Таблица 18. Сроки начала ВААРТ у пациентов 2 группы

Среднее	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
5,13	5,0	1,0	3,3	5,0	4,5–5,8	0,0001

В соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции стадию 3 (субклиническую) имел 1 человек, стадию 4А (вторичных заболеваний) – 74 человека, 4Б – 13 человек и 4В (СПИД) – 10 больных.

В табл. 19 представлено распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии с вышеуказанной классификацией.

Таблица 19. Распределение лиц с ВИЧ-инфекцией 2 группы по стадиям заболевания

Стадия	3	4А	4Б	4В
Кол-во больных N = 98	1% (1)	75,5% (74)	13,3% (13)	10,2% (10)

Пациент, относящийся к категории 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. В табл. 20 представлено распределение ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от клинических категорий классификации CDC и путей инфицирования второй изучаемой группы.

Таблица 20. Распределение ВИЧ-инфицированных 2 группы в зависимости от стадии заболевания и пути инфицирования

Стадии ВИЧ (классификация Покровского В.В)	Путь инфицирования		Всего
	половой	парентеральный	
3	1	0	1
4А	52	22	74
4Б	6	7	13
4В	5	5	10

Часть пациентов активно употребляли алкоголь и/или психоактивные вещества в период приема ВААРТ. Среди пациентов 2 группы таких было 4 человека (4,1%). Данные представлены в табл. 21.

Таблица 21. Употребление ПАВ и/или алкоголя пациентами 2 группы в период приема ВААРТ

Употребление ПАВ	Кол-во пациентов N = 98
Употребляли	4,1% (4)
Не употребляли	95,9% (94)

Все пациенты, также как и группа 1, получали ВААРТ, состоящую из трех препаратов. Два препарата из группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ или ИП.

В группе не резистентных пациентов ННИОТы получали 56,1% больных, а ИП – 43,9% больных. Данные представлены в табл. 22.

Таблица 22. Схемы ВААРТ пациентов 2 группы

Схемы ВААРТ	Кол-во пациентов N = 98
НИОТ + ННИОТ	56,1% (55)
НИОТ + ИП	43,9% (43)

При назначении ВААРТ определялся уровень CD4-лимфоцитов, средний уровень составил 195 клеток, а колебания составили от 1 до 701 клетки. Данные представлены в табл. 23.

Таблица 23. Уровень CD4-лимфоцитов перед началом ВААРТ у пациентов 2 группы (контрольной)

Среднее CD4	Медиана	Мода	Стандартное отклонение	Межквартильный размах	95%-ный ДИ	P
194,7	197,0	145,0	118,0	168,0	171,0–218,5	< 0,05

Так же определялся уровень вирусной нагрузки перед началом ВААРТ, отмечались колебания от 1670 до 2 713 848 коп/мл. Для оценки уровня вирусной нагрузки проведено логарифмирование, ВН log среднее составило 5,2.

Таким образом, пациенты 1 и 2 групп были сопоставимы по полу, возрасту, срокам заболевания и начала ВААРТ, по состоянию иммунной системы и вирусной нагрузке, а также по назначению схем противовирусной терапии.

Более детальное сравнение приводится ниже.

3.2. Особенности клинического течения и иммунологические проявления ВИЧ-инфекции у больных, имеющих лекарственную устойчивость вируса к АРВП

Исследование проводилось в двух группах пациентов, которые были разделены по наличию или отсутствию у них резистентности вируса к антиретровирусным препаратам.

Среди пациентов обеих групп количество мужчин было практически одинаково (60 из 107 в группе резистентности и 56 из 98 в группе без резистентности), чем количество женщин, однако распределение в процентном отношении внутри групп практически не отличалось (мужчины 56,1% – 1 группа и 57,1% – 2 группа).

Обе группы являются однородными, соответственно зависимости между полом и развитием резистентности ВИЧ не выявлено (табл. 24).

Таблица 24. Сравнение исследуемых 1 и 2 групп по полу

Пол	Резистентность	95%-ный ДИ	P
Мужской	51% (60/116)	0,55–1,66	0,87
Женский	53% (47/89)		

При распределении по возрасту группы так же оказались однородными, статистически значимой разницы не было, соответственно возраст пациентов не оказывает влияния на развитие резистентности (табл. 25).

Таблица 25. Сравнение пациентов 1 и 2 групп по возрасту

	Пациенты 1 группы (резистентные)	Пациенты 2 группы (без резистентности)
Средний возраст	40 ± 9,11	38,8 ± 9,57
Медиана	47,0	36,0
95%-ный ДИ	38,8 – 41,7	36,7 – 40,5

P > 0,1

Пути инфицирования пациентов были разделены на две группы: половой и парентеральный. Больные, инфицированные половым путем, не распределялись на гетеро-, гомо- и бисексуалов, а учитывались единой группой. Те, кто был инфицирован парентерально, в большинстве случаев употребляли когда-либо внутривенные ПАВ или являются активными наркопотребителями.

Между группами резистентных и не резистентных пациентов не выявлено статистически достоверной разницы при распределении их по путям инфицирования. Соответственно, сам путь инфицирования напрямую не является фактором, способствующим развитию резистентности (табл. 26).

Таблица 26. Зависимость формирования фармакорезистентности от способа инфицирования

Путь инфицирования	Пациенты с резистентностью ВИЧ	95%-ный ДИ	P
инъекционный	58,0% (47/81)	0,38–1,19	0,17
половой	48,4% (60/124)		

Однако среди пациентов, инфицированных половым путем, количество мужчин и женщин примерно равно, а среди инфицированных при употреблении инъекционных наркотиков преобладают мужчины. Распределение пациентов по полу и путям инфицирования представлено в табл. 27.

Таблица 27. Сравнение пациентов 1 и 2 групп по полу с учетом пути инфицирования

	1 группа (резистентность)				2 группа (без резистентности)			
	парентеральный		половой		парентеральный		половой	
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%

Пациенты, имевшие резистентность вируса ВИЧ к антиретровирусным препаратам, 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, наличие семьи или устойчивых отношений, наличие работы и ее социальная значимость, уровень доходов на семью (в случае если это известно), наличие вредных привычек (употребление алкоголя или ПАВ).

Оценка социального статуса проводилась в баллах:

- наличие специального образования – 1 балл;
- наличие семьи или устойчивых отношений – 1 балл;
- наличие работы – 1 балл;
- работа на руководящей должности и/или наличие собственного дела – 1 балл;
- собственное жилье – 1 балл;
- доход выше среднего на семью – 1 балл;
- неупотребление ПАВ и не злоупотребление алкоголем в периоде наблюдения – 1 балл.

Пациенты, имеющие 2 и менее баллов, отнесены к группе с низким социальным статусом, 3–5 баллов – к группе со средним социальным статусом, 6–7 баллов – к группе с высоким социальным статусом.

Оценка социального статуса производилась комплексно и в целом отражает объективную картину социальной структуры обследованных больных.

В 1 группе 44 пациента (41,1%) имели низкий социальный статус, 61 человек – (57%) средний и 2 (1,9%) – высокий. Данные представлены на рис. 2.

Пациенты группы сравнения также были разделены по социальному статусу. 6 пациентов (6,1%) имели низкий социальный статус, 81 человек (82,7%) – средний и 11 (11,2%) – высокий. Данные представлены (см. рис. 2).

При сравнении пациентов по социальному статусу выявлена статистически достоверная закономерность. Чем ниже социальный статус, тем выше риск развития резистентности (табл. 28).

Таблица 28. Сравнение пациентов 1 и 2 групп по социальному статусу

Социальный статус	Резистентность ВИЧ	P
низкий	88,0% (44/50)	0,0001
средний	43,0% (61/143)	
высокий	15,0% (2/13)	

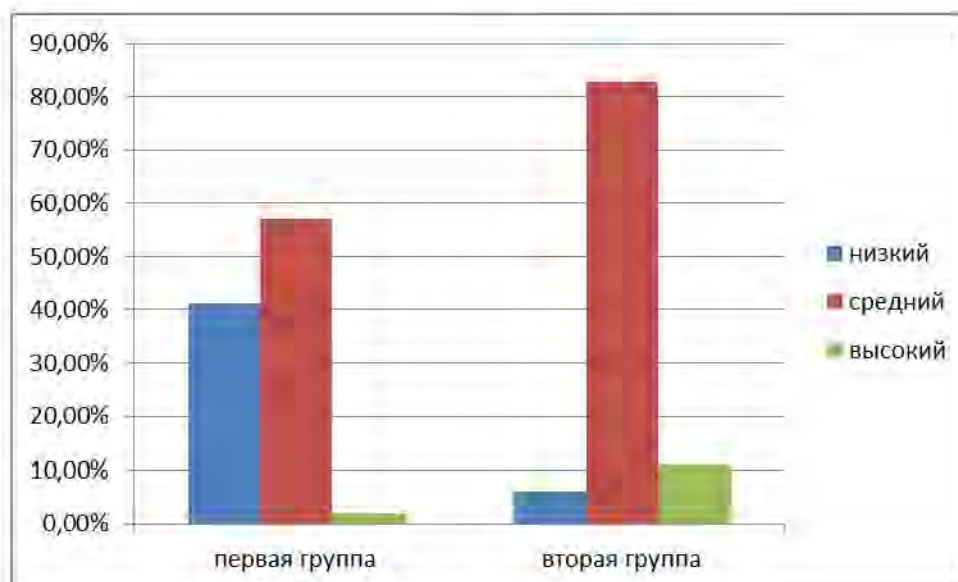


Рис. 2. Распределение пациентов первой и второй групп по социальному статусу.

Социальные факторы имеют важное значение при формировании у пациентов приверженности к лечению и поддержании режима приема ВААРТ на всем протяжении лечения.

Наибольшее количество пациентов с низким социальным статусом инфицированы парентерально при употреблении внутривенных наркотиков (табл. 29).

Таблица 29. Зависимость пути инфицирования от социального статуса

Социальный статус	Парентеральное инфицирование
Низкий (1)	80% (40/50)
Средний (2)	27% (38/143)
Высокий (3)	31% (4/13)

$P < 0,05$ между 1, 2 и 3

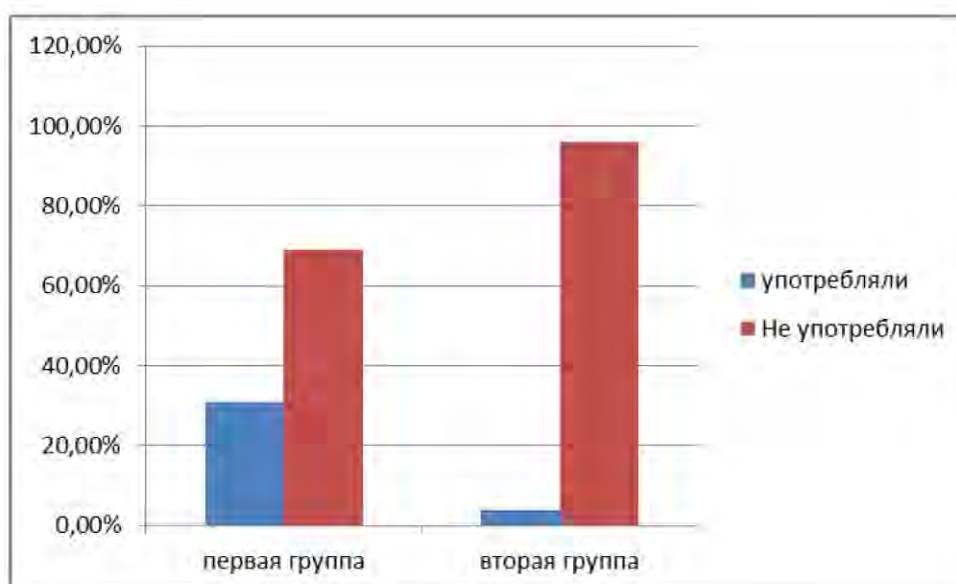
Некоторые пациенты употребляли психоактивные вещества и/или злоупотребляли алкоголем во время приема антиретровирусной терапии.

Подозрение на употребление ПАВ и алкоголя чаще всего фиксировалось врачом-инфекционистом, далее пациент направлялся на консультацию психиатра-нарколога Центра СПИДа. После установления диагноза пациент направлялся на лечение в городскую наркологическую больницу, а также получал психиатрическую, наркологическую и психологическую помощь в Центре СПИДа.

Среди резистентных пациентов количество употребляющих ПАВ и/или алкоголь было достоверно выше (39,8% – 33 чел.), чем в группе пациентов без резистентности (4,1% – 4 человека) (табл. 30, рис. 3).

Таблица 30. Сравнение групп пациентов по употреблению ПАВ и/или злоупотреблению алкоголем в период приема ВААРТ

Употребление ПАВ	Резистентность (есть)	Резистентности (нет)	95%-ный ДИ	P
Не употребляли	69,2% (74/107)	95,9% (94/98)	3,55–30,9	< 0,05
Употребляли	39,8% (33/107)	4,1% (4/98)		



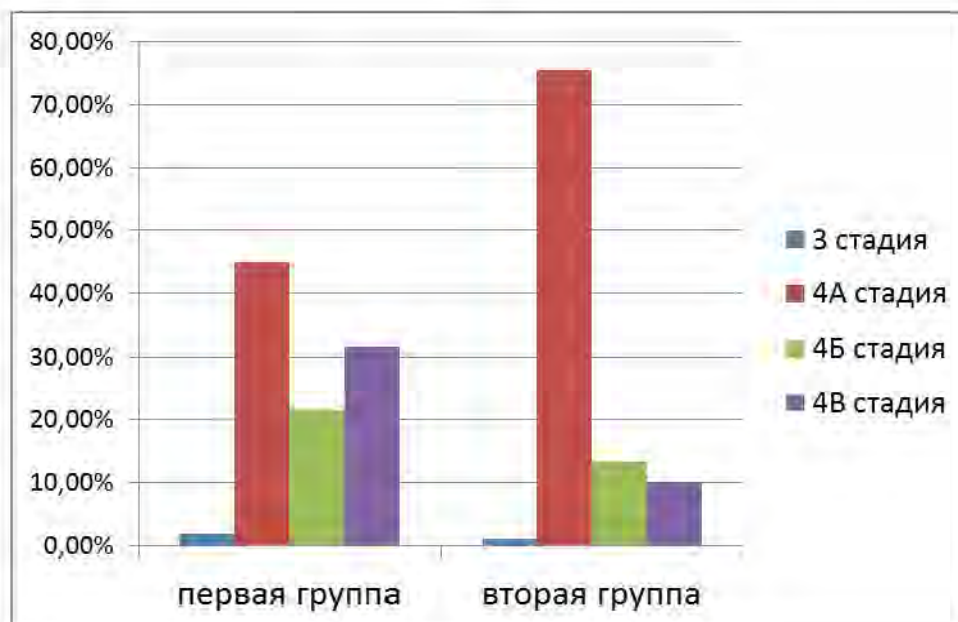
$P < 0,001$

Рис. 3. Употребление ПАВ и/или злоупотребление алкоголем пациентами первой и второй групп в период приема ВААРТ.

Важным фактором, влияющим на развитие резистентности, является длительность заболевания. Практически для всех пациентов был установлен срок инфицирования, который составил в первой группе от 1 года до 22 лет, в среднем – 10,2 года, а во второй – от 1 года до 20 лет, в среднем – 8,09 года. Статистически достоверно увеличение риска развития резистентности с увеличением срока инфицирования в 1,2 раза в год.

При сравнении больных 1 и 2 групп по тяжести инфекционного процесса было выявлено, что у резистентных пациентов «продвинутые» стадии заболевания встречались значительно чаще, чем в группе успешных пациентов.

Для описания стадии заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов была использована Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции В.И. Покровского (2006 г.). В соответствии с ней в первой группе стадию 3 (субклиническую) имели 2 человека, стадию 4А (вторичных заболеваний) – 48 человек, 4Б – 23 человека и 4В (СПИД) – 34 больных. Во второй группе стадию 3 (субклиническую) имел 1 человек, стадию 4А (вторичных заболеваний) – 74 человека, 4Б – 13 человек и 4В (СПИД) – 10 больных (рис. 4).



$P < 0,05$

Рис. 4. Распределение пациентов первой и второй групп по стадиям заболевания.

Таким образом, статистически достоверно, что пациенты первой (резистентной) группы находились в более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Риск развития резистентности у пациентов в продвинутой стадии заболевания был достоверно выше ($P < 0,05$) (табл. 31).

Таблица 31. Зависимость формирования фармакорезистентности ВИЧ от стадии заболевания

Стадия заболевания	Пациенты с резистентностью ВИЧ
4А	39% (48/123)
4Б	64% (23/36)
4В	77% (34/44)

$P < 0,05$

При анализе клинических проявлений выявлено, что количество относительно «легких» проявлений, таких как себорейный дерматит, орофарингеальный кандидоз, вирусные (герпетические) инфекции встречаются одинаково часто в обеих группах. Количество СПИД-индикаторных заболеваний, таких как кандидоз пищевода, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция), генерализованный туберкулез, а также туберкулез внутригрудных лимфоузлов и инфильтративный туберкулез легких значительно чаще выявлялись у пациентов первой группы, что коррелирует с распределением пациентов по стадиям заболевания. Количество пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, соответствует распределению пациентов по путям инфицирования, так как большинство тех, кто употреблял внутривенные наркотики, инфицированы вирусом гепатита С (табл. 32).

**Таблица 32. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у пациентов
1 и 2 групп на момент начала ВААРТ**

Клинические проявления	Группа 1 (резистентные)	Группа 2 (не резистентные)
Орофарингеальный кандидоз	84,1% (90)	72,4% (71)
Кандидоз пищевода	7,5% (8)	2% (2)
Себорейный дерматит	27% (29)	27,5% (27)
Кахексия	13% (14)	3% (3)
Туберкулез	15% (16)	6,1% (6)
Генерализованный туберкулез	9,6% (10)	1% (1)
Пневмоцистная пневмония	3,8% (4)	2% (2)
ЦМВ-инфекция	1,9% (2)	0
Лимфома	2,8% (3)	1% (1)
Токсоплазмоз	2,8% (3)	1% (1)
Лимфогрануломатоз	0,9% (1)	2% (2)
Вирусные инфекции (герпетические)	35,5% (38)	33,7% (33)
ХВГС*	53,3% (57)	47,9% (47)
Всего	107	98

* ХВГС – хронический вирусный гепатит С (здесь и далее).

Сравнение ВИЧ-инфицированных пациентов 1 и 2 групп в зависимости от стадии заболевания и путей инфицирования представлены в табл. 33.

Таблица 33. Сравнение пациентов 1 и 2 групп по стадиям заболевания и пути инфицирования

Стадия заболевания	Первая группа (резистентные)			Вторая группа (не резистентные)		
	Путь инфицирования		сумма	Путь инфицирования		сумма
	половой	паренте- ральный		половой	паренте- ральный	
3	1	1	2	1	0	1
4А	28	20	48	52	22	74
4Б	13	10	23	6	7	13
4В	18	16	34	5	5	10
Всего	60	47	107	64	34	98

Сроки начала ВААРТ в обеих группах составили в среднем 5 лет от момента инфицирования, достоверной разницы между группами не выявлено ($P > 0,05$), колебания составили от 1 до 13 лет.

При назначении ВААРТ определялся уровень CD4-лимфоцитов, в первой группе средний уровень составил 154 кл/мкл, а колебания составили от 2 до 528 кл/мкл. Во второй группе на старте терапии средний уровень CD4-лимфоцитов составил 194,7 кл/мкл при колебании от 1 до 701 кл/мкл. Соответственно, пациенты первой группы статистически достоверно ($P < 0,05$) имели более низкие показатели CD4-лимфоцитов, что коррелирует с тяжестью инфекционного процесса (табл. 34, рис. 5 и рис. 6).

Таблица 34. Показатели CD4-лимфоцитов у пациентов 1 и 2 групп на момент начала ВААРТ

Абсолютное количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл	1 группа (резистентные)	2 группа (не резистентные)
Менее 50	19,6% (21)	12,2% (12)
51–100	15% (16)	14,3% (14)
101–200	31,8% (34)	25,8% (25)
201–350	26% (28)	41,8% (41)
Более 350	7,5% (8)	6,1% (6)
Всего больных, чел.	107	98

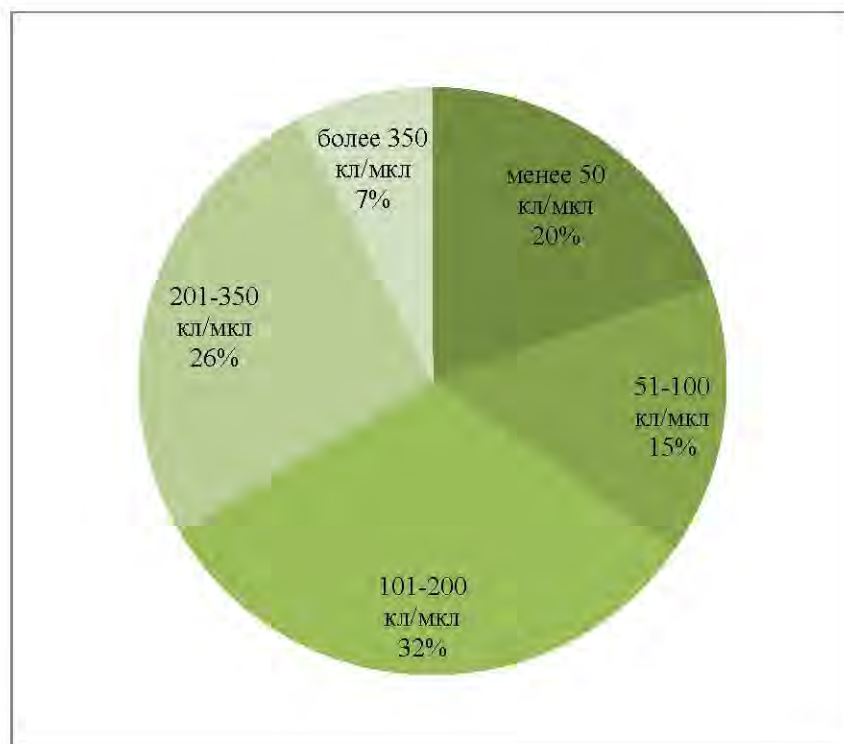


Рис. 5. Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов первой группы на момент начала ВААРТ.

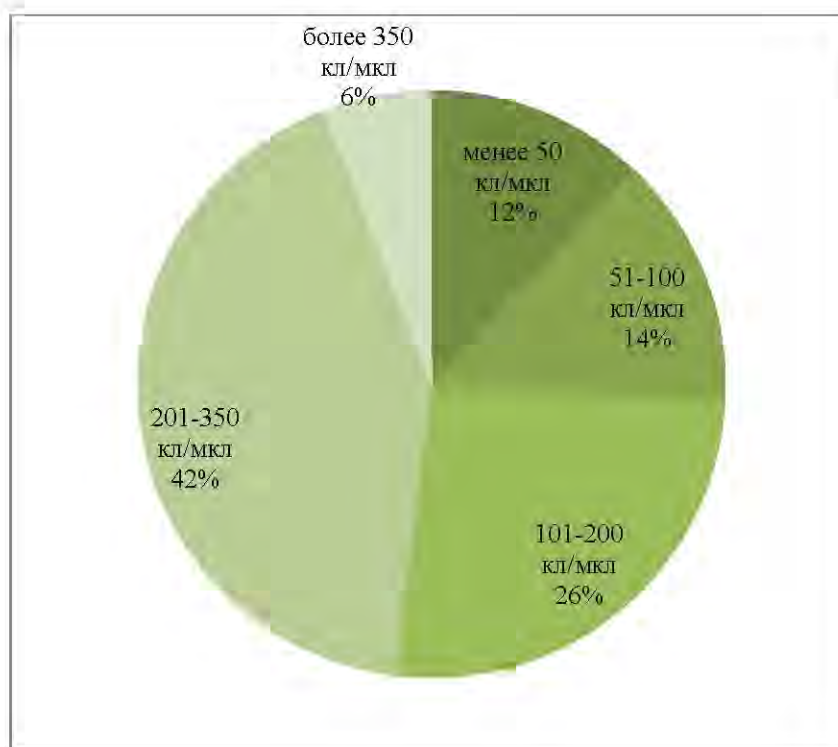


Рис. 6. Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов второй группы (контрольная) на момент начала ВААРТ.

Показатели CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл свидетельствуют о крайне тяжелом иммунодефиците, уровень CD4 клеток ниже 200 – тяжелый иммунодефицит (по международной классификации CDC соответствует стадии СПИДа). По национальным рекомендациям, при уровне CD4-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл показано начало ВААРТ.

Таким образом, среди пациентов первой группы большее количество больных находилось в состоянии тяжелого и крайне тяжелого иммунодефицита. Через 6 мес после начала ВААРТ отмечается выраженная положительная динамика иммунологических показателей во второй группе и несколько замедленная в 1 группе (табл. 35, рис. 7 и рис. 8).

Таблица 35. Сравнение показателей CD4-лимфоцитов у пациентов 1 и 2 групп до ВААРТ и через 6 мес после начала ВААРТ (%)

Абсолютное кол-во CD4-лимфоцитов, кл/мкл	1 группа (резистентные)		2 группа (не резистентные)	
	перед ВААРТ N = 107	через 6 мес ВААРТ N = 71	перед ВААРТ N = 98	через 6 мес ВААРТ N = 94
Менее 50	19,6	4,2	12,2	0
51–100	15,0	8,4	14,3	2,2
101–200	31,8	26,8	25,8	25,5
201–350	26,0	33,8	41,8	35,0
Более 350	7,5	26,8	6,1	37,3

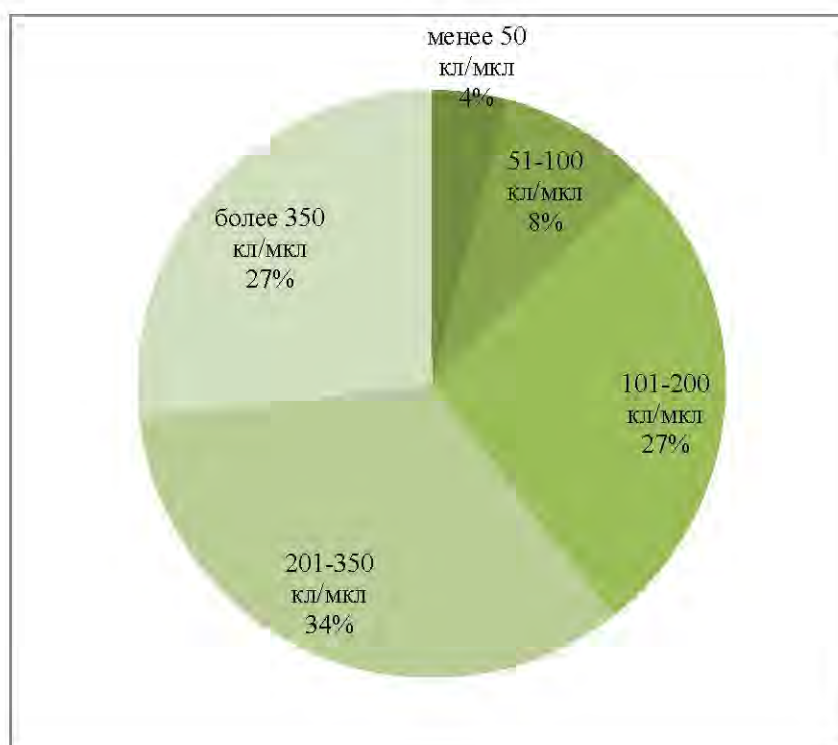


Рис. 7. Количество CD4-лимфоцитов у пациентов первой группы через 6 мес от начала ВААРТ.

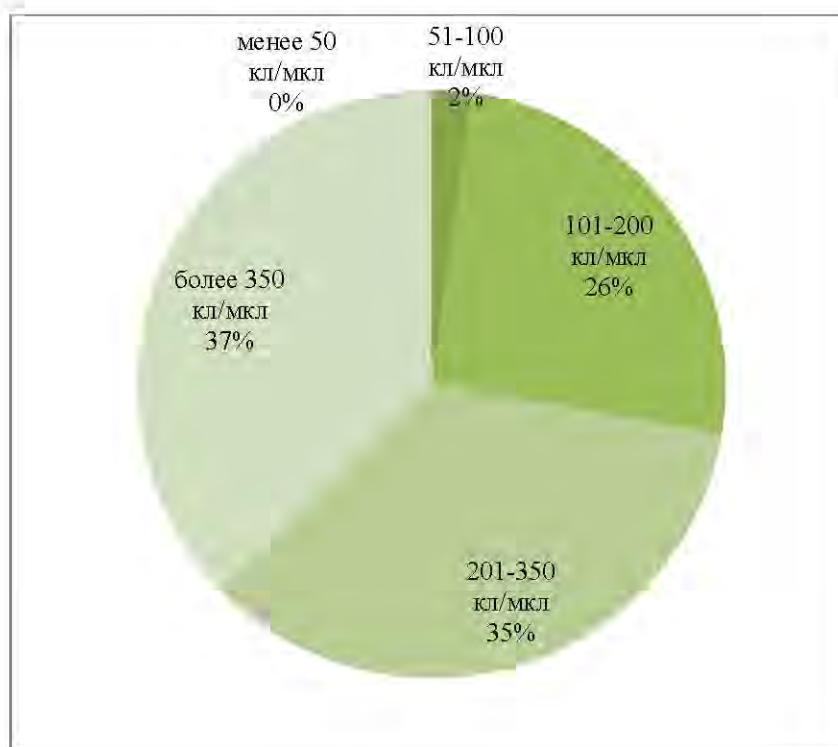


Рис. 8. Количество CD4-лимфоцитов у пациентов 2 группы через 6 месяцев от начала ВААРТ.

Так же до начала ВААРТ определялся уровень вирусной нагрузки. Для сравнения показателей в двух группах было проведено логарифмирование. Достоверной разницы при сравнении показателей групп не выявлено. Таким образом, уровень вирусной нагрузки на момент начала ВААРТ, являясь показателем активности инфекционного процесса, не оказывает влияния на прогноз дальнейшего развития резистентности к антиретровирусным препаратам (табл. 36).

Таблица 36. Количество вирусной нагрузки перед началом ВААРТ у пациентов 1 и 2 групп

Вирусная нагрузка	1 группа (резистентные)	2 группа (не резистентные)
	5,4 log	5,2 log
min	2070 коп/мл	1670 коп/мл
max	6 571 752 коп/мл	2 713 848 коп/мл

$P > 0,005$

Достижение неопределяемого уровня вирусной нагрузки в течение 12 мес. является показателем успешности ВААРТ.

При сравнении динамики показателей ВН в течение года получена достоверная разница показателей в двух группах пациентов (табл. 37). В группе пациентов без резистентности ВИЧ отмечается достижение неопределяемой вирусной нагрузки у 92,7% больных через год лечения, а в группе с резистентностью – только у 36,8%.

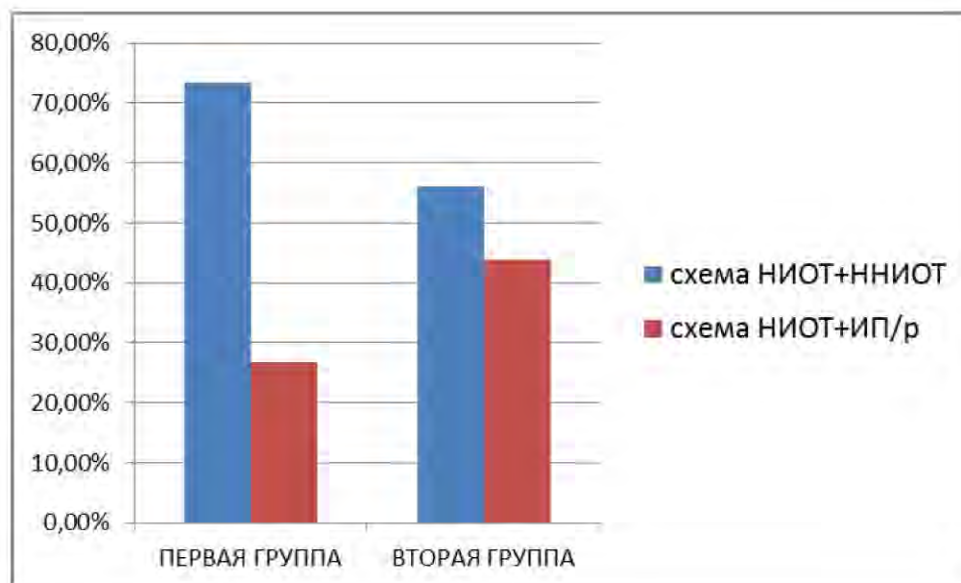
Таблица 37. Динамика вирусной нагрузки в 1 и 2 группах через 6 и 12 мес после начала ВААРТ

Достижение неопределяемого уровня ВН	1 группа (резистентные)	2 группа (не резистентные)
6 мес	31,8% (14 из 44 больных)	85,0% (74 из 87 больных)
12 мес	36,8% (21 из 57 больных)	92,7% (89 из 96 больных)
Всего на 1 схеме ВААРТ	39,5% (38 из 96 больных)	93,0% (91 из 98 больных)

Все пациенты получали ВААРТ, состоящую из трех препаратов. Два препарата из группы НИОТ и один препарат из группы ННИОТ или ИП. Использовались ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром.

В первой группе (резистентных) пациентов ННИОТ получали 73,3% больных, а ИП – 26,7% больных. В группе сравнения 56,1% больных получали ННИОТ, а ИП – 43,9% больных (табл. 38, рис. 9).

Таким образом, статистически достоверно, что назначение препаратов с низким генетическим барьером, к которым относятся все ННИОТ, повышает риск развития резистентности не только к ННИОТ, но и к НИОТ. Назначение ингибиторов протеазы, которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности даже в случае нарушения приверженности пациента к лечению.



$P < 0,005$

Рис. 9. Распределение ВИЧ-инфицированных первой и второй групп по схемам ВААРТ.

Таблица 38. Схемы ВААРТ, которые получали пациенты 1 и 2 групп

Схема ВААРТ	Кол-во человек (1 группа)	Кол-во человек (2 группа)
Схемы с ННИОТ		
AZT + 3TC + EFV	46	43
AZT + 3TC + NVP	7	7
ABC + 3TC + EFV	4	1
DDI + 3TC + EFV	5	0
D4T + 3TC + EFV	7	4
DDI + D4T + EFV	5	0
DDI + ABC + EFV	3	0

Схема БААРТ	Кол-во человек (1 группа)	Кол-во человек (2 группа)
Схемы с ИП		
AZT + 3TC + LPV/r	15	23
AZT + 3TC + ATV	6	4
AZT + 3TC + DRV/r	0	4
AZT + 3TC + SQV/r	1	1
DDI + ABC + NVF	1	0
D4T + 3TC + LPV/r	2	2
AZT + 3TC + NVF	1	0
DDI + 3TC + ATV	2	0
D4T + 3TC + ATV/r	0	5
ABC + 3TC + LPV/r	0	3
DDI + AZT + ATV	0	1

При обследовании больных, получающих БААРТ, учитывалась степень приверженности к лечению. Приверженность к лечению оценивается в процентах. За 100% принимается прием полной дозы препаратов БААРТ ежедневно на протяжении всего времени наблюдения. Уровень 100– 95% считается высоким, 94– 80% – средним, а ниже 80% – низким. Так же отмечалось наличие пропусков препаратов в течение двух и более недель. Приверженность пациентов к лечению оценивалась по записям в амбулаторных картах (записи лечащих врачей о приверженности, о перерывах в лечении, о несвоевременной явке за препаратами) и по журналу выдачи препаратов (регулярность визитов за препаратами).

При сравнении групп пациентов статистически достоверно определено, что уровень приверженности оказывает влияние на риск развития резистентности. Чем ниже приверженность к лечению, тем чаще фиксируется устойчивость вируса к препаратам БААРТ (табл. 39, рис. 10).

Таблица 39. Распределение пациентов 1 и 2 группы по уровню приверженности к лечению

Приверженность	1 группа (резистентные) N = 107	2 группа (не резистентные) N = 98
Высокая (более 95%)	21,5% (23)	81,6% (80)
Средняя (94–80%)	28,1% (30)	15,3% (15)
Низкая менее 80%	23,3% (25)	1,0% (1)
Пропуски более 2-х недель	27,1% (29)	2,1% (2)

$P < 0,001$

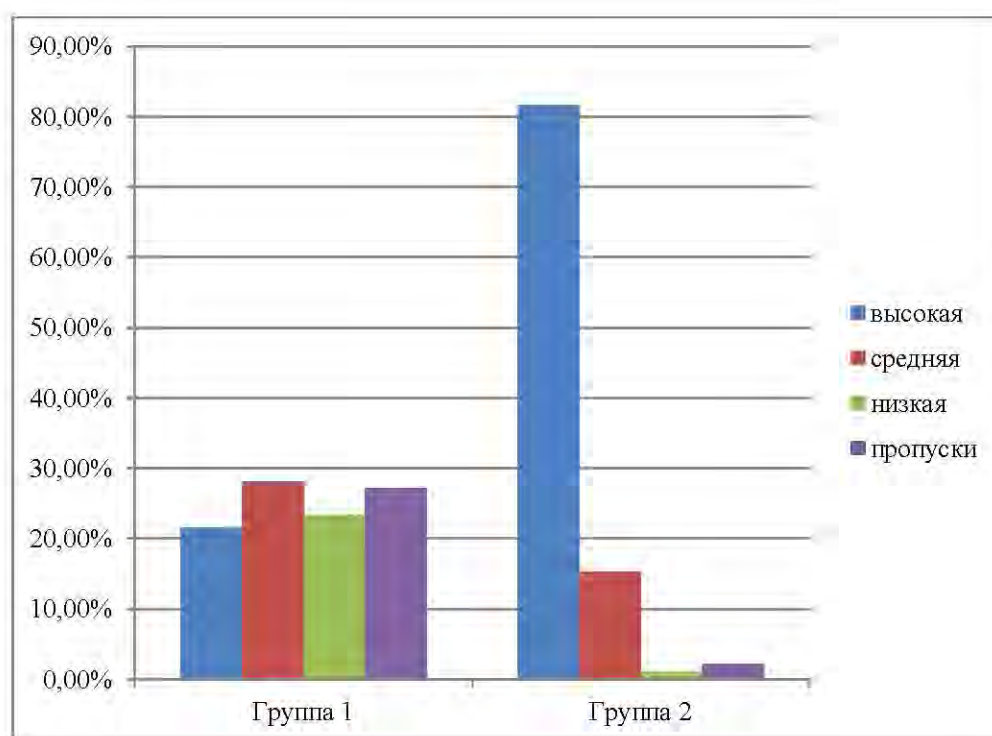


Рис. 10. Распределение пациентов первой (резистентной) и второй (контрольной) групп по уровню приверженности.

Резюме

Проведено сравнительное исследование двух групп пациентов. Все пациенты инфицированы вирусом иммунодефицита человека ВИЧ 1, преимущественно субтипа А. Все пациенты получали ВААРТ не менее года до включения в исследование. Первая группа больных (107 человек) имела в анамнезе вирусологическую неудачу на фоне приема ВААРТ, и при обследовании (тест на резистентность) в геноме вируса определены мутации резистентности, делающие вирус устойчивым к одному или нескольким антиретровирусным препаратам. Вторая группа контрольная, пациенты (98 человек) не имели вирусологической неудачи на фоне ВААРТ, вирус не имел мутаций резистентности и был чувствителен ко всем антиретровирусным препаратам.

При сравнении 1 и 2 групп пациентов выявлен ряд особенностей, которые статистически достоверно различаются в обеих группах и могут влиять на формирование устойчивости вируса к АРВП.

Назначение препаратов с низким генетическим барьером, к которым относятся все ННИОТ, повышает риск развития резистентности не только к ННИОТ, но и к НИОТ. Назначение ИП, которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности.

При исследовании социальных особенностей пациентов выявлено, что низкий социальный статус, активное употребление психоактивных веществ и/или алкоголя на фоне ВААРТ и низкая приверженность к лечению являются факторами, способствующими формированию резистентности вируса к АРВП.

К особенностям инфекционного процесса, повышающим риск развития устойчивости вируса, относятся: низкий уровень CD4-лимфоцитов при назначении ВААРТ как показатель тяжести инфекционного процесса, длительность заболевания, стадии заболевания 4Б и 4В. То есть чем более прогрессирует ВИЧ-инфекция, тем выше риск развития резистентности вируса к АРВП.

Не выявлено влияния на развитие резистентности ВИЧ таких факторов, как пол пациента, возраст, путь инфицирования (половой или парентеральный), срок начала ВААРТ и уровень вирусной нагрузки при назначении ВААРТ.

ГЛАВА 4. СВЯЗЬ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ

В предыдущей главе нами был выделен ряд показателей, по которым статистически достоверно различаются две исследуемые группы пациентов.

Из всех анализируемых показателей в процессе построения моделей были выделены 6 наиболее значимых, достоверно связанных с резистентностью:

- социальный статус пациента;
- стадия заболевания;
- употребление наркотиков и/или алкоголя во время приема ВААРТ;
- группа применяемых АРВИ;
- приверженность к лечению;
- длительность инфицирования;
- уровень CD4-лимфоцитов.

Мы имели следующие значения выделенных показателей в группах с резистентностью вируса и без нее. В табл. 40 даны значения, а на рис. 11 и на рис. 12 наглядно представлены различия по длительности инфекции и уровням CD4.

**Таблица 40. Длительность ВИЧ-инфекции у пациентов
1 и 2 групп**

	Нет резистентности (2 группа)		Резистентность (1 группа)		Р
	М ± m	min ч max	М ± m	min ч max	
Длительность заболевания в годах	8,1 ± 0,3	1 ч 14	10,6 ± 0,4	1 ч 22	< 0,001
CD4, кл/мкл	194 ± 12	1 ч 701	154 ± 10	2 ч 528	< 0,05

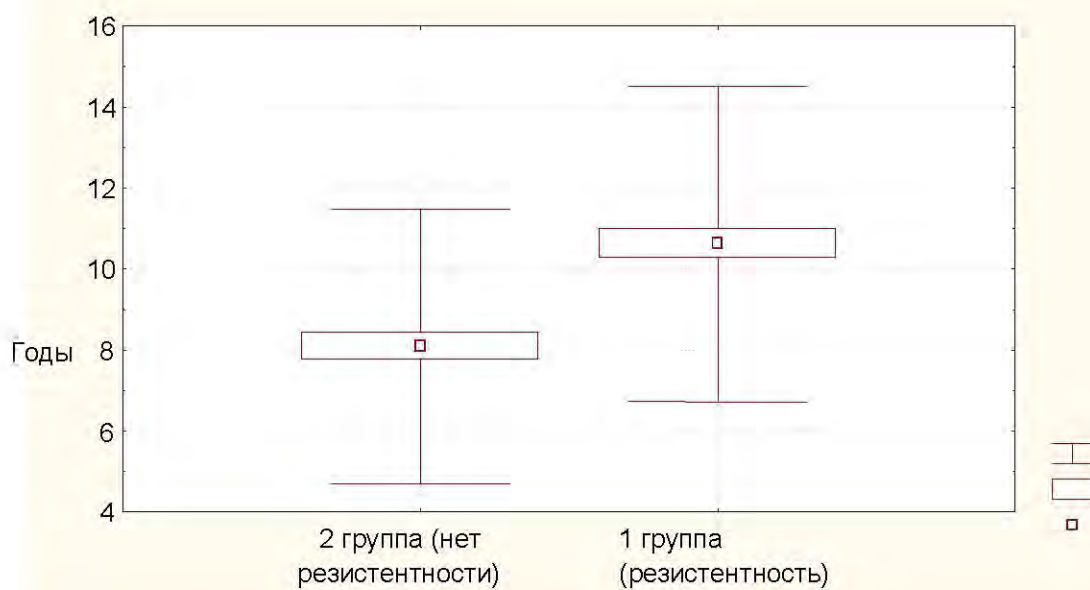


Рис.11. Длительность ВИЧ-инфекции у пациентов первой и второй групп.

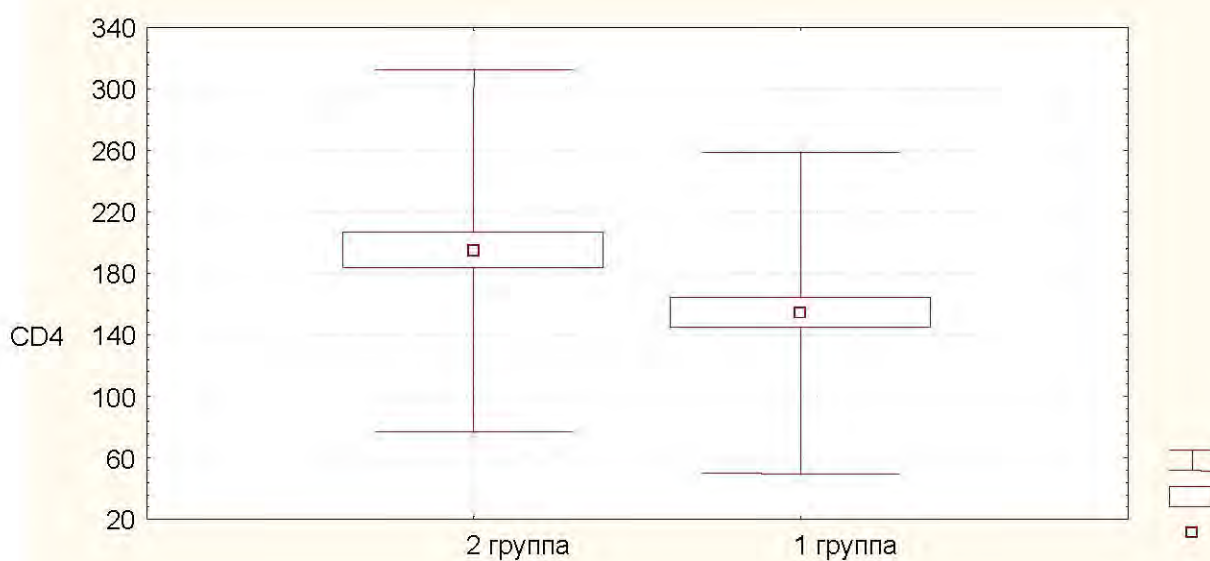


Рис.12. Содержание CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл) у пациентов первой и второй групп.

В табл. 41 представлены частота выявления резистентности ВИЧ при различных категориях качественных показателей.

**Таблица 41. Частота выявления резистентности ВИЧ
при различных значениях показателей**

Показатели	Значения показателей (X)	Группы				Всего
		Нет резистентности		Резистентность есть		
		абс.	%	абс.	%	
Социальный статус (P < 0,001) (X1)	Высокий – 0	11	84,6	2	15,4	13
	Средний – 2	81	57,0	61	43,0	142
	Низкий – 3	6	12,0	44	88,0	50
	Всего	98	47,8	107	52,2	205
Употребление ПАВ (P < 0,001) (X2)	Нет – 0	94	55,9	74	44,1	168
	Есть – 1	4	10,8	33	89,2	37
	Всего	98	47,8	107	52,2	205
Стадия ВИЧ-инфекции (P < 0,001) (X3)	3–4А – 0	75	60,0	50	40,0	125
	4Б – 1	13	36,1	23	63,9	36
	4В – 2	10	22,7	34	77,3	44
	Всего	98	47,8	107	52,2	205
Приверженность к лечению (P < 0,001) (X4)	1 – 1	79	77,5	23	22,6	102
	2 – 2	15	33,3	30	66,7	45
	3 или 4 – 3	4	6,9	54	93,1	58
	Всего	98	47,8	107	52,2	205
Класс АРВТ (P < 0,05) (X5)	ИП – 0	43	60,6	28	39,4	71
	ННИОТ – 1	55	41,7	77	58,3	132
	Всего	98	48,3	105	51,7	203

Обобщенная оценка по всему комплексу отобранных «работающих» параметров в вероятностном формате риска резистентности получена нами на основе логистического регрессионного анализа.

Также разработан алгоритм балльной оценки риска резистентности посредством традиционного расчета суммы неблагоприятных уровней показателей.

Для обеих моделей использовались изначально определенные категории качественных показателей с учетом частоты резистентности для каждой категории. Для количественных параметров (длительность ВИЧ-инфекции и уровень CD4 абсолютный) с помощью методов построения классификационных деревьев нами были получены критериальные значения этих параметров. Для длительности ВИЧ определено 1 пороговое значение – 8,5 лет, для CD4 абс. таких значений 2 – 50 и 200, что совпадает с данными ряда публикаций (табл. 42).

Таблица 42. Значения показателей длительности заболевания и уровня CD4 клеток для пациентов 1и 2 групп

Показатели	Значения показателей	Группы				Всего
		Нет резистентности		Резистентность есть		
		абс.	%	абс.	%	
Длительность ВИЧ-инфекции (P < 0,001)	До 8,5 лет – 0	55	69,6	24	30,4	79
	Больше 8,5 – 1	43	34,1	83	65,9	126
	Всего	98	47,8	107	52,2	205
CD4 абс. (P < 0,05)	От 200 – 0	47	60,3	31	39,7	78
	50–200 – 1	39	43,8	50	56,2	89
	Менее 50 – 2	11	35,5	20	64,5	31
	Всего	97	49,0	101	51,0	198

В процессе построения моделей показатель CD4 пришлось исключить из процедур моделирования для улучшения качества моделей, что может быть объяснено большим разбросом значений CD4 как в группе с резистентностью, так и в группе без нее.

Особый интерес представляет отношение рисков (OR) для показателей, на основе которых сформированы модели (табл. 43). Это отношение показывает, во сколько раз риск появления резистентности увеличивается, по сравнению с уровнем показателя, когда он минимален.

Таблица 43. Отношения рисков для показателей X1–X6

Показатели	Значения показателей	OR
Социальный статус (X1)	Высокий – 0	min риск
	Средний – 2	4,14
	Низкий – 3	40,33
Употребление ПАВ (X2)	Нет – 0	min риск
	Есть – 1	10,48
Стадия ВИЧ-инфекции (X3)	3–4А – 0	min риск
	4Б – 1	2,65
	4В – 2	5,1
Приверженность к лечению (X4)	100–95% – 1	min риск
	94–80% – 2	6,87
	Менее 80% или длительные пропуски – 3	42,08
Класс АРВП (X5)	ИП – 0	min риск
	ННИОТ – 1	2,15
Длительность ВИЧ-инфекции (6)	До 8,5 лет – 0	min риск
	Больше 8,5 – 1	4,42

С данным комплексом из 6 факторов было получено уравнение логистической регрессии. Логистическая регрессионная модель позволяет получить вероятность явления в зависимости от степени выраженности конкретного набора предиктных признаков (прогноз положительного эффекта дается при значении $y > 0,5$, отрицательного при значении $y \leq 0,5$ (y рассчитывается по оси ординат на графике логистической кривой) и степени влияния одного или группы предиктных признаков, в том числе и в процентах, на вероятность наступления прогнозируемого события (развития резистентности).

Параметры логистической функции III оптимальной модели приведены в табл. 44.

Таблица 44. Комплекс модельных характеристик для оценки риска резистентности посредством логистической регрессии

Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов A1–A6	Ранг прогностической значимости
Социальный статус	X1	1,07	2
Употребление ПАВ	X2	0,12	6
Стадия ВИЧ-инфекции	X3	0,77	4
Приверженность к лечению	X4	1,85	1
Класс АРВТ*	X5	0,55	5
Длительность ВИЧ (годы)	X6	1,14	3
Свободный член	B	–7,28	

* АРВТ – антиретровирусная терапия (здесь и далее).

Логистическая функция определяется как:

$$\Pi = A1*X1 + A2*X2 + A3*X3 + A4*X4 + A5*X5 + A6*X6 + B.$$

Подставив коэффициенты из табл. 44, получим Π для оценки риска резистентности:

$$\Pi = 1,07*X1 + 0,12*X2 + 0,77*X3 + 1,85*X4 + 0,55*X5 + 1,14*X6 - 7,28.$$

Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор увеличивает общий риск (то есть повышает вероятность анализируемого исхода), в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор уменьшает риск. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск, а также в случае разномасштабных, то есть измеряемых в разных единицах переменных, «выравнивает масштаб».

В нашем случае, все коэффициенты положительные, чем больше каждый из них, тем выше риск резистентности. Ранги (прогностическая значимость) в расчете рисков не принимают участия. Они показывают, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости риска. Прогностическая значимость – это «побочный» результат построения модели. Имеет смысл отметить следующий интересный факт. Оценка прогностической значимости комплекса показателей, на основе которых построена модель логистической регрессии посредством классификационных деревьев, показывает почти полностью совпадающий порядок значимости показателей за исключением предпоследнего и последнего рангов, поменявшихся местами.

При этом мы имели высокую оценку качества полученной модели:

$$\chi^2 = 122,73; P < 0,0001; OR = 25,5.$$

Полученная модель имеет свойства (%):

чувствительность – 80,95;

специфичность – 85,71;

прогностическая положительная – 85,86;

прогностическая отрицательная – 80,77;

диагностическая точность – 83,25.

Основываясь на сути уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска резистентности для конкретного пациента зависит от значений всех, входящих в данное уравнение показателей, то есть неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Чтобы воспользоваться моделью и точно оценить риск, необходимо по реальным данным рассчитать Π (ось абсцисс), а затем по логистической кривой

$$y = \exp(\Pi) / (1 + \exp(\Pi)),$$

определить вероятность шанса успешного лечения (ось ординат) (рис. 13).

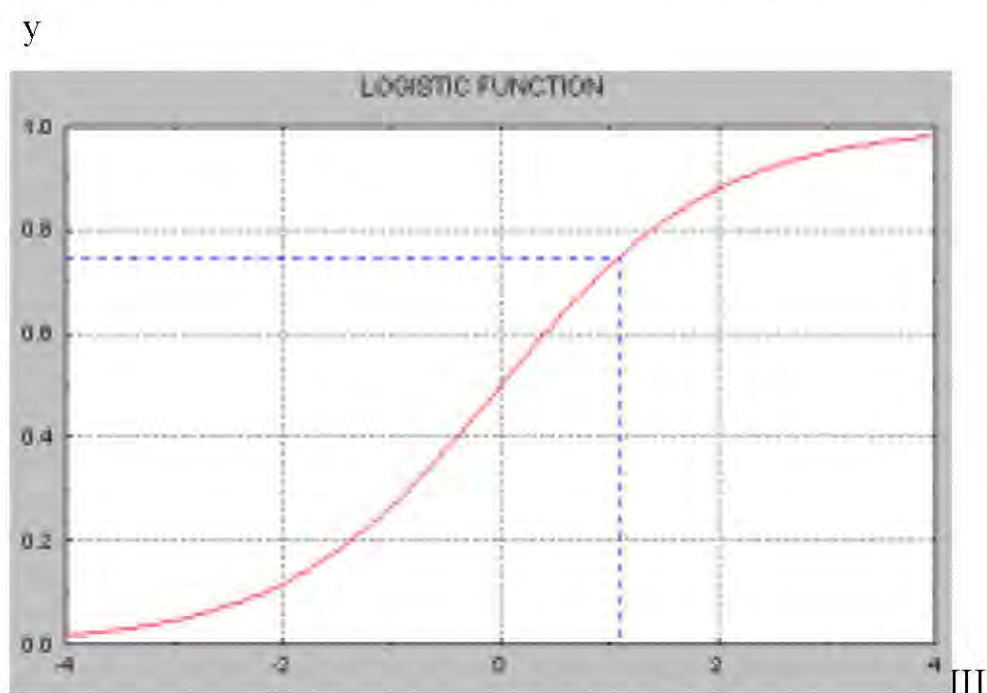


Рис.13. Логистическая кривая.

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения Π для оценки шанса:

$\Pi < -2,94$ – риск менее 5%;

$\Pi < 0$ – риск менее 50%;

$\Pi > 0$ – риск более 50%;

$\Pi > 2,94$ – риск более 95%.

Другим вариантом оценки риска развития резистентности является модель, полученная на основе формирования суммарного балла риска резистентности.

Для ее построения были использованы значения показателей, представленные в табл. 40, к которым добавлена интервальная оценка длительности ВИЧ. Суммарный балл риска мы получили суммированием 6-ти значений соответствующих показателей. Его значение может находиться в диапазоне 0–11 баллов. В табл. 45 даны значения СБР в группах без резистентности и при ее наличии.

Таблица 45. Значения суммарного балла риска в группах 1 и 2

	Нет резистентности N = 98		Резистентность N = 107		P
	M ± m	min ч max	M ± m	min ч max	
СБР	4,45 ± 0,14	1 ч 8	7,33 ± 0,20	2 ч 11	< 0,001

На рис. 14 наглядно представлены характеристики СБР в группах без резистентности и с резистентностью.

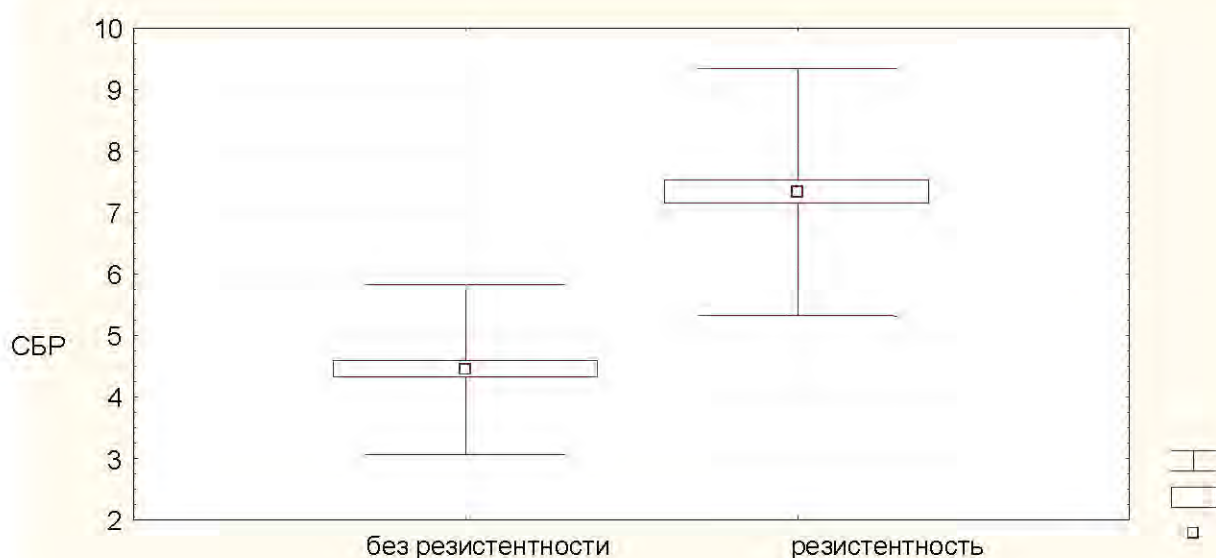


Рис. 14. Характеристики СБР в группах без резистентности и с резистентностью.

Но для практического использования принципиальное значение имеет интервальная оценка СБР, представленная в табл. 46.

Таблица 46. Частота резистентности при различных уровнях СБР

Значение СБР	Нет резистентности		Резистентность		Всего	OR
	абс.	%	абс.	%		
0–5 баллов	81	79,4	21	20,6	102	min риск
6–8 баллов	17	26,2	48	73,9	65	10,89
Больше 8 баллов	0	0,0	38	100,0	38	275,36
Всего	98	48,3	107	51,7	205	

Определено достоверное ($P < 0,001$) различие частот резистентности при различных уровнях СБР, а также очень высокий коэффициент ранговой корреляции $R_g = +0,91$, показывающий насколько согласовано увеличение частоты резистентности при переходах между уровнями СБР, и это очень наглядно видно на рис. 15.



Рис. 15. Частота резистентности при различных уровнях СБР.

Можно сказать, что при СБР, не превышающем 5 баллов, риск резистентности минимален, при СБР в диапазоне 6–8 баллов он существенно увеличивается, а при СБР больше 8 баллов риск развития резистентности значителен.

Полученные разными способами модели не только взаимно подтверждают значимость использованных в них показателей, но и позволяют оценить риск развития резистентности при АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Клинический случай 1

Пациент 3., мужчина, 40 лет. Инфицирован при внутривенном употреблении наркотиков в 2002 году. Не употребляет ПАВ около 10 лет. На учете в Центре СПИДа с 2009 года. Социальный статус высокий.

Диагноз: ВИЧ-инфекция 4А стадия, орофарингеальный кандидоз, себорейный дерматит. Хронический вирусный гепатит С.

Начало ВААРТ (2009 г.): комбивир (AZT + 3ТС) и стокрин (EFV) при уровне CD4 – 7% – 145 кл/мкл и вирусной нагрузке 1 175 025 коп/мл.

Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня получено через 1 год. Приверженность к лечению около 80%. Для повышения приверженности неоднократно проводились беседы, проведен психологический тренинг. В настоящее время (2014 г.) приверженность к лечению около 100%, успешно прошел курс лечения ХВГС, ВН HIV – стойко ниже определяемого уровня, CD4 – стойко выше 500 клеток. Получает кивексу (ABC + 3ТС) и стокрин (EFV) с 2013 года. Смена схемы в связи с лечением ХВГС.

Пример расчета суммарного балла риска и уравнения логистической регрессии (табл. 47).

Социальный статус – высокий – 0 баллов (X1).

Употребление ПАВ на фоне ВААРТ – нет – 0 баллов (X2).

Стадия ВИЧ-инфекции – 4А – 0 баллов (X3).

Приверженность к лечению – 3 группа (80%) – 3 балла (X4).

Класс АРВТ – НИОТ + ННИОТ – 1 балл (X5).

Длительность ВИЧ-инфекции – более 8,5 лет – 1 балл (X6).

**Таблица 47. Расчет суммарного балла риска.
Клинический случай 1**

Критерии	Баллы СБР	Коэффициент А1–А6
Социальный статус	0	1,07
Употребление ПАВ на фоне ВААРТ	0	0,12
Стадия ВИЧ-инфекции	0	0,77
Приверженность к лечению	3	1,85
Класс АРВТ	1	0,55
Длительность ВИЧ-инфекции	1	1,14
Всего баллов СБР	5	
III (логистическая функция)	–0,04	
Уровень риска резистентности	средний, 45%	

Всего 5 баллов по СБР – риск развития резистентности средний (около 50%).

Для получения логистической функции (III) складываем произведения коэффициента А1–А6 на количество баллов Х1–Х6:

$$III = 1,07*0 + 0,12*0 + 0,77*0 + 1,85*3 + 0,55*1 + 1,14*1 + (-7,28) = -0,04.$$

$III < 0$ – риск развития резистентности около 45%.

В данном клиническом примере резистентности ВИЧ у пациента не было.

Клинический пример 2.

Семейная пара, возраст обоих супругов по 49 лет. Муж инфицировался половым путем в 2002 году, на учете в Центре СПИДа также с 2002 года. Жена инфицирована мужем в 2004 году, на учете с 2005 года. Социальный статус обоих супругов средний. ВААРТ у обоих с 2006 года, получали комбивир (AZT + ЗТС) и стокрин (EFV).

Муж: Диагноз – ВИЧ-инфекция 4Б стадия, орофарингеальный кандидоз, дефицит массы тела более 10%. Уровень CD4-клеток на момент начала ВААРТ 10% – 110 кл/мкл, ВН – более 100 000 коп/мл. Через 6 мес. после начала ВААРТ получен неопределяемый уровень ВН, CD4-клетки 12% – 225 кл/мкл.

В течение 2-х лет уровень ВН оставался неопределяемым, далее на фоне нарушения приверженности к лечению (длительные, неоднократные перерывы – 4 группа) отмечен рост ВН, сделан тест на резистентность, выявлены мутации резистентности к стокрину. Проведена смена ВААРТ.

Жена: Диагноз – ВИЧ-инфекция 4А стадия, себорейный дерматит. Уровень CD4-клеток на момент начала ВААРТ 14% – 199 кл/мкл, ВН – 8100 коп/мл. Через 6 месяцев после начала ВААРТ получен неопределяемый уровень ВН, CD4-клетки 25% – 390 кл/мкл. За все время наблюдения уровень приверженности сохранялся высокий, около 95% – 1 группа, приверженности, ВН – стойко ниже 40 коп/мл, резистентности нет (табл. 48).

**Таблица 48. Расчет суммарного балла риска.
Клинический случай 2**

Критерии	Муж (баллы СБР)	Жена (баллы СБР)	Коэффициент А1–А6
Социальный статус	2	2	1,07
Употребление ПАВ на фоне ВААРТ	0	0	0,12
Стадия ВИЧ-инфекции	1	0	0,77
Приверженность к лечению	3	0	1,85
Класс АРВТ	1	1	0,55
Длительность ВИЧ-инфекции	1	1	1,14
Всего баллов СБР	8	4	
III (логистическая функция)	2,87	–5,45	
Уровень риска резистентности	высокий, до 90%	низкий, 0%	

Оценка риска посредством логистической регрессии:

Муж: $III = 2 \cdot 1,07 + 0 \cdot 0,12 + 1 \cdot 0,77 + 3 \cdot 1,85 + 1 \cdot 0,55 + 1 \cdot 1,14 - 7,28 = 2,87$.

Риск развития резистентности около 90%.

Жена: $III = 2 \cdot 1,07 + 0 \cdot 0,12 + 0 \cdot 0,77 + 0 \cdot 1,85 + 1 \cdot 0,55 + 1 \cdot 1,14 - 7,28 = -5,45$.

Риск развития резистентности 0%.

Таким образом, на примере данной супружеской пары, имевшей сходные стартовые позиции, можно увидеть, как меняется риск развития резистентности с течением времени и какие факторы этому способствуют.

Клинический пример 3.

Больной А., мужчина, 35 лет, активный потребитель внутривенных наркотиков, инфицирован парентерально в 2000 году.

На учете в Центре СПИДа с 2006 года с диагнозом: ВИЧ-инфекция 4А стадия, орофарингеальный кандидоз, ХВГС.

В 2006 году начато применение ВААПТ – комбивир (AZT + ЗТС) и стокрин (EFV). Перед началом ВААПТ CD4 – 1% – 10 кл/мкл, ВН – 42 200.

Неопределяемый уровень вирусной нагрузки получен через 12 мес, далее на фоне асоциального поведения и нарушения приверженности (прием до 50% препаратов – 3 группа приверженности) в 2008 году рост ВН до 363 000 коп/мл, определена резистентность к ЗТС и стокрину (EFV). Проведена смена ВААПТ, назначены комбивир (AZT + ЗТС) и калетра (LPV/r). Пациент находился в реабилитационном центре, в настоящее время по ВИЧ-инфекции фаза ремиссии (табл. 49).

**Таблица 49. Расчет суммарного балла риска.
Клинический случай 3**

Критерии	Баллы СБР	Коэффициент А1–А6
Социальный статус	3	1,07
Употребление ПАВ на фоне ВААПТ	1	0,12
Стадия ВИЧ-инфекции	0	0,77
Приверженность к лечению	3	1,85
Класс АРВТ	1	0,55
Длительность ВИЧ-инфекции	1	1,14
Всего баллов СБР	9	
III (логистическая функция)	3,29	
Уровень риска резистентности	высокий, 95%	

Оценка риска посредством логистической регрессии:

$$\text{Ш} = 3 \cdot 1,07 + 1 \cdot 0,12 + 0 \cdot 0,77 + 3 \cdot 1,85 + 1 \cdot 0,55 + 1 \cdot 1,14 - 7,28 = 3,29.$$

Риск развития резистентности 95%.

С помощью СБР и уравнения логистической регрессии с большой точностью можно определить степень риска развития резистентности для любого пациента, получающего ВААРТ. Однако есть единичные случаи, для которых данная система не работает. Это пациенты с первичной резистентностью.

Клинический случай 4.

Случай первичной резистентности наблюдался у пациентки Ж., 1975 года рождения. Пациентка наблюдалась в Центре СПИДа с 2006 года, инфицирована половым путем от мужа, который принимал ВААРТ (комбивир и стокрин). Социальный статус средний, ПАВ никогда не употребляла.

Диагноз: ВИЧ-инфекция 4А стадия, прогрессирование без ВААРТ.

CD4 17% – 328 кл/мкл, ВН – 981 962 коп/мл.

До начала ВААРТ пациентке проведено исследование на резистентность, выявлены мутации устойчивости к комбивиру и стокрину. С учетом резистентности назначена схема ВААРТ. Через 3 мес получено полное подавление репликации вируса (табл. 50).

**Таблица 50. Расчет суммарного балла риска.
Клинический случай 4**

Критерий	Баллы СБР	Коэффициент А1–А6
Социальный статус	2	1,07
Употребление ПАВ на фоне ВААРТ	0	0,12
Стадия ВИЧ-инфекции	0	0,77
Приверженность к лечению	0	1,85
Класс АРВТ	0	0,55
Длительность ВИЧ-инфекции	0	1,14
Всего баллов СБР	2	
Ш (логистическая функция)	–5,14	
Уровень риска резистентности	низкий, 0%	

Оценка риска посредством логистической регрессии:

$$\text{Ш} = 2*1,07 + 0*0,12 + 0*0,77 + 0*1,85 + 0*0,55 + 0*1,14 - 7,28 = -5,14.$$

Риск развития резистентности 0%.

В данном клиническом примере учтена схема ВААРТ, назначенная с учетом первичной резистентности и рассчитан риск развития резистентности в будущем.

Резюме

В предыдущей главе был выделен ряд показателей, по которым статистически достоверно различаются две исследуемые группы пациентов. Необходимо оценить вклад каждого показателя в процесс формирования резистентности ВИЧ. Для этого на основе логистического регрессионного анализа была получена обобщенная оценка риска резистентности ВИЧ по всему комплексу отобранных «работающих» параметров и разработан алгоритм балльной оценки риска резистентности посредством традиционного расчета суммы неблагоприятных уровней показателей.

Для количественных параметров (длительность ВИЧ-инфекции и уровень CD4-лимфоцитов) с помощью методов построения классификационных деревьев нами были получены критериальные значения. Для длительности ВИЧ определено одно пороговое значение – 8,5 лет, для уровня CD4-лимфоцитов таких значений два – 50 и 200 кл/мкл.

В результате анализа данных построено две модели.

1. Модель, построенная на основе логистического регрессионного анализа. С данным комплексом из 6 факторов было получено уравнение логистической регрессии. Все коэффициенты по всем шести показателям положительные, наиболее высокий коэффициент получен для приверженности к лечению, далее следует длительность заболевания, социальный статус пациента, стадия заболевания, группа препаратов (ИП или ННИОТ) и употребление ПАВ.

2. Другим вариантом оценки риска развития резистентности является модель, полученная на основе формирования суммарного балла риска резистентности ВИЧ. Для ее построения были использованы значения тех же

6 показателей, что и в предыдущей модели. Суммарный балл риска мы получили суммированием 6-ти значений соответствующих показателей. Его значение может находиться в диапазоне 0–11 баллов.

Для практического использования принципиальное значение имеет интервальная оценка суммарного балла риска. При СБР, не превышающем 5 баллов, риск резистентности минимален, при СБР в диапазоне 6–8 баллов он существенно увеличивается, а при СБР больше 8 баллов риск развития резистентности высокий.

Полученные разными способами модели не только взаимно подтверждают значимость использованных в них показателей, но и позволяют оценить риск развития резистентности ВИЧ к АРВП у любого пациента, получающего или только готовящегося к ВААРТ.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ К РАЗЛИЧНЫМ ГРУППАМ АРВП

При обследовании пациентов были выявлены мутации резистентности к различным группам антиретровирусных препаратов. У части пациентов были мутации сразу к нескольким группам препаратов. В табл. 51 представлено распределение пациентов, имеющих мутации резистентности по группам препаратов.

Таблица 51. Распределение пациентов, имеющих мутации резистентности по группам препаратов

Группа ВААРТ	Мутации к группам ВААРТ N = 107
НИОТ	75,3% (73)
ННИОТ	75,3% (73)
ИП	14,6% (14)
НИОТ + ННИОТ	54,0% (53)
НИОТ + ИП	13,3% (13)

Анализ устойчивости и мутаций по конкретным препаратам мы начали с выявления частоты устойчивости. Устойчивость была определена у 107 человек, данные о мутациях резистентности получены в 97 случаях. У большинства пациентов определялась резистентность сразу к нескольким антиретровирусным препаратам и/или несколько мутаций к препаратам одной или более групп.

Среди всех антиретровирусных препаратов лидерами по формированию резистентности являются ННИОТ NVP (ниверапин) и EFV (эфавиренц, стокрин) и НИОТ – ЗТС (ламивудин, эпивир) и FTC (табл. 52). Следует отметить, что мутации устойчивости к стокрину и невирапину практически идентичны, то есть если пациент получал один из этих препаратов, то резистентность формируется ко всей группе ННИОТ. Такая же ситуация с эпивиром и FTC. FTC в России не

применялся, но мы видим мутации к этому препарату наравне с эпивиром. Частота выявления резистентности в группе ИП была низкой.

Таблица 52. Частота устойчивости к препаратам ВААРТ

Резистентность к препаратам	Число случаев выявления устойчивости	% пациентов (N = 107)	«Лидеры»
НИОТ			
3TC	63	58,9	3
FTS	60	56,1	4
DDC	15	14,0	
AZT	5	4,7	
DDI	19	17,8	
D4T	7	6,5	
ABC	15	14,0	
TDF	3	2,8	
DLV	42	39,3	
ННИОТ			
EFV	72	67,3	2
NVP	79	73,8	1
ETR	2	1,9	
ИП			
FOS	2	1,9	
IDV	3	2,8	
SQV	2	1,9	
LPV	1	0,9	
RTV	3	2,8	
NFV	5	4,7	
ATV	3	2,8	
Другие ИП	0	0	

Проведен анализ частоты выявления мутаций. Лидерами по частоте выявления являются мутации устойчивости к НИОТ – M184V, к ННИОТ – K103N и G190S. К ИП мутации устойчивости выявлялись реже, а к большей части ИП не выявлялись вообще (табл. 53).

Таблица 53. Частота выявления мутаций устойчивости

Мутации устойчивости	Число случаев выявления мутаций	% пациентов (N = 107)	«Лидеры»
Мутации к НИОТ			
M184V	58	59,8	1
L74V	14	14,4	
V118I	2	2,1	
K219N1	6	6,2	
K70Q	4	4,1	
K219E	4	4,1	
A62	10	10,3	
D67N	8	8,3	
T215	7	7,2	
T69N	9	9,3	
V75	3	3,1	
L100I	2	2,1	
K65	6	6,2	
Y115	1	1,0	
F116	1	1,0	
Q151	1	1,0	

Мутации устойчивости	Число случаев выявления мутаций	% пациентов (N = 107)	«Лидеры»
Мутации к ННИОТ			
K103N	39	40,6	2
Y188	4	4,1	
V90	2	2,1	
V179	4	4,1	
V108	4	4,1	
Y181	11	11,3	
P225H	6	6,3	
K101	12	12,5	
M230	4	4,2	
G190S	30	31,3	3
L100	2	2,1	
Мутации к ИП			
L10I	9	9,4	
G48V	1	1,0	
I54V	3	3,1	
V82A	1	1,1	
L90M	3	3,1	
M46I	2	2,1	
L63	7	7,3	
A7I	4	4,2	
N88	2	2,1	
L50	1	1,0	
M36	2	2,1	
V82	1	1,1	

Для выявления связей характеристик устойчивости и мутаций с комплексной оценкой особенностей пациента, выраженной с помощью суммарного балла риска, мы объединили группы с детально проанализированной устойчивостью и без устойчивости, при этом для группы без устойчивости мы все показатели учитывали одинаково, то есть считали устойчивость и мутации полностью отсутствующими.

Если не учитывать данные показателей контрольной группы (без устойчивости), то происходят значительные изменения в количестве наблюдений в подгруппах с низким СБР, что изменяет частоты в подгруппах с СБР в сторону увеличения, и картина получается не полная. Точнее, все зависимости остаются, но выражены чуть слабее, в некоторых случаях получается «размазывание», а для части выявляются даже обратные зависимости. Причина такого эффекта понятна, ведь СБР мы формировали с учетом контрольной группы без резистентности вируса, где преобладали СБР низкого уровня, а для резистентной группы хоть и есть случаи с низким СБР, но они являются скорее исключением и не могут учитываться со степенью высокой достоверности.

Оценка взаимосвязи частоты устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности выявила, что достоверные различия частоты устойчивости к препаратам при различных уровнях СБР имели параметры, приведенные в табл. 54.

**Таблица 54. Распределение случаев резистентности к АРВП
по группам суммарного балла риска**

Параметры	СБР 0–5 баллов (низкий)		СБР 6–8 баллов (средний)		СБР 8–11 баллов (высокий)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Всего	P
Резистентность к ЗТС	17	16,7	28	43,1	18	50,0	63	***
Резистентность к ФТС	15	14,7	27	41,5	18	50,0	60	***
Резистентность к ДДС	1	1,0	11	16,9	3	8,3	15	***
Резистентность к ДДИ	2	2,0	11	16,9	6	16,7	19	**
Резистентность к ТДФ	0	0	3	4,6	0	0	3	*
Резистентность к ДЛВ	2	2,0	17	26,2	22	61,1	41	***
Резистентность к ЕФВ	8	7,8	31	47,7	31	86,1	70	***
Резистентность к НВП	9	8,8	36	55,4	33	91,7	78	***

* $P < 0,05$.

** $P < 0,01$.

*** $P < 0,001$.

Как видно из табл. 54, в большинстве случаев, чем выше СБР, тем выше риск развития резистентности. Однако не все препараты АРВТ выглядят одинаково при анализе показателей табл. 54.

В случае резистентности к ЗТС (эпивиру) при СБР 0–5 баллов число пациентов с резистентностью составляло около 17%, при СБР 6–8 баллов у 43% пациентов получена устойчивость вируса к препарату, а при СБР более 8 баллов – у 50% пациентов. Таким образом, СБР 6–8 баллов является достаточно высоким для формирования резистентности к ЗТС (43% случаев), дальнейшее увеличение СБР повышает риск резистентности, но в меньшей степени (до 50%). В то же время выявлено, что ЗТС (эпивир) при крайне высоком уровне СБР сохраняет эффективность у 50% пациентов.

Для стокрина и невирапина риск развития резистентности при СБР 0–5 баллов всего около 8%, при СБР 6–8 баллов – около 50%, а повышение СБР более 8 баллов дает риск резистентности более 90%. Таким образом, стокрин и невирапин – препараты с крайне высоким риском развития резистентности, даже при среднем уровне суммарного балла риска 6–8 баллов. Соответственно, назначение этих препаратов целесообразно для пациентов с СБР не выше 5 баллов.

Для ряда препаратов (DDC, DDI, TDF) устойчивость отмечалась чаще при среднем (6–8 баллов) уровне СБР, а не при высоком. Возможно, это связано с тем, что эти препараты не входят в первую линию терапии и имела место полирезистентность, как, например, в случаях с TDF.

Проведена оценка взаимосвязи частоты выявленных мутаций устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности. Получены достоверные различия частоты выявления мутаций при различных уровнях СБР. Данные представлены в табл. 55.

Таблица 55. Частота выявления мутаций в зависимости от суммарного балла риска

Параметры	СБР 0–5 баллов (низкий)		СБР 6–8 баллов (средний)		СБР 9–11 баллов (высокий)		Всего	Р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Мутации к НИОТ	14	14,0	37	58,7	22	73,3	73	***
M184V	14	14,0	27	42,9	17	56,7	58	***
L74V	2	2,0	8	12,7	4	13,3	14	*
A62	2	2,0	7	11,1	1	3,3	10	*
T69N	0	0	7	11,1	2	6,7	9	**
K65	0	0	5	7,9	1	3,3	6	*

Параметры	СБР 0–5 баллов (низкий)		СБР 6–8 баллов (средний)		СБР 9–11 баллов (высокий)		Всего	Р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Мутации к ННИОТ	8	8,0	36	55,6	29	93,3	73	***
K103N	4	4,0	18	28,6	16	55,2	38	***
Y181	1	1,0	6	9,5	4	13,3	11	*
P225H	0	0	4	6,4	2	6,7	6	*
K101	1	1,0	6	9,5	5	16,7	12	**
M230	0	0	1	1,6	3	10,0	4	*
G190S	6	6,1	13	20,6	11	36,7	30	***
L90M	0	0	3	4,8	0	0	3	*

* $P < 0,05$.** $P < 0,01$.*** $P < 0,001$.

При анализе мутаций мы видим картину, схожую с анализом случаев резистентности к препаратам. Общее число мутаций к НИОТ растет по мере увеличения суммарного балла риска. При СБР 0–5 баллов мутации устойчивости определялись в 14% случаев, при 6–8 баллах – в 58,7%, при СБР более 8 баллов – 73,3% случаев. Мутация M184V до 5 баллов СБР определялась в 14% случаев, при 6-8 баллах в 43% случаев, а при СБР выше 8 в 57% случаях, то есть соответствует ситуации с резистентностью к ЗТС (является наиболее частой мутацией резистентности к этому препарату).

Мутации к ННИОТам при СБР 0–5 баллов выявлены в 8% случаев, при 6–8 баллах – в 56%, а при СБР более 8 баллов – в 93% случаев, что также соответствует картине резистентности к стокрину и невирапину.

Нами был проведен анализ устойчивости по группам. Для этого воспользовались приемом определения процента устойчивости от возможного теоретического максимума по группам. Такой подход широко распространен у психологов и социологов для «выравнивания» результатов анкетирования по разным шкалам, когда шкалу формирует разное число вопросов. Суть этого приема в том, что для каждого пациента определяется сумма препаратов, к которым у него выявлена устойчивость и/или количество мутаций к данной группе препаратов. Затем эта сумма делится на количество препаратов/мутаций данной группы и умножается на 100. То есть у пациента X в группе НИОТ (в группе всего 8 препаратов) устойчивость отмечена к 6-ти препаратам, процент теоретического максимума (ПТМ) (ПТМ-Л1) при этом будет $6/8 * 100\% = 75\%$. Мутации же по группе НИОТов, где 16 показателей, отмечены в 5 случаях. Следовательно, ПТМ-М1 в данном случае будет $5/16 * 100\% = 31,25\%$. Таким образом, мы получили 6 показателей: 3 – для трех групп лекарственных препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИП) и 3 – для мутаций по группам (НИОТ, ННИОТ, ИП).

При анализе показателей пациентов с резистентностью мы получили самый высокий уровень процента теоретического максимума по препаратам в группе ННИОТ, далее в группе НИОТ, и на последнем месте группа ИП. Данные представлены в табл. 56.

Таблица 56. ПТМ по группам АРВП и по мутациям устойчивости к ним

	Кол-во наблюдений	М ± m Среднее ± Error	min -max
ПТМ-Л1 (НИОТ)	91	14,42 ± 1,68	0–75
ПТМ-Л2 (ННИОТ)	107	47,66 ± 2,84	0–100
ПТМ-Л3 (ИП)	97	1,96 ± 0,85	0–60
ПТМ-М1 (группа мутаций к НИОТ)	97	8,83 ± 0,81	0–43,75
ПТМ-М2 (группа мутаций к НИОТ)	94	11,03 ± 0,82	0–27,27
ПТМ-М3 (группа мутаций к ИП)	89	2,90 ± 0,92	0–58,33

При определении медианы, нижнего и верхнего квартилей ПТМ для препаратов и мутаций мы получили худшие показатели для группы ННИОТ и лучшие для группы ИП (табл. 57), что полностью соответствует данным предыдущей табл. 55.

**Таблица 57. Показатели медианы и квартилей для ПТМ
(для групп препаратов и мутаций к ним)**

	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ПТМ-Л1	12,5	0	12,5
ПТМ-Л2	66,67	0	66,67
ПТМ-Л3	0	0	0
ПТМ-М1	6,25	6,25	12,5
ПТМ-М2	9,09	9,09	18,18
ПТМ-М3	0	0	0

На рис. 16 и рис. 17 представлены графики распределения пациентов по параметрам устойчивости в соответствии с процентом теоретического максимума для групп препаратов (рис. 16) и для мутаций устойчивости (рис. 17).

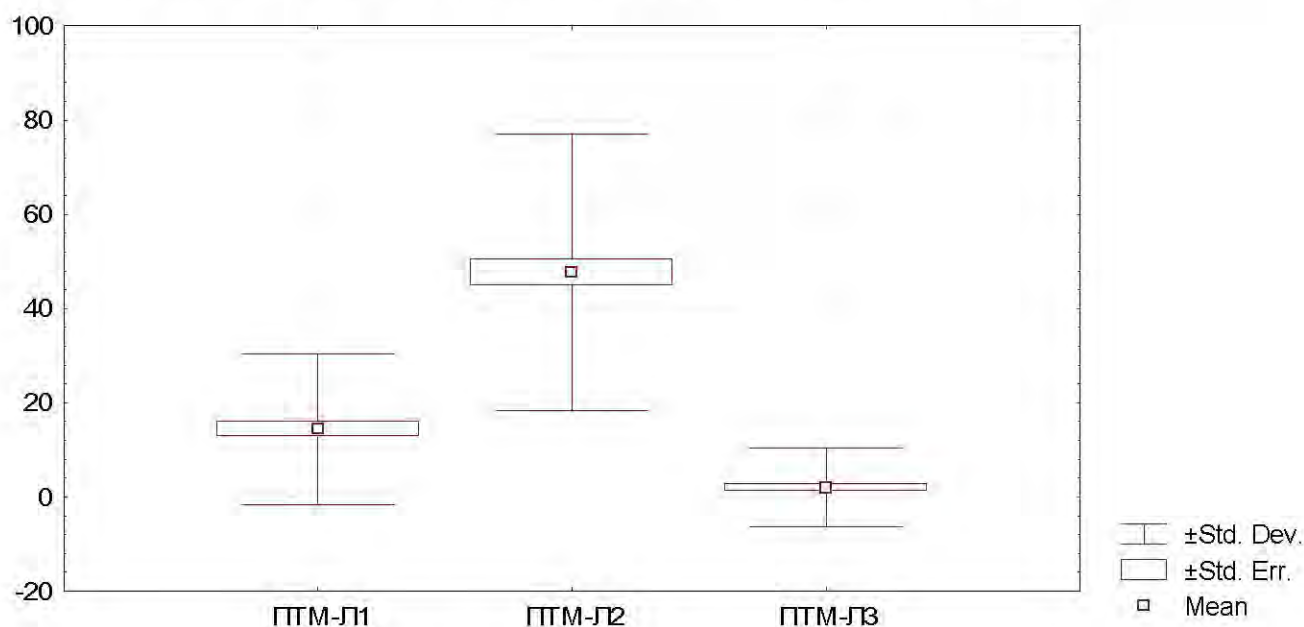


Рис. 16. Распределение по параметрам устойчивости для групп препаратов НИОТ (ПТМ-Л1), ННИОТ (ПТМ-Л2) и ИП (ПТМ-Л3).

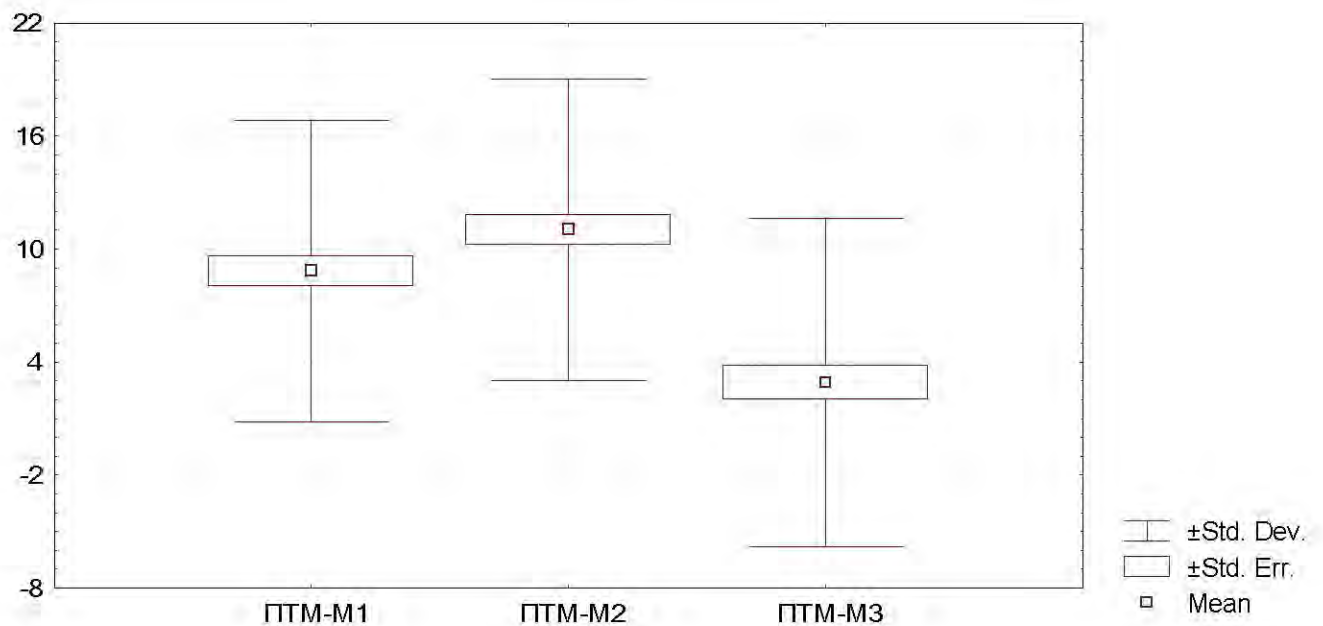


Рис. 17. Распределение по группам мутаций к НИОТ (ПТМ-М1), ННИОТ (ПТМ-Л2) и ИП (ПТМ-Л3).

Как видно из табл. 56 и табл. 57 и графиков (см. рис. 16 и рис. 17), минимальные параметры устойчивости и мутаций были в 3-й группе. То есть группа ингибиторов протеазы является наиболее благоприятной при назначении ВААРТ с точки зрения развития резистентности.

По критерию Знаков и Вилкоксона, так как сравнивались связанные параметры, мы имели достоверные различия между всеми попарно сравниваемыми ПТМ-Л1, ПТМ-Л2, ПТМ-Л3 ($P < 0,001$), а также между ПТМ-М3 и ПТМ-М1, ПТМ-М2 ($P < 0,001$). Между ПТМ-М1 и ПТМ-М2 достоверных различий не было ($P > 0,05$). Отмеченные особенности наглядно видны на графиках (рис. 18 и рис. 19).

Групповые особенности проявились и при расчетах коэффициентов корреляции данных показателей с СБР, представленных в табл. 58.

Таблица 58. Взаимосвязи характеристик резистентности (ПТМ) с суммарным баллом риска ($P < 0,05$)

Корреляции с СБР	Кол-во наблюдений	Коэффициент корреляции Spearman
ПТМ-Л1	187	0,43
ПТМ-Л2	203	0,64
ПТМ-Л3	192	N.S.
ПТМ-М1	193	0,50
ПТМ-М2	188	0,61
ПТМ-М3	185	N.S.

N.S. – нет достоверной связи.

Как видно из табл. 58, связи с СБР в группе ННИОТ более выражены, чем в группе НИОТ, соответственно, чем больше СБР, тем больше ПТМ-Л1, ПТМ-Л2, ПТМ-М1, ПТМ-М2. То есть чем выше СБР, тем более выражена резистентность и большее количество мутаций у пациентов, принимавших препараты из группы НИОТ и группы ННИОТ, причем в группе ННИОТ эта зависимость выражена больше.

Анализ всех ПТМ по уровням СБР выявил достоверные ($P < 0,001$) различия для ПТМ-Л1, ПТМ-Л2, ПТМ-М1, ПТМ-М2 и их отсутствие ($P > 0,05$) для ПТМ-Л3, ПТМ-М3, что наглядно видно из табл. 59 и на рис.18 и рис. 19.

**Таблица 59. Среднее значение характеристик резистентности (ПТМ)
при различных уровнях суммарного балла риска**

Уровень СБР 0–5 баллов				
	Кол-во наблюдений	M ± m Среднее ± Error		min-max
ПТМ-Л1	97	2,32 ± 0,76		0–50
ПТМ-Л2	102	5,56 ± 1,80		0–66,67
ПТМ-Л3	100	0,60 ± 0,28		0–20
ПТМ-М1	100	1,63 ± 0,46		0–25
ПТМ-М2	99	1,29 ± 0,47		0–27,27
ПТМ-М3	97	1,20 ± 0,57		0–33,33
Уровень СБР 6–8 баллов				
	Кол-во наблюдений	M ± m Среднее ± Error		min-max
ПТМ-Л1	61	12,09	2,19	0–75
ПТМ-Л2	65	34,87	4,03	0–66,67
ПТМ-Л3	62	2,10	1,26	0–60
ПТМ-М1	63	7,44	1,10	0–43,75
ПТМ-М2	60	8,33	1,06	0–27,27
ПТМ-М3	60	2,22	1,05	0–58,33
Уровень СБР более 8 баллов				
	Кол-во наблюдений	M ± m Среднее ± Error		min-max
ПТМ-Л1	29	12,07 ± 2,59		0–50
ПТМ-Л2	36	60,19 ± 3,47		0–100
ПТМ-Л3	30	0,00 ± 0,00		0
ПТМ-М1	30	7,50 ± 1,29		0–31,25
ПТМ-М2	29	13,48 ± 1,32		0–27,27
ПТМ-М3	28	0,30 ± 0,30		0–8,33

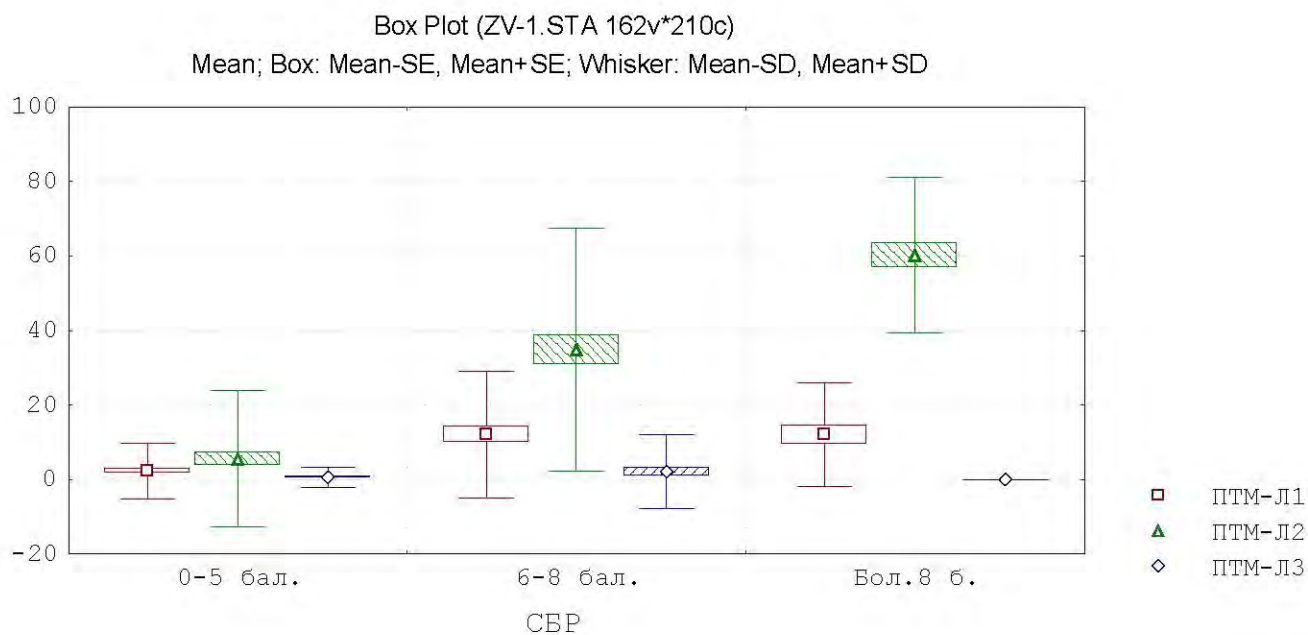


Рис. 18. ПТМ для групп лекарственных препаратов в зависимости от СБР.

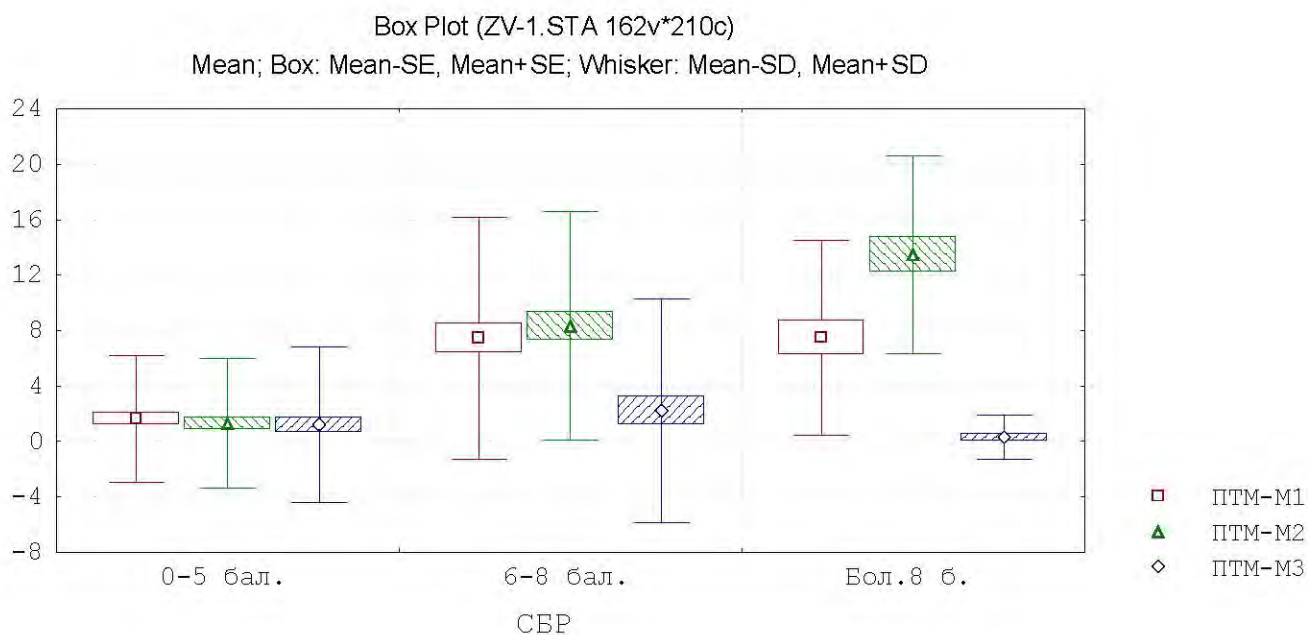


Рис. 19. ПТМ для мутаций в зависимости от СБР.

Резюме

При обследовании пациентов с устойчивостью вируса к антиретровирусным препаратам выявлено, что в 75% образцов определялись мутации к НИОТ или к ННИОТ, причем в 54% мутации резистентности были к обеим группам препаратов. Лидерами по формированию резистентности среди АРВП были препараты из группы ННИОТ NVP и EFV, а также ЗТС из группы НИОТ. Частота выявления резистентности к ИП была низкой.

Проведен анализ частоты выявления мутаций. Лидерами по частоте выявления являются мутации устойчивости к НИОТ – M184V, к ННИОТ – K103N и G190S. К ингибиторам протеазы мутации устойчивости выявлялись значительно реже, а к большей части ИП не выявлялись вообще.

Оценка взаимосвязи частоты устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности выявила, что достоверные различия частоты устойчивости к препаратам при различных уровнях СБР имели препараты из группы НИОТ – ЗТС, FTC, DDC, DDI, TDF, DLV, из ННИОТ – EFV и NVP, среди ИП таких препаратов не было.

В случае резистентности к ЗТС при СБР 6–8 баллов риск развития устойчивости вируса составляет 43%, а при СБР выше 8 баллов – 50%. Это значит, что даже при крайне высоком уровне суммарного балла риска в 50% случаев препарат «работает», и устойчивости вируса к нему нет.

Для стокрина и невирапина риск развития резистентности при СБР 0–5 баллов всего около 8%, при СБР 6–8 баллов – около 50%, а повышение СБР более 8 баллов дает риск резистентности более 90%. Таким образом, стокрин и невирапин – препараты с крайне высоким риском развития резистентности, даже при среднем уровне суммарного балла риска (6–8 баллов). Соответственно, назначение этих препаратов целесообразно для пациентов с СБР не выше 5 баллов.

При проведении оценки взаимосвязи частоты выявленных мутаций устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности мы видим картину, схожую с анализом

случаев резистентности к препаратам. Общее число мутаций к НИОТ растет по мере увеличения суммарного балла риска. При СБР 0–5 баллов мутации устойчивости определялись в 14% случаев, при 6–8 баллах – в 58,7%, при СБР более 8 баллов – 73,3% случаев. Мутации к ННИОТам при СБР 0–5 баллов выявлены в 8% случаев, при 6–8 баллах – в 56%, а при СБР более 8 баллов – в 93% случаев, что соответствует картине резистентности к стокрину и невирапину.

Для анализа разных групп показателей мы воспользовались приемом определения процента устойчивости от возможного теоретического максимума, что позволило сравнить устойчивость вируса к группам АРВП и группам мутаций к ним.

Устойчивость и мутации меньше всего выявлены в группе ингибиторов протеазы. Достоверная связь с СБР прослеживается в группах НИОТ и ННИОТ, причем в группе ННИОТ эта связь проявляется в большей степени. Соответственно, препараты из группы ННИОТ являются самыми неблагоприятными с точки зрения развития резистентности.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция – это длительно прогрессирующее, хроническое инфекционное заболевание, которое характеризуется развитием глубокого иммунодефицита и сопровождается большим количеством сопутствующих и оппортунистических заболеваний [1, 70, 97]. ВИЧ-инфекция относится к группе медленных вирусных инфекций и без лечения заканчивается смертью [1, 47, 82].

В глобальном масштабе эпидемия ВИЧ на сегодняшний день стабилизировалась, хотя уровни возникновения новых случаев ВИЧ-инфекции и смертности от СПИДа остаются высокими [63]. Ситуацию в мире с ВИЧ-инфекцией можно охарактеризовать как пандемическую, то есть важнейшую из демографических, политических и общечеловеческих проблем [59, 60, 72].

В Российской Федерации на начало 2014 года зарегистрировано около 850 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, оценочное количество ВИЧ-инфицированных

составляет около 1,5 млн. человек [96]. С каждым годом увеличивается число больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции, и соответственно, число смертей на фоне СПИДа [97]. По официальной статистике, на начало 2014 года в РФ умерли около 127 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией, из которых у более 20 тыс. человек причиной смерти стала ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа [96].

В Санкт-Петербурге регистрация ВИЧ-инфекции началась с 1987 года. За последующие 10 лет было зарегистрировано более 30 тыс. больных [34, 35]. На начало 2014 года в Санкт-Петербурге выявлено более 50 тыс. человек, из них состоят на диспансерном учете более 30 тыс. больных. В 2013 году на учет встало 2646 человек, в 2014 – 2819 человек.

В настоящее время, несмотря на снижение темпов распространения ВИЧ-инфекции, мы видим, что происходит изменение популяции ВИЧ-инфицированных пациентов. Изменился возрастной, половой и социальный состав пациентов [5, 24, 22]. Многие пациенты обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания, имеют глубокий иммунодефицит и нуждаются в экстренном назначении ВААРТ, профилактике и лечении сопутствующих и оппортунистических заболеваний [49, 56, 62, 64].

Применяемая сегодня антиретровирусная терапия позволила перевести ВИЧ-инфекцию из разряда смертельного заболевания в хроническое, поддающееся лечению [1, 3, 4]. Высокоактивная антиретровирусная терапия позволяет сохранить пациентам жизнь и значительно улучшить ее качество [23, 26, 27].

На начало 2015 года в Санкт-Петербургском Центре СПИДа антиретровирусную терапию получали более 12 тыс. больных. По оценочным данным, более 2,5 тыс. пациентов нуждаются в начале ВААРТ [92]. Часть пациентов получает ВААРТ более 5 лет, что нередко требует замены схем лечения в связи с ухудшением переносимости, поздними осложнениями и развитием резистентности ВИЧ [29, 37, 94].

Эффективность ВААРТ может быть ограничена различными факторами, такими как отсутствие доступа к противовирусным лекарственным средствам, низкая приверженность пациента к терапии, плохая переносимость препаратов,

развитие лекарственной устойчивости ВИЧ [97, 128, 194]. Сформировавшаяся резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам ограничивает возможность лечения, заставляет прибегать к более сложным, дорогостоящим схемам [41]. Иногда, чтобы добиться подавления резистентных штаммов ВИЧ, приходится переходить также на более токсичные препараты [143, 163].

Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов. Мутационный процесс у ВИЧ, как и любого другого биологического объекта, носит случайный характер, происходит постоянно и не имеет какой-либо направленности [128, 167, 194]. АРВП являются эволюционным фактором, который позволяет отобрать мутации, приводящие к лекарственной устойчивости ВИЧ. Под действием препаратов как фактора эволюции начинаются микроэволюционные процессы.

В связи с высокой степенью генетической вариабельности ВИЧ, активной репликации вируса и необходимостью длительного приема ВААРТ возникновение резистентности ВИЧ со временем неизбежно [13].

Если мутации устойчивости вируса возникают на фоне приема ВААРТ, то резистентность ВИЧ носит приобретенный, вторичный характер. Клинически мы видим прогрессирование ВИЧ-инфекции, повышение вирусной нагрузки, снижение CD4-лимфоцитов в плазме крови [3, 6]. Такая ситуация требует дообследования пациента с проведением теста на резистентность вируса к АРВП и в дальнейшем смены схемы лечения. Как правило, это приводит к экономическим потерям, связанным с дорогостоящим обследованием и удорожанием лечения [41, 51, 92].

Но еще большую проблему представляет первичная резистентность ВИЧ, которая обсуждается на уровне ВОЗ и в РФ. С каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее ВААРТ (первичная или передающаяся резистентность). Распространенность первичной резистентности в экономически развитых странах составляет от 9 до 20% [1, 97]. Низкий уровень

первичной резистентности ВИЧ в Северо-Западном регионе, как показали многолетние исследования нашего центра, связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2006 года и отсутствия периода массового лечения пациентов в режиме моно-, дитерапии и небустированными ИП [31]. Быстрое расширение доступа к антиретровирусной терапии в последние годы может в будущем привести к увеличению частоты первичной резистентности [93], что крайне неблагоприятно для здравоохранения в регионе.

Таким образом, распространение резистентности ВИЧ к АРВП приводит к снижению эффективности терапии, увеличению смертности от ВИЧ/СПИДа и росту стоимости антиретровирусной терапии, что прослеживается в нашей стране в последние годы.

Факторы, способствующие развитию резистентности, по данным ВОЗ на 2012 год, делятся на четыре категории:

- связанные с вирусом (высокая репликативная активность вируса, наличие у пациента резистентных штаммов до начала антиретровирусной терапии, и вероятное наличие у некоторых субтипов ВИЧ более низкого барьера к выработке резистентности);

- связанные с АРВ-препаратами и схемами терапии (неправильно подобранные схемы терапии, неверная дозировка, взаимодействие с иными лекарственными препаратами, сложные для приема схемы);

- связанные с пациентом (нарушение режима приема антиретровирусных препаратов при АРВТ (приверженность), в том числе в связи с наличием других заболеваний, детским возрастом, боязнью стигмы и дискриминации и т. п.);

- связанные с организацией лечения (системы закупок и поставок АРВП, дефицит кадров, неразвитая инфраструктура, снижение доступа для пациентов к различным видам медицинской помощи и т. п.).

Для успешного лечения больных ВИЧ-инфекцией необходимо формировать подход к профилактике развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, что поэтапно реализуется в нашем Центре [17, 21, 42].

Для решения этой задачи нами было проведено сравнительное исследование двух групп пациентов, наблюдающихся в Центре. Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании общепринятых клинических и эпидемиологических данных, который был подтвержден обнаружением специфических антител к ВИЧ и его отдельным белкам в реакциях иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга [23].

Все пациенты инфицированы вирусом иммунодефицита человека ВИЧ 1, преимущественно субтипа А, который наиболее широко распространен в Северо-Западном регионе [7]. Все пациенты обеих групп получали ВААРТ не менее года до включения в исследование. Первая группа больных (107 человек) имела в анамнезе вирусологическую неудачу на фоне приема ВААРТ, и при обследовании (тест на резистентность) в геноме вируса определены мутации резистентности, делающие вирус устойчивым к одному или нескольким антиретровирусным препаратам. Пациенты второй, контрольной группы (98 человек) не имели вирусологической неудачи на фоне ВААРТ, вирус не имел мутаций резистентности и был чувствителен ко всем антиретровирусным препаратам.

Обследование и диспансерное наблюдение больных ВИЧ-инфекцией включало сбор анамнеза заболевания, эпидемиологических данных, клинический осмотр с обследованием по системам и органам при постановке на учет и в динамике [93]. Проводилась оценка тяжести основного заболевания по стадиям и выраженности клинических проявлений, а также диагностика сопутствующей патологии и осложнений.

Определение вирусной нагрузки ВИЧ выполнялось с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1 и COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0. Чувствительность тест-систем составляла соответственно 40 коп/мл и 20 коп/мл, что соответствует требованиям валидации [32].

Анализ мутаций фармакорезистентности ВИЧ выполнялся с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics). Для создания профиля лекарственной устойчивости использовалась программа анализа мутаций HIVdb Program: Sequence Analysis Стенфордского университета. Этот подход в

настоящее время принят в большинстве лабораторий и реализуется в Центре для всех пациентов.

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлюориметрии по одноплатформенной технологии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur, что также укладывается в перечень методов контроля за проводимой ВААРТ [23, 54].

Больным проводились исследования анализов крови (клинический и биохимический), при необходимости осуществлялись посевы крови, спинно-мозговой жидкости, мочи, мокроты, отделяемого со слизистой оболочки ротовой полости на бактериальную флору и грибы рода *Candida* также при наличии клинических показаний. Проводились иммуноферментные анализы и ПЦР-диагностика возбудителей оппортунистических заболеваний, исследования на маркеры гепатитов и количественная PCR HCV. Этот комплекс позволял детализировать диагноз и оценивать успешность или не успешность ВААРТ.

Инструментальное обследование внутренних органов включало электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию придаточных пазух носа и органов грудной клетки, фиброгастроскопию (по показаниям). При необходимости выполнялась томография органов грудной клетки, компьютерная или магнитно-ядерная томография головного мозга. Как правило, эти исследования были углубленными и выполнялись в рамках отдельных научных программ с нашим участием.

На основании данных клинико-лабораторного обследования (в диагностическом процессе, кроме врача-инфекциониста, принимали участие и другие специалисты: невропатолог, офтальмолог, фтизиатр, дерматолог и др.), выносилось заключение об инфицированности ВИЧ-инфекцией и стадии заболевания, о наличии и степени выраженности сопутствующих заболеваний.

При анализе схем ВААРТ, которые получали пациенты, выявлено статистически достоверно, что назначение препаратов с низким генетическим барьером, к которым относятся все ННИОТ, повышает риск развития резистентности не только к этой группе, но и к группе НИОТ. Назначение ИП,

которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности.

При исследовании социальных особенностей пациентов выявлено, что низкий социальный статус, активное употребление психоактивных веществ и/или алкоголя на фоне ВААРТ и низкая приверженность к лечению являются факторами, способствующими формированию резистентности вируса к АРВП. Эти наблюдения продолжают работы по изучению социальных и медикосоциальных факторов, влияющих на назначение, проведение и результаты ВААРТ, реализуемые в нашем Центре [29, 37, 42].

К особенностям инфекционного процесса, повышающим риск развития устойчивости вируса, относятся: низкий уровень CD4-лимфоцитов при назначении ВААРТ как показатель тяжести инфекционного процесса, длительность заболевания, стадии заболевания 4Б и 4В. Чем дольше пациент болеет, чем тяжелее течет заболевание, тем хуже прогноз развития резистентности ВИЧ. Это в определенной мере согласуется с данными, полученными в нашей стране, однако в исследованиях зарубежных авторов тяжесть заболевания не рассматривается как фактор, влияющий на развитие резистентности ВИЧ [187, 189].

Не выявлено влияния на развитие резистентности ВИЧ таких факторов, как пол пациента, возраст, путь инфицирования (половой или парентеральный), срок начала ВААРТ и уровень вирусной нагрузки при назначении ВААРТ. Анализ литературных данных показал, что эти факторы учитываются и интерпретируются при анализе приверженности пациента к лечению, но самостоятельной оценки влияния на возможность развития устойчивости вируса к препаратам не проводилось [141, 164, 192, 202].

Из всех анализируемых показателей в процессе построения моделей были выделены 6 значимых показателей, достоверно связанных с резистентностью:

- социальный статус пациента;
- стадия заболевания;
- употребление наркотиков и/или алкоголя во время приема ВААРТ;

- группа применяемых АРВП;
- приверженность к лечению;
- длительность инфицирования;
- уровень CD4-лимфоцитов.

Далее нами была проведена оценка вклада каждого показателя в процесс формирования резистентности ВИЧ. Для этого на основе логистического регрессионного анализа была получена обобщенная оценка риска резистентности ВИЧ по всему комплексу отобранных «работающих» параметров и разработан алгоритм балльной оценки риска резистентности посредством традиционного расчета суммы неблагоприятных уровней показателей.

Для количественных параметров (длительность ВИЧ-инфекции и уровень CD4-лимфоцитов) с помощью методов построения классификационных деревьев нами были получены критериальные значения. Для длительности ВИЧ определено 1 пороговое значение – 8,5 лет, для уровня CD4-лимфоцитов таких значений два – 50 и 200 кл/мкл. (При построении моделей показатель CD4-лимфоцитов пришлось исключить для улучшения качества моделей.)

В результате анализа данных построено две модели.

Модель, построенная на основе логистического регрессионного анализа. С данным комплексом из 6 факторов было получено уравнение логистической регрессии. Все коэффициенты по всем шести показателям положительные, наиболее высокий коэффициент получен для приверженности к лечению, далее следует длительность заболевания, социальный статус пациента, стадия заболевания, группа препаратов (ИП или ННИОТ) и употребление ПАВ. Основываясь на сути уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска резистентности для конкретного пациента зависит от значений всех, входящих в данное уравнение показателей, то есть неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Другим вариантом оценки риска развития резистентности является модель, полученная на основе формирования суммарного балла риска резистентности

ВИЧ. Для ее построения были использованы значения тех же 6 показателей, что и в предыдущей модели. Суммарный балл риска мы получили суммированием 6-ти значений соответствующих показателей. Его значение может находиться в диапазоне 0–11 баллов.

Для практического использования принципиальное значение имеет интервальная оценка СБР. При СБР, не превышающем 5 баллов, риск резистентности минимален, при СБР в диапазоне 6–8 баллов он существенно увеличивается, а при СБР больше 8 баллов риск развития резистентности высокий. Учитывая баллы по каждому показателю и применяя коэффициенты, полученные при логистическом регрессионном анализе, можно получить значение логистической функции для более точной оценки риска резистентности ВИЧ.

Полученные разными способами модели не только взаимно подтверждают значимость использованных в них показателей, но и позволяют оценить риск развития резистентности ВИЧ к АРВП у любого пациента, получающего или только готовящегося к ВААРТ. Представлены клинические случаи, на которых показаны примеры расчета СБР и оценки риска с помощью логистической регрессии. Определение суммарного балла риска позволяет оптимизировать назначение ВААРТ путем подбора оптимальной схемы лечения для каждого пациента.

При обследовании пациентов с устойчивостью вируса к антиретровирусным препаратам выявлено, что в 75% образцов определялись мутации к НИОТ или к ННИОТ, причем в 54% мутации резистентности были к обеим группам препаратов. Лидерами по формированию резистентности среди АРВП были препараты из группы ННИОТ NVP и EFV, а также ЗТС из группы НИОТ. Частота выявления резистентности к ИП была низкой.

Проведен анализ частоты выявления мутаций. Лидерами по частоте выявления являются мутации устойчивости к НИОТ – M184V, к ННИОТ – K103N и G190S. К ингибиторам протеазы мутации устойчивости выявлялись значительно реже, а к большей части ИП не выявлялись вообще.

Оценка взаимосвязи частоты устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности выявила, что достоверные различия частоты устойчивости к препаратам при различных уровнях СБР имели препараты из группы НИОТ – ЗТС, FTC, DDC, DDI, TDF, DLV, из ННИОТ EFV и NVP, среди ИП таких препаратов не было.

В случае резистентности к ЗТС при СБР 6–8 баллов риск развития устойчивости вируса составляет 43%, а при СБР выше 8 баллов – 50%. Это значит, что даже при крайне высоком уровне суммарного балла риска в 50% случаев препарат «работает», и устойчивости вируса к нему нет.

Для эфавиренца и невирапина риск развития резистентности при СБР 0–5 баллов всего около 8%, при СБР 6–8 баллов – около 50%, а повышение СБР более 8 баллов дает риск резистентности более 90%. Таким образом, эфавиренц и невирапин – препараты с крайне высоким риском развития резистентности, даже при среднем уровне суммарного балла риска (6–8 баллов). Соответственно, назначение этих препаратов целесообразно для пациентов с СБР не выше 5 баллов.

При проведении оценки взаимосвязи частоты выявленных мутаций устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам с уровнем суммарного балла риска развития резистентности мы видим картину, схожую с анализом случаев резистентности к препаратам. Общее число мутаций к НИОТ растет по мере увеличения суммарного балла риска. При СБР 0–5 баллов мутации устойчивости определялись в 14% случаев, при 6–8 баллах – в 58,7%, при СБР более 8 – 73,3% случаев. Мутации к ННИОТам при СБР 0–5 баллов выявлены в 8% случаев, при 6–8 баллах – в 56%, а при СБР более 8 баллов – в 93% случаев, что соответствует картине резистентности к эфавиренцу и невирапину.

Для анализа разных групп показателей мы воспользовались приемом определения процента устойчивости от возможного теоретического максимума, что позволило сравнить устойчивость вируса к группам АРВП и группам мутаций к ним.

Устойчивость и мутации меньше всего выявлены в группе ингибиторов протеазы. Достоверная связь с СБР прослеживается в группах НИОТ и ННИОТ, причем в группе ННИОТ эта связь проявляется в большей степени. Соответственно, препараты из группы ННИОТ являются самыми неблагоприятными с точки зрения развития резистентности.

Результаты данного исследования позволяют посмотреть на формирование резистентности ВИЧ, как на мультифакторную, прогнозируемую, а значит, поддающуюся профилактике и коррекции проблему. Возможность мониторинга риска развития резистентности на всем протяжении приема ВААРТ позволяет вовремя реагировать на изменение ситуации и принимать меры, направленные на недопущение развития устойчивости вируса. Данный прогноз дает возможность разработать стратегию назначения схем первой линии для повышения эффективности ВААРТ, уменьшить риск формирования фармакорезистентных штаммов вируса, что возможно приведет к профилактике развития первичной резистентности в регионе.

ВЫВОДЫ

1. Введение системной высокоактивной антиретровирусной терапии с 2006 года в РФ позволило не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить условия жизни больных ВИЧ-инфекцией. В то же время ВААРТ не привела к кардинальному снижению летальности, которая сохраняется в Санкт-Петербурге на уровне 1,5 тыс. в год и предотвращению эпидемии. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией с 2006 по 2014 год сохраняется на уровне 50–55 случаев на 100 тыс. населения. Среди различных проблем, возникающих при лечении ВИЧ-инфекции, можно выделить формирование фармакорезистентности ВИЧ, которая выявляется почти в 8% случаев среди пациентов, получающих ВААРТ, и характерна для различных схем лечения и применяемых антиретровирусных препаратов.

2. Развитие фармакорезистентности носит как системный, так и индивидуальный характер на который оказывает влияние комплекс факторов, которые можно разделить на три группы: прямое воздействие на вирус (схема ВААРТ), течение заболевания (длительность и тяжесть инфекционного процесса, уровень CD4-лимфоцитов в крови при назначении терапии) и особенности пациента (уровень приверженности к лечению, употребление психоактивных веществ, социальный статус). Не выявлено достоверной связи ($P > 0,05$) развития резистентности ВИЧ с полом пациента, возрастом, путем инфицирования и уровнем вирусной нагрузки при назначении ВААРТ.

3. Разработаны и обоснованы критерии прогноза риска развития фармакорезистентности ВИЧ. Посредством показателей суммарного балла риска и уравнения логистической регрессии с достаточной точностью можно определить степень опасности развития резистентности ВИЧ для пациентов, получающих ВААРТ. Балльная оценка риска предусматривает, что при суммарном балле риска, не превышающем 5 баллов, риск резистентности минимален, при суммарном балле риска в диапазоне 6–8 баллов он существенно увеличивается, а при значениях более 8 баллов риск развития резистентности значителен.

4. При использовании модели, на основе логистического регрессионного анализа, получена оценка прогностической значимости комплекса показателей, полностью совпадающая с моделью расчета суммарного балла риска. Использование модели логистического регрессионного анализа более приемлемо при углубленном анализе наиболее сложных случаев с развитием фармакорезистентности ВИЧ и неэффективности ВААРТ.

5. Схемы терапии, содержащие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы наиболее уязвимы для формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, далее следуют препараты группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, реже всего лекарственная устойчивость наблюдалась при применении ингибиторов протеазы. Чаще всего фармакорезистентность ВИЧ выявляется к невирапину (73,8%), эфавиренцу (67,3%) и ламивудину (58%).

6. Наиболее часто выявляются мутации устойчивости ВИЧ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы – M184V (59,8%), к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы – K103N (40,6%) и G190S (31,3%). Более чем в половине случаев выявляются мутации к двум группам препаратов, одновременно к НИОТ и ННИОТ. Такие мутации, как K103N и G190S, приводят к устойчивости вируса ко всем препаратам группы ННИОТ и не позволяют использовать препараты этой группы в дальнейшем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества лечения ВИЧ-инфицированных больных, предупреждения неудачи ВААРТ и развития устойчивости вируса к препаратам необходимо осуществлять комплексный подход к лечению пациентов, учитывая не только современные представления об эффективности и безопасности назначаемых препаратов, но и медико-социальные особенности пациента, его приверженность к диспансеризации и лечению, а также другие факторы его жизни и поведения.

2. Целесообразно проводить мониторинг факторов, способствующих формированию устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам до начала ВААРТ, с целью назначения схемы лечения, наиболее эффективной для каждого конкретного пациента. Далее на фоне ВААРТ при повышении риска развития резистентности вируса должны применяться стратегии своевременного переключения на схемы, содержащие препараты с более высоким генетическим барьером.

3. Для реализации данного мониторинга применима система оценки суммарного балла риска, при которой риск менее 5 баллов является минимальным, 6–8 баллов – средним, а 8–11 баллов – высоким. Для более углубленной и точной оценки риска развития резистентности ВИЧ можно использовать модель на основе логистического регрессионного анализа.

4. Назначение схем ВААРТ, включающих ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как невирапин и эфавиренц, целесообразно только при суммарном балле риска ниже 5. Для лечения пациентов с высокими баллами СБР препаратами выбора являются бустированные ритонавиром ингибиторы протеазы.

5. Вышеизложенный подход к назначению схем ВААРТ в сочетании с комплексной медико-социальной помощью ВИЧ-инфицированным больным позволит улучшить качество лечения и сохранить низкий уровень первичной и приобретенной резистентности в регионе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *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.

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

3. *Сизова Н.В.* Фосфазид – отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение / Н.В. Сизова, З.В. Губа, С.Э. Торопов, Н.Г. Захарова, А.Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – № 2. – Т. 4. – С. 34–43.

4. *Сизова Н. В.* Ретроспективный анализ применения отечественного препарата Фосфазид у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом / Н.В. Сизова, З.В. Губа, Г.А. Ефимов, К.А. Фадеев, М.А. Голиусова, Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – № 4. – Т. 4. – С. 57–62.

5. *Торопов С.Э.* Фармакоэкономический анализ первой линии антиретровирусной терапии / С.Э. Торопов, А.В. Рудакова, Н.Г. Захарова, Н.В. Сизова, С.И. Дворак, З.В. Губа, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – № 1. – Т. 7. – С. 29–39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3ТС – ламивудин
 ABC – абакавир (зиаген)
 APV – ампренавир
 ATV – атазанапир (реатаз)
 AZT – зидовудин (ретровир)
 CBV – комбивир
 CDC – Центр по контролю за заболеваемостью в США
 CRF – циркулирующая рекомбинантная форма
 D4T – зерит
 DDC – хивид
 DDI – диданозин
 DLV – делавирдин
 EFV – эфавиренц (стокрин)
 ETR – этравирин (интеленс)
 FOS – фосампренавир
 FTC – эмтрицитабин
 IDV – индинавир
 LPV/r – калетра
 LTR – длинные концевые повторы
 MRAT – мутации к тимидиновым аналогам нуклеотидов
 NFN нельфинавир
 NVP – невирапин
 RAL – ралтегравир (исентресс)

RTV – ритонавир
SQV – саквинавир (ингибитор)
TDF – тенофовир
TNF – энфувертид (фузеонон)
TPV – типринавир
АРВП – антиретровирусный препарат
АРВТ – антиретровирусная терапия
ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ – иммуноблоттинг
ИП – ингибиторы протеазы
ИФА – иммуноферментный анализ
МСМ – мужчины, практикующие секс с мужчинами
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
РНК – рибонуклеиновая кислота
ОРС – острый ретровирусный синдром
ПАВ – психоактивные вещества
ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПТМ – процент теоретического максимума
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СБР – суммарный балл риска
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
ФНМЦ – Федеральный научно-методический центр
ХВГС – хронический вирус гепатита С

ЦМВ-инфекция – цитомегаловирусная инфекция

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бартлетт Д.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
2. *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.
3. *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.
4. *Беляков Н.А.* Эпидемиология ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, Н.Е. Дементьева и др. // Женщина, ребенок и ВИЧ. Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – С. 17–44.
5. *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.
6. *Беляков Н.А.* Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности / Н.А. Беляков, Н.В. Сизова, С.Э. Торопов, Н.Г. Захарова, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 7–17.

7. *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.

8. *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.

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

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

11. *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.

12. *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.

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

14. *Бобкова М.Р.* Ретроспективный клинико-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.

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

16. *Боровиков В.П.* «Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA». Технология и методология современного анализа данных. – Москва, «Горячая линия – Телеком». – 2013. – 288 с.

17. *Булеков И.С.* Наркопотребление как главный элемент неприверженности ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность у активного наркопотребителя / И.С. Булеков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3. – № 4. – С. 20–24.

18. *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.

19. *Вазкез де Парга Е.* Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у не леченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ 1 типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза / Е. Вазкез де Парга, А.Г. Рахманова, Л. Перез Альварес // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1. – № 2. – С. 50–56.

20. *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.

21. *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. Беякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С. 302–322.

22. *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.

23. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Рахмановой и Н.А. Беякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.

24. 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.

25. ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 356 с.

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

27. 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 общей редакцией Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева // Инфекционные болезни. – 2009: альманах. – СПб.: ВВМ, 2009. – С. 46–54.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. Дементьева Н.Е. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Н.Е. Дементьева, Н.В. Сизова,

З.Н. Лисицина, Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12. – № 2. – С. 97–104.

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

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

34. *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 СПбГУ, 2008. – С. 92–96.

35. *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.

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. *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.

38. *Казеннова Е.В.* Проблемы субтипирования ВИЧ 1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения / Е.В. Казеннова, И.А. Лаповок, А.В. Васильев и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2. – № 3. – С. 42–48.

39. *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.

40. *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.

41. *Колбин А.С., Курyleв А.А., Мусатов В.Б., Яковлев А.А.* Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции / А.С. Колбин, А.А. Курyleв, В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 124–132.

42. *Кольцова О.В.* Повышение приверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных женщин и детей с учетом социальных и психологических факторов. Новые подходы / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4. – № 1. – С. 69–76.

43. *Кравченко А.В.* Антиретровирусная терапия инфицированных взрослых / А.В. Кравченко // Медицинская кафедра. – 2002. – № 4. – С. 20–31.

44. *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.

45. *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.

46. *Кравченко А.В.* Монотерапия – возможность упрощения режима антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко, У.А. Куимова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 48–50.

47. *Леви Д.Э.* ВИЧ и патогенез СПИДа / Д.Э. Леви / Под ред. Г.А. Игнатъевой. – М.: Научный мир, 2010. – 734 с.

48. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе (Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ) / Под ред. И. Ерамовой и др. // Женева, ВОЗ. – 2007. – С. 525.

49. *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.

50. *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.

51. *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.

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

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

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

55. *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.

56. 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.

57. 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>

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

59. *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.

60. *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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. *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.

65. *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.

66. *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.

67. *Плавинский С.Л.* Мероприятия по усилению приверженности терапии / С.Л. Плавинский // – М.: УКЦ ОИЗ, 2007. – 48 с.

68. *Плавинский С.Л.* Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский // СПб.: СПбМАПО, 2005. – 560 с.

69. *Плавинский С.Л.* Сексуальное поведение ВИЧ-инфицированных лиц группы риска. Необходимость дальнейшего усиления профилактической работы / С.Л. Плавинский, А.Н. Барина, А.В. Бобрик и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 102–108.

70. *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.

71. *Покровский В.В.* ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4–12.

72. *Покровский В.И.* Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – С. 7–10.

73. *Покровский В.В.* Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.

74. *Покровский В.В.* Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 4–9.

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.* 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.

80. *Рахманова А.Г.* ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин, А.А. Яковлев. – СПб., 2004. – 696 с.

81. *Рахманова А.Г.* Основы антиретровирусной терапии: руководство / А.Г. Рахманова, Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич и др. – М.: МГСУ, 2006. – 138 с.

82. *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.

83. *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.

84. *Рахманова А.Г.* Амбулаторная помощь людям, живущим с ВИЧ: Рекомендации для врачей / Под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 72 с.

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 ред. Н.А. Белякова, 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. Беляков, 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. Беляков, 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. Мартиросян, Н.В. Сизова, Н.Е. Дементьева,

Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 28–34.

90. Сафонова П.В. Употребление алкоголя и приверженность к ВААРТ среди ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста / П.В. Сафонова, В.В. Рассохин, Т.Н. Виноградова, О.А. Клиценко, Н.В. Сизова, А.В. Самарина, О.В. Кольцова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5. – № 2. – С. 58–65.

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. Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса: дисс. докт. мед. наук 16.12.14/ Сизова Наталия Владимировна. – СПб., 2014. – 318 с.

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

94. 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.

95. 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.

96. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Статистика. <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>

97. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро (ред.). – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.

98. *Abecasis A.B.* Comparative performance of the REGA subtyping tool version 2 versus version 1 / A.B. Abecasis, Y. Wang, P. Libin et al. // *Infect. Genet. Evol.* – 2010. – Vol. 33. – P. 380–385.
99. *Agwu A.* Substantial multiclass transmitted drug resistance and drugrelevant polymorphisms among treatment naive youth: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions (ATN) study / A. Agwu, J. Bethel, L. Weidman et al. // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention – Roma, 2011 – Abstract MOPE238. URL: <http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=2979>
100. *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. – N 5. – P. 388–400.
101. *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.
102. *Atkinson M.J.* An Evidence-based review of treatment-related determinants of patients' non adherence to HIV medications / M.J. Atkinson, J.J. Petrozzino // *AIDS Patient Care STDS.* – 2009. – N 23. – P. 903–914.
103. *Anderson T.D.* Home health, long term care, and other compliance activities / T.D. Anderson, J.W. Sadoff // *Healthcare Finance Management.* – 1999. – Vol. 53. – P. 48–51.
104. *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.
105. *Bentwich Z.* Concurrent infections that rise the HIV viral load / Z. Bentwich // *J. HIV Ther.* – 2003. – Vol. 8. – P. 72–75.
106. *Bangsberg D.R.* Adherence to HAART predicts progression to AIDS / D.R. Bangsberg, F.M. Hecht, E.D. Charlebois et al. // 8th Annual Retroviruses Conference, Chicago. – 2001. – abstract 483.

107. *Bangsberg D.R.* Adherence to protease inhibitors, HIV1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population / D.R. Bangsberg, F.M. Hecht, E.D. Charlebois et al. // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14. – P. 357–366.
108. *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.
109. *Barfod Toke S.* Adherence to HIV treatment: patient perceptions and physician communication studied by observation, interviews, questionnaires, and patients' files / S. Barfod Toke // *Kobenhavns Universitet*. – 2004. – P. 141.
110. *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.
111. *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.
112. *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.
113. *Bennett D.E.* Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment / D.E. Bennett, M. Myatt, S. Bertagnolio et al. // *Antivir. Ther.* – 2008. – Vol. 13; Suppl. 2. – P. 25–36.
114. *Bennett D.E.* Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV1 Drug Resistance: 2009 Update / D.E. Bennett, R.J. Camacho, D. Otelea et al. // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4 (3). – P. 4724.
115. *Bobkov A.F.* Temporal Trends in the HIV1 Epidemic in Russia: Predominance of Subtype A / A.F. Bobkov et al. // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 191–196.
116. *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.

117. *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.
118. *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.
119. *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.
120. *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.
121. *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.
122. *Carr A.* Adverse effects of antiretroviral therapy / A. Carr, D.A. Cooper // Lancet. – 2001. – Vol. 356. – P. 1423–1430.
123. *Carr A.* Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review / A. Carr, J. Amin // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 343–353.
124. *Celentano A.* Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIVinfected injection drug users / A. Celentano, N. Galai, A.K. Sethi et al. // AIDS. – 2001. – Vol. 15 (13). – P. 1707–1715.
125. *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.
126. *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.
127. *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.

128. *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.
129. *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.
130. *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.
131. *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.
132. *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.
133. *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.
134. *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.
135. *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.
136. *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.

137. *Eshleman S.H.* Sensitivity and Specificity of the ViroSeq Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV1) Genotyping System for Detection of HIV1 Drug Resistance Mutations by Use of an ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer / S.H. Eshleman, G. Crutcher, O. Petruskenė et al. // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43 (2). – P. 813–817.
138. *Fauci A.S.* HIV and AIDS: 20 years of science / A.S. Fauci // Nature Medicine. – 2003. – Vol. 9. – P. 839–843.
139. *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.
140. *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.
141. *Gebo K.A.* Association of Social Stress, Illicit Drug Use, and Health Beliefs with Nonadherence to Antiretroviral Therapy / K.A. Gebo, J. Keruly, R.D. Moore // Journal of General Internal Medicine. – 2003. – Vol. 18. – P. 104–111.
142. *Gir E.* Adherence to antiretroviral therapy: A four century comparison / E. Gir, R. Pratt, E. Bunch et al. // [Abstract 60129]. – 1998. – June 28 – July 3) 12th International AIDS Conference, Geneva, Switzerland.
143. *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, B. Wynhoven, B. Yip, R. Hogg, J.S. Montaner, H.R. Harrigan // Clin Infect Dis. 2010 Jan 1; 50 (1): 98–100.
144. *Geretti A.M.* Effect of HIV1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy / F.V. Geretti, L. Harrison, H. Green et al. // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48 (9). – P. 1296–1305.
145. *Goujard C.* Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial / C. Goujard, N. Bernard, N. Sohier et al. // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2003. – Vol. 34 (2). – P. 191–194.

146. *Greener R.* AIDS and macroeconomic impact / R. Greener // State of The Art: AIDS and Economics, IAEN, 2002. – P. 49–55.
147. *Johnson V.A.* Update of the drug resistance mutations in HIV1: December 2009 / V.A. Johnson, F. Braun Vezinet, B. Clotet et al. // Top. HIV. Med. – 2009. – Vol. 17 (5). – P. 138–145.
148. *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.
149. *Hauser A.* Emergence of Minor Drug Resistant HIV1 Variants after Triple Antiretroviral Prophylaxis for Prevention of Vertical HIV1 Transmission/ A. Hauser, J. Sewangi, P. Mbezi et al. // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (2). – P. 32 055. URL: <http://doi:10.1371/journal.pone.0032055>
150. *Hellinger F.J.* Estimating the national cost of treating people with HIV disease: patient, payer, and provider data / F.J. Hellinger, J.A. Fleishman // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2000. – Vol. 24. – P. 182–188.
151. *Hellinger F.J.* Antiretroviral therapy and health care utilization: a study of privately insured men and women with HIV disease / F.J. Hellinger, W.E. Encinosa // Health Serv. Res 2004. – Vol. 19. – P. 949–967.
152. *Hendershot C.S.* Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis / C.S. Hendershot, S.A. Stoner, J.M. Simoni et al. // J. AIDS. – 2009. – Vol. 52. – P. 180–202.
153. *Hoffmann C.* HIV 2009 A textbook – free available / C. Hoffmann, J.K. Rockstroh. – Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009. – 670 p.
154. *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.
155. *Idemyor V.* The 2004 International AIDS Conference and how to globally counter HIV/AIDS / V. Idemyor // HIV Clin. Trials. – 2005. – Vol. 6. – N 1. – P. 43–49.

156. *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.
157. *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.
158. *Kuritzkes D.R.* HIV resistance: Frequency, testing, mechanisms / D.R. Kuritzkes // *Top HIV Med.* – 2007. – Vol. 15. – P. 150–154.
159. *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.
160. *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.
161. *Levy J.A.* HIV and the pathogenesis of AIDS / J.A. Levy. – USA: American Society for Microbiology, 2007. – 752 c.
162. *Lewis M.A.* Social control in personal relationships: Impact on health behaviors and psychological distress / M.A. Lewis, K.S. Rook // *Health Psychology.* – 1999. – Vol. 18. – P. 63–71.
163. *Llibre J.M.* 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; 50: 872–881.
164. *Lucas G.M.* Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV1 treatment out comes in an urban clinic / G.M. Lucas, K.A. Gebo, R.E. Chaisson et al. // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16 (5). – P. 767–774.
165. *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.

166. *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.

167. *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.

168. *Mannheimer S.* The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus infected persons in clinical trials / S. Mannheimer, G. Friedland, J. Matts et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34 (8). – P. 1115–1121.

169. *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.

170. *Marlowe N.* Genetic Characterization of Diverse HIV1 Strains Circulating in Russia / N Marlowe, P. Swanson, L. Fang et al. // 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – San Francisco, 2010. – Poster 439. URL: <http://retroconference.org/2010/PDFs/439.pdf>

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

172. *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.

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

174. *Moore J.P.* The CCR5 and CXCR4 co-receptors – 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.

175. *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.

176. *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.

177. *Murillo W.* Transmitted drug resistance among newly diagnosed HIV1 infected individuals in three Central American countries / W. Murillo, S. Morales, G. Paz-Bailey et al. // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention – Roma, 2011. – Abstract CDA012 URL: <http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=955>

178. *Myers R.E.* A statistical model for HIV1 sequence classification using the subtype analyser (STAR) / R.E. Myers, C.V. Gale, A. Harrison et al. // Bioinformatics – 2005. – Vol. 21 (17). – P. 3535–3540.

179. *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.

180. *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.

181. *Nielsen M.H.* Molecular strategies to inhibit HIV replication / M.H. Nielsen, F.S. Pedersen, J. Kjems // Retrovirology. – 2005. – Vol. 2. – P. 10–29.

182. *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.

183. *Nosik M.* Genotypic analyses of HIV in antiretroviral drug-naïve patients from Moscow and Moscow region, Russia / M. Nosik, R. Ryzhov, A. Kravtchenko et al. // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention – Rome, 2011. Abstract CDA002. URL:<http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=555>
184. *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.
185. *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.
186. *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.
187. *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.
188. *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.
189. *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.
190. *Pepin J.* The origins of AIDS / J. Pepin // – New York, USA: Cambridge University Press, 2011. – 293 c.
191. *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.
192. *Pradier C.* Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study /

C. Pradier, L. Bentz, B. Spire, C. Tourette Turgis et al. // HIV Clinical Trials. – 2003. – Vol. 4 (2). – P. 121–131.

193. *Prasad V.R.* HIV protocols / V.R. Prasad, G.V. Kalpana (*Editors*). – Humana Press, 2009. – 457 c.

194. *Preston B.D.* Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. / B.D. Preston, B.J. Poiesz, L.A. Loeb // Science. 1988; 242: 1168–1171.

195. *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.

196. *Reif S.* Adherence Counselling Practices of HIV/AIDS Case Managers / S. Reif // The 129th Annual Meeting of APHA Atlanta, GA October 21–25, 2001. Abstract 27 210.

197. *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.

198. *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.

199. *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.

200. *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.

201. *Sacktor N.* HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda / N. Sacktor, N. Nakasujja, R.L. Skolasky et al. // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49 (5). – P. 780–786.

202. *Safren S.A.* Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: lifesteps and medication monitoring / S.A. Safren, M.W. Otto, J.L. Worth et al. // Behavioural Research Therapy. – 2001. – Vol. 39 (10). – P. 1151–1162.

203. *Samet J.H.* Compliance with zidovudine therapy in patients infected with HIV1: A cross sectional study in a municipal hospital clinic / J.H. Samet, H. Libman, K. Steger et al. // *American Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 92. – P. 495–501.
204. *Sax P.E.* HIV essentials / P.E. Sax, C.J. Cohen, D.R. Kuritzkes (Editors). – Jones and Bartlett Learning, 2012. – 248 c.
205. *Samri A.* Immunogenicity of mutations induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors for human immunodeficiency virus type 1 specific cytotoxic T cells / A. Samri, G. Haas, J. Duntze et al. // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74 (19). – P. 9306–9312.
206. *Sen S.* Antiretroviral drug resistance testing / S. Sen, S.P. Tripathy, R.S. Paranjape // *J. Postgrad. Med.* – 2006. – Vol. 52. – P. 187–93.
207. *Simonetti F.R.* Trends of epidemiological networks and primary resistance in ARTnaïve HIV1 individuals of a large Italian cohort over the 1997–2008 period / F.R. Simonetti, A. Lai1, M. Franzetti, et al. // 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention – Roma, 2011. – Abstract TUPE096. URL: <http://pag.ias2011.org/Abstracts.aspx?AID=4074>
208. *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.
209. *Schwalm D.U.* Effects of war on compliance / D.U. Schwalm // *Curare*. – 1997. – Vol. 20 (1). – P. 101–107. 85. Epstein H. AIDS: the lesson of Uganda, New York Review of Books. – 2001. – P.18–23.
210. *Sierra S.* Basics of the virology of HIV1 and its replication / S. Sierra, B. Kupfer, R. Kaiser // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 34. – P. 233–244.
211. *Stenzel M.S.* Enhancing adherence to HAART: a pilot program of modified directly observed therapy / M.S. Stenzel, M. McKenzie, J.A. Mitty et al. // *AIDS Reader*. – 2001. – Vol. 11 (6). – P. 317–319.
212. *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.

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

214. *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.

215. *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.

216. *Tuldra A.* Prospective randomized two arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve longterm adherence to highly active antiretroviral therapy / A. Tuldra, C.R. Fumaz, M.J. Ferrer et al. // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* – 2000. – Vol. 25 (3). – P. 221–228.

217. *Turner D.* Hiv transmission and primary drug resistance / D. Turner, M.A. Wainberg // *AIDS Rev.* – 2006. – N 8. – P. 17–23.

218. *Vandamme A.M.* European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update; European HIV Drug Resistance Guidelines Panel / F.M. Vandamme, R.J. Camacho, F. Ceccherini-Silberstein et al. // *AIDS Rev.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 77–108.

219. *Vercauteren J.* Transmission of Drug Resistant HIV1 Is Stabilizing in Europe / J. Vercauteren, A.M. Wensing, D.A. van de Vijver et al. // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200 (10). – P. 1503–1508.

220. *Vilas A.* Bearing of professional practices on patient adherence to antiretroviral treatments / A. Vilas // *Twelfth World Conference on AIDS, Geneva.* – 1998. – Abstract 42 438.

221. *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.

222. *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.

223. *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.

224. *Weinberg A. et al.* Resistance to antiretrovirals in HIVinfected pregnant women // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 45 (1). – P. 39–42.

225. *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.