

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.015.8+616.98

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПЕРВОЙ СХЕМЫ ВААРТ

^{1,2}Н.В.Сизова, ¹З.В.Губа¹Санкт-Петербургский городской центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова, Россия

FORECASTING THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF HIV RESISTANCE AGAINST ANTIRETROVIRAL DRUGS UPON PRESCRIBING THE FIRST HAART REGIMEN

^{1,2}N.V.Sizova, ¹Z.V.Guba¹Saint-Petersburg Center for prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia²First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

© Н.В.Сизова, З.В.Губа, 2016 г.

Целью исследования было определение клинических и лабораторных критериев прогнозирования формирования лекарственной устойчивости у больных с ВИЧ-инфекцией. Материалы и методы. Обследовано 205 больных, получающих антиретровирусную терапию, которые были разделены на 2 группы. 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. Результаты. 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 антиретровирусным препаратам. При анализе схем ВААРТ, которые получали пациенты, выявлено статистически достоверно ($p < 0,05$), что назначение препаратов с низким генетическим барьером, к которым относятся все нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, повышает риск развития резистентности не только к этой группе, но и к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Назначение ингибиторов протеазы, которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности. Была разработана модель суммарного балла риска развития резистентности, которая позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать формирование лекарственной устойчивости ВИЧ. 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.

Ключевые слова: ВААРТ, резистентность, приверженность, суммарный балл риска развития резистентности.

The aim of the study was to determine the clinical and laboratory criteria for forecasting the development of drug resistance in HIV patients. Materials and methods: A sample of 205 patients under ART was divided into two groups. Group 1 comprised 107 patients whose case histories included HAART failure according to virological parameters and whose test results included the presence of HIV strains resistant to one or several of antiretroviral drugs. Group 2 comprised 98 patients with no history of HAART failure. Results: The factors promoting resistance to HAART are patient' low social status, alcohol and/or illicit drug abuse, and poor adherence to therapeutic regimens. With regard to HAART regimens, it was found that all NNRTI increase the risk of drug resistance not only to drugs of this group but also to NRTI. Protease inhibitors in most cases reduce the risk of drug resistance. An integral score model of resistance risk is suggested. The probability of drug resistance is minimal when the risk score is below 5 points, is significantly increased at 6–8 points, and is high when the risk score is above 8 points.

Key words: HAART, drug resistance, adherence, total risk score.

Введение. При применении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности лечения. Одной из причин неэффективности терапии может являться развитие лекарственной устойчивости ВИЧ [1–3]. Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов [4, 5]. Низкая приверженность пациента к лечению, когда пациент принимает от 70 до 80% доз препаратов, приводит к быстрому формированию лекарственной устойчивости. Формирование приверженности к ВААРТ у активных наркопотребителей, лиц, страдающих алкоголизмом и ведущих асоциальный образ жизни, крайне затруднено [6–8]. В настоящее время в мире увеличивается количество больных, имеющих первичную резистентность вируса, то есть определяется лекарственная устойчивость вируса у пациентов, никогда не получавших ВААРТ [9]. Также имеют значение плохая переносимость ВААРТ, лекарственные взаимодействия, снижение биодоступности, что проявляется в разных странах по-своему [6, 10].

По мере эволюции эпидемии и появления новых препаратов вопросы лекарственной устойчивости вируса становятся все более актуальными и требуют своего решения [2, 6, 9].

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 [11, 12]. Для предотвращения появления лекарственной устойчивости огромное значение имеет не только формирование приверженности пациента к лечению [13], но и правильный выбор первой схемы [2, 9, 14].

Все вышеизложенное определило актуальность исследования и позволило сформировать цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования — определить клинические и лабораторные критерии прогнозирования формирования лекарственной устойчивости у больных при назначении первой схемы ВААРТ.

В задачи исследования входило:

- оценка частоты лекарственной устойчивости вируса к различным группам антиретровирусных препаратов (АРВП) с учетом длительности ВААРТ;
- характеристика и определение особенностей клинического течения и иммунологических про-

явлений ВИЧ-инфекции у больных, имеющих лекарственную устойчивость вируса к АРВП;

— определение корреляционных связей формирования резистентности ВИЧ с тяжестью инфекционного процесса, приверженностью больного к лечению и с другими факторами.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 205 больных с ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ не менее года до включения в исследование. Первая группа больных (107 человек) имели 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 АРВП [5]. Пациенты второй (контрольной) группы (98 человек) не имели вирусологической неудачи на фоне ВААРТ.

По социальному статусу пациенты были разделены на 3 группы (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 (если это известно), наличие вредных привычек (употребление алкоголя или психоактивных веществ (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.

Срок инфицирования установлен при эпидемиологическом расследовании.

Приверженность к лечению оценивалась в процентах. За 100% был принят прием полной дозы препаратов ВААРТ ежедневно на протяжении

всего времени наблюдения. Уровень 100–95% считался высоким, 94–80% — средним, а 80–60% — низким. Пациентов с приверженностью 50% и ниже среди обследованных пациентов не было. Также 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).

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 и 20 копий/мл, что соответствует требованиям валидации.

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 Стэнфордского университета. Оценка количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлюорометрии по одноплатформенной технологии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur [11].

Статистический анализ проведен с использованием компьютерной системы Statistica for Windows (версия 5.5 Лиц. № AXXR402C29502 3FA). Сравнение параметров в группах исследования проводилось с помощью критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка частот выполнялась посредством критериев 2, Пирсона, Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали принятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе схем ВААРТ, которые получали пациенты, выявлено статистически достоверно, что назначение препаратов с низким генетическим барьером, к которым относятся все ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), повышает риск развития резистентности не только к этой группе, но и к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). Назначение ингибиторов протеазы (ИП), которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности. В первой группе

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

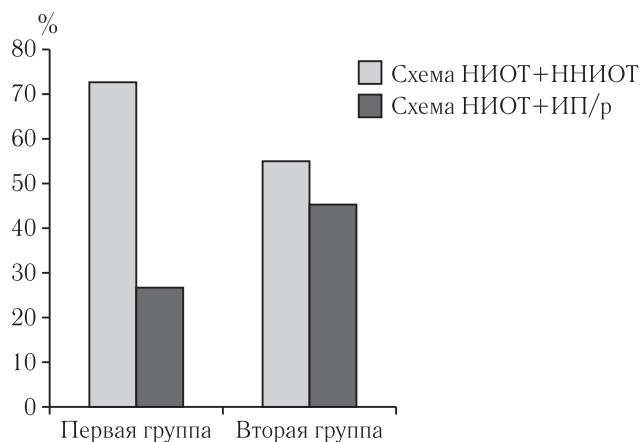


Рис. 1. Распределение ВИЧ-инфицированных первой и второй групп по схемам ВААРТ.

В первой группе (резистентность ВИЧ) 44 пациента (41,1%) имели низкий социальный статус, 61 человек (57%) — средний и 2 (1,9%) — высокий. В группе сравнения 6 пациентов (6,1%) имели низкий социальный статус, 81 человек (82,7%) — средний и 11 (11,2%) — высокий. Данные представлены на рисунке 2.

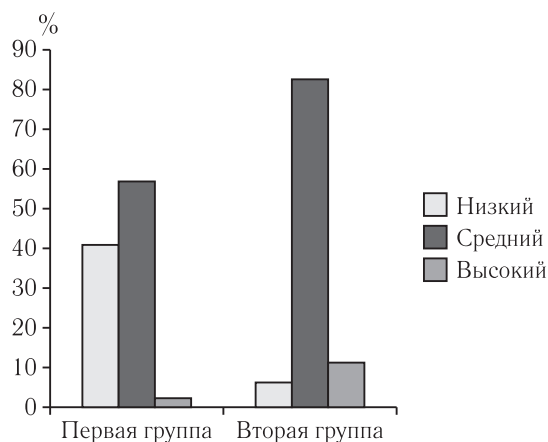


Рис. 2. Распределение пациентов первой и второй групп по социальному статусу ($p < 0,05$).

Среди пациентов первой группы (группа резистентности ВИЧ) количество употребляющих ПАВ и/или алкоголь было достоверно выше (39,8% — 33 человека), чем в группе пациентов без резистентности (4,1% — 4 человека) ($p < 0,05$).

При сравнении групп пациентов статистически достоверно определено, что уровень приверженности оказывает влияние на риск развития рези-

стентности. Чем ниже приверженность к лечению, тем чаще фиксируется устойчивость вируса к препаратам ВААРТ (рис. 3).

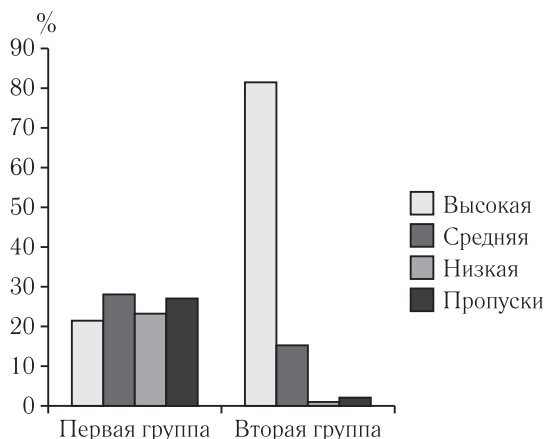


Рис. 3. Распределение пациентов первой (резистентной) и второй (контрольной) групп по уровню приверженности.

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. Для описания стадии заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов была использована Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции В.И.Покровского (2006). 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).

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

Не выявлено влияния на развитие резистентности ВИЧ таких факторов, как пол пациента, возраст, путь инфицирования (половой или паренте-

ральный), срок начала ВААРТ и уровень вирусной нагрузки при назначении ВААРТ.

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

- социальный статус пациента;
- стадия заболевания;

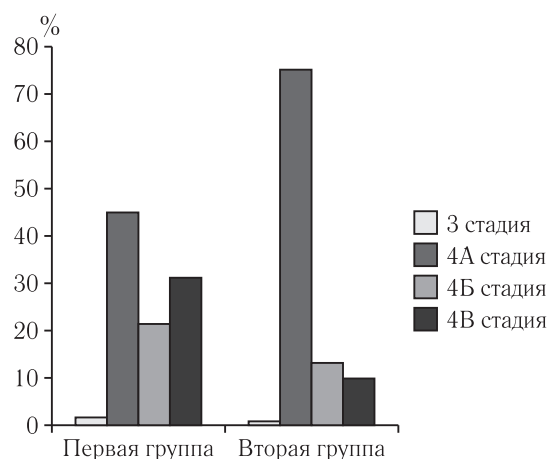


Рис. 4. Распределение пациентов первой и второй групп по стадиям заболевания.

- употребление наркотиков и/или алкоголя во время приема ВААРТ;
- группа применяемых АРВП;
- приверженность к лечению;
- длительность инфицирования;
- уровень CD4-лимфоцитов.

Далее была проведена оценка вклада каждого показателя в процесс формирования резистентности ВИЧ. Для этого на основе логистического регрессионного анализа была получена обобщен-

Таблица 1

Показатели CD4-лимфоцитов у пациентов первой и второй групп на момент начала ВААРТ

Кол-во CD4-лимфоцитов, клеток/мкл	Первая группа резистентные (n=107), абс./%	Вторая группа не резистентные (n=98), абс./%
Менее 50	21/19,6	12/12,2
51–100	16/15,0	14/14,3
101–200	34/31,8	25/25,8
201–350	28/26,0	41/41,8
Более 350	8/7,5	6/6,1

ная 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 число CD4-лимфоцитов в крови) 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 клеток/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 (СБР) резистентности ВИЧ. Для ее построения были использованы значения тех же шести показателей, что и в предыдущей модели. СБР мы получили суммированием шести значений соответствующих показателей. Его значение может находиться в диапазоне 0–11 баллов (табл. 2).

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 — существенно увеличивается, а при СБР больше 8 баллов риск развития резистентности высокий.

Учитывая баллы по каждому показателю (X1–X6) и применяя коэффициенты, полученные при логистическом регрессионном анализе, можно получить значение логистической функции для более точной оценки риска резистентности ВИЧ (табл. 3, рис. 5).

Логистическая функция определяется как:

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

Таблица 2

Расчет суммарного балла риска

Показатели	Значения показателей
Социальный статус (X1)	Высокий — 0 Средний — 2 Низкий — 3
Употребление ПАВ (X2)	Нет — 0 Есть — 1
Стадия ВИЧ-инфекции (X3)	3–4А — 0 4Б — 1 4В — 2
Приверженность к лечению (X4)	100–95% — 1 94–80% — 2 60–80% или пропуски более 2 недель — 3
Класс АРВП (X5)	ИП — 0 ННИОТ — 1
Длительность ВИЧ-инфекции (X6)	До 8,5 лет — 0 Больше 8,5 — 1

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения для оценки риска в %:

$\Psi < -2,94$ — риск менее 5;

$\Psi < 0$ — риск менее 50;

$\Psi > 0$ — риск более 50;

$\Psi > 2,94$ — риск более 95.

Таблица 3

Комплекс модельных характеристик для оценки риска резистентности посредством логистической регрессии

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

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.

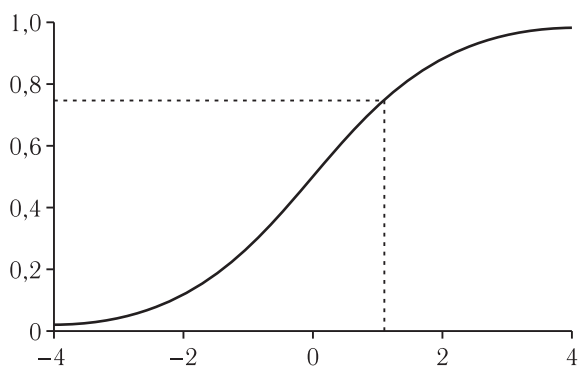


Рис. 5. Логистическая функция для более точной оценки риска резистентности ВИЧ.

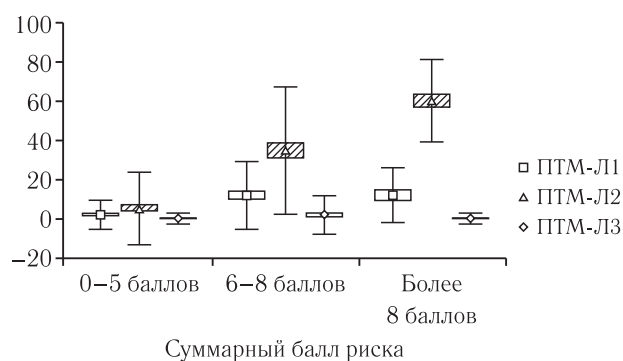
При обследовании пациентов с устойчивостью вируса к АРВП выявлено, что в 75% образцов определялись мутации к НИОТ или к ННИОТ, причем в 54% мутации резистентности были к обеим группам препаратов. Лидерами по формированию резистентности среди АРВП были препараты из группы ННИОТ NVP и EFV, а также ЗТС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

Для анализа разных групп показателей использовался прием определения процента устойчивости от возможного теоретического максимума, что позволило сравнить устойчивость вируса к группам АРВП и группам мутаций к ним. Прием определения процента устойчивости от возможного теоретического максимума по группам 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 (где всего 8 препаратов) устойчивость отмечена к шести из них, процент теоретического максимума (ПТМ) (ПТМ-Л1) при этом будет $6/8 \times 100\% = 75\%$. Мутации же по группе НИОТов, где 16 показателей, отмечены в 5 случаях. Следовательно, ПТМ-М1 в данном случае будет $5/16 \times 100\% = 31,25\%$. Таким образом, мы получи-

ли 6 показателей: 3 — для трех групп лекарственных препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИП) и 3 — для мутаций по группам (НИОТ, ННИОТ, ИП).

Оценка взаимосвязи частоты устойчивости вируса к АРВП 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 группы ННИОТ — EFV и NVP; среди ИП таких препаратов не было (рис. 6).



ПТМ-Л1 — процент теоретического максимума для НИОТ.
ПТМ-Л2 — процент теоретического максимума для ННИОТ.
ПТМ-Л3 — процент теоретического максимума для ИП.

Рис. 6. Процент теоретического максимума для групп лекарственных препаратов в зависимости от суммарного балла риска.

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.

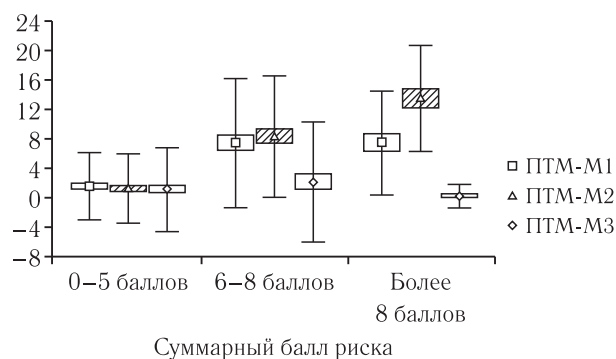
При проведении оценки взаимосвязи частоты выявленных мутаций устойчивости вируса к АРВП с уровнем суммарного балла риска развития резистентности мы видим картину, сходную с анализом случаев резистентности к препаратам. Общее число мутаций к НИОТ растет по мере увеличения

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 — в 93% случаев, что соответствует картине резистентности к стокрину и невирапину.

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 (рис. 7).

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.

Заключение. 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 СБР



ПТМ-М1 — процент теоретического максимума для мутаций к НИОТ.

ПТМ-М2 — процент теоретического максимума для мутаций к ННИОТ.

ПТМ-М3 — процент теоретического максимума для мутаций к ИП.

Рис. 7. Процент теоретического максимума для мутаций в зависимости от суммарного балла риска.

в диапазоне 6–8 баллов — существенно увеличивается, а при значениях более 8 баллов риск развития резистентности значителен.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.Р. Биология ВИЧ. В кн.: Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — С. 17–70.
2. Hoffmann C. HIV 2009 A textbook — free available / C.Hoffmann, J.K.Rockstroh. — Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009. — 670 p.
3. Quinn T.C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences / T.C.Quinn // AIDS. — 2008. — Vol. 22. — Suppl. 3. — P. S7–S12.
4. Sen S. Antiretroviral drug resistance testing / S.Sen, S.P.Tripathy, R.S.Paranjape // J. Postgrad. Med. — 2006. — Vol. 52. — P. 187–193.
5. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. — М.: Человек, 2014. — 288 с.
6. Сизова Н.В., Губа З.В., Дементьева Н.Е., Плавинский С.Л., Беляков Н.А. Факторы риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 34–41.
7. 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].
8. Safren S.A. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: lifestyles and medication monitoring / S.A.Safren, M.W.Otto, J.L.Worth et al. // Behavioural Research Therapy. — 2001. — Vol. 39, № 10. — P. 1151–1162.
9. 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.
10. Беляков Н.А., Сизова Н.В., Торопов С.Э., Захарова Н.Г., Рассохин В.В., Степанова Е.В. Фармакоэкономический анализ высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Цена фармакорезистентности // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 7–17.

11. *Вирс* иммунодефицита человека — медицина. Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
12. Бартлетт Д., Галант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
13. Беляков Н.А., Левина О.С., Рыбников В.Ю. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 7–33.
14. Захарова Н.Г., Сизова Н.В., Ефимов Г.А., Губа З.В. Пути повышения безопасности и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 7–14.

References

1. Bobkova M.R. *Biologiya VICH (Biology of HIV)*. In: «*Virus immunodeficientia cheloveka — medicina*» (The human immunodeficiency virus — medicine), Saint-Petersburg: Baltijskiy medicinskiy obrazovatel'niy centr, 2010, pp. 17–70.
2. Hoffmann C. *HIV 2009 A textbook — free available*, Hamburg: Medizin Focus Verlag, 2009, 670 p.
3. Quinn T.C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences, *AIDS*, 2008, vol. 22, Suppl. 3, pp. S7–S12.
4. Sen S. Antiretroviral drug resistance testing, *J. Postgrad. Med.*, 2006, vol. 52, pp. 187–193.
5. Bobkova M.R. *Lekarstvennaya ustojchivost' VICH (Drug resistance of HIV)*, Moscow: Chelovek, 2014, 288 p.
6. Sizova N.V., Guba Z.V., Dementjeva N.E., Plavinskiy S.L., Belyakov N.A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 4, pp. 34–41.
7. Bangsberg D.R. *Adherence to HAART predicts progression to AIDS*, 8th Annual Retroviruses Conference, Chicago, 2001, Abstract 483.
8. Safren S.A. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: lifestyle and medication monitoring, *Behavioural Research Therapy*, 2001, vol. 39, No. 10, pp. 1151–1162.
9. Vandamme A.M. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update; European HIV Drug Resistance Guidelines Panel, *AIDS Rev.*, 2011, vol. 13, No. 2, pp. 77–108.
10. Belyakov N.A., Sizova N.V., Toropov S.Eh., Zakharova N.G., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 4, pp. 7–17.
11. *Virus immunodeficientia cheloveka — medicina* (The human immunodeficiency virus — medicine), Saint-Petersburg: Baltijskiy medicinskiy obrazovatel'niy centr, 2010, 752 p.
12. Bartlett D., Galant Dzh., Fam P. *Klinicheskie aspekti VICH-infekcii* (Clinical aspects of HIV infection), Moscow: R. Valent, 2012, 528 p.
13. Belyakov N.A., Levina O.S., Rihbnikov V.Yu., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 1, pp. 7–33.
14. Zakharova N.G., Sizova N.V., Efimov G.A., Guba Z.V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 2, pp. 7–14.

Статья поступила 09.08.2016 г.

Контактная информация: Сизова Наталья Владимировна, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Коллектив авторов:

Сизова Наталья Владимировна — д.м.н., доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова; зам. руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru;
Губа Зоя Валерьевна — к.м.н., врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179, e-mail: zoyaguba@rambler.ru.

Уважаемые читатели журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
ООО «Агентство «Книга –Сервис». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**