

УДК 616.89:616-036.8+314.4

## ПРИЧИНЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИНИМАВШИХ ВААРТ. Часть II

<sup>1</sup> Н.Г.Захарова, <sup>1</sup> С.И.Дворак, <sup>2</sup> С.Л.Плавинский, <sup>1</sup> С.Э.Торопов, <sup>1,3,4</sup> В.В.Рассохин, <sup>1,3,4,5</sup> Н.А.Беляков

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Россия

<sup>4</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Санкт-Петербург, Россия

## THE CAUSES OF UNFAVORABLE OUTCOMES AMONG PATIENTS TAKING HAART. Part II

<sup>1</sup> N.G.Zakharova, <sup>1</sup> S.I.Dvorak, <sup>2</sup> S.L.Plavinski, <sup>1</sup> S.E.Toropov, <sup>1,3,4</sup> V.V.Rassokhin, <sup>1,3,4,5</sup> N.A.Belyakov

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> North-West District Centre for AIDS Prevention and Control, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Проведен анализ идентичности назначения антиретровирусных препаратов в исследуемой группе умерших больных с общей популяцией пациентов, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию в 2010–2013 гг. Проанализированы частота и длительность использования конкретных схем ВААРТ и характер последующих комбинаций АРВП от начала лечения и до замены вследствие самостоятельного прерывания лечения или наступления летального исхода, а также ассоциации АРВП с причинами, вызвавшими летальный исход. Результаты: при сопоставлении идентичности назначения АРВП в группах было установлено, что ламивудин и эфавиренз назначали чаще в 1,5–2 раза, а ингибитор слияния энфувиртид в 4 раза в группе умерших больных по сравнению с общей популяцией, принимавших ВААРТ ( $p < 0,0001$ ). Медиана длительности приема различных АРВП свидетельствовала о необходимости частой до 4–5 раз смены терапии за короткий промежуток времени, а назначение конкретных препаратов указывало на тяжесть течения ВИЧ-инфекции у больных. Не было установлено статистически значимых связей АРВП и заболеваний, вызвавших смертельные исходы. Вместе с тем при многомерном анализе из 22 наименований АРВП, пять из них по частоте приема были сопряжены с определенной нозологической формой, явившейся причиной летального исхода. Содержащие абакавир, лопинавир/ритонавир схемы ВААРТ были ассоциированы с летальным исходом вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, а эфавиренз, ставудин и ламивудин с диагнозом «туберкулез». СПИД как причина смерти отмечен у больных с наиболее частым приемом диданозина и невирапина. Неэффективность ВААРТ у части больных была связана с развитием генотипической резистентности вируса к назначаемым АРВП, способствовавшая прогрессии ВИЧ-инфекции. Мутации генотипической резистентности ВИЧ были выявлены у 62% из 47 обследованных: к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы у 36%, к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы у 51% и к ингибиторам протеазы у 2%; в том числе у 44,8% высокий уровень устойчивости определялся одновременно к двум группам: НИОТ и ННИОТ. Фактор прерывания ВААРТ также влиял на прогрессию ВИЧ-инфекции, увеличивая на 12,4% смертность от СПИДа, а от туберкулеза в 1,5 раза по сравнению с больными, не прерывавшими. Наряду с этим летальные исходы вследствие патологии печени в 3 раза чаще регистрировались у больных, не прерывавших ВААРТ, так же как и вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, частота которых была значительно ниже в группе прерывавших терапию. Однако существенные различия были связаны с нозологическими формами ССЗ, вызвавшими летальные исходы: диагнозы «инфаркт миокарда», «острое нарушение мозгового кровообращения», внезапная остановка сердца регистрировались у умерших больных, не прерывавших ВААРТ, в то время как кардиомиопатии различного генеза (токсические, алкогольные, смешанные и др.) — у подавляющего числа больных, прерывавших ВААРТ. Заключение: таким образом, каждый из анализируемых факторов имел самостоятельное значение и увеличивал степень риска летальных исходов, несмотря на получаемую больным ВААРТ. Выраженность иммуносупрессии в начале ВААРТ, перерывы в терапии

и приобретенная резистентность к одному и более классам АРВП имели ключевое значение в прогрессии ВИЧ-инфекции. Наличие у подавляющего числа исследуемой группы социальных факторов риска до начала ВААРТ также являлось предиктором, обусловившим неэффективность терапии. Летальные исходы на фоне ВААРТ вследствие ССЗ и патологии печени вызывают необходимость дополнительного обследования для выявления категории больных в зоне риска развития этих осложнений, что позволит своевременно скорректировать схемы ВААРТ и оптимизировать лечение с помощью других групп лекарственных средств.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВААРТ.

A retrospective comparative analysis of antiretroviral drugs identity was carried out in the groups of patients who died and in the general group of patients treated with HAART in 2010–2013. Assessed were the rates and durations of using specific HAART regimens and their combinations from the onset of therapy to its discontinuation because of non-adherence or death and the associations of ARD with the immediate causes of death. Results: In the group of patients who died compared with all patients treated with HAART, Lamivudin and Efavirenz were prescribed 1,5–2,0 times more often and the fusion inhibitor Enfuvirtide was prescribed 4 times more often ( $p < 0,0001$ ). The medians of durations of taking different ARD suggest that the need to change drugs occurred up to 4–5 times over a short period, and the prescription of specific drugs was associated with the severity of HIV infection. No significant relationships were found between ARD and the immediate causes of death. At the same time, a multivariate analysis of 22 ARD showed that the rates of intake of five of them were associated with certain immediate causes of death. The regimens comprising Abacavir and Lopinavir/Ritonavir were associated with cardiovascular causes of death, whereas EFV, Stavudin and 3TC were associated with tuberculosis. HAART failure in some patients was associated with the development of HIV resistance to ARD, which promoted HIV disease. Among 47 patients examined, mutations causing the genotypic HIV resistance to ARD were found in 62% of cases, including resistance to NRTI in 36%, to NNTRI in 51%, to protease inhibitors in 2%, and to both NRTI and NNTRI in 44,8%. The discontinuation of HAART increased the rate of deaths because of AIDS by 12,4% and because of tuberculosis by 50%. Liver pathology as the cause of death was found 3 times more often among patients who did not interrupt HAART. Cardiovascular diseases caused death significantly less often among patients who discontinued HIV treatment. However, myocardial infarction, acute disturbances of cerebral circulation, and sudden heart arrest were found more often among patients who did not interrupt HAART, whereas different cardiomyopathies (toxic, alcoholic, mixed-type etc.) were found in most patients who discontinued HAART. Conclusions: Each of factors analyzed contributed independently to the risk of lethal outcome, irrespective of HAART received by patients. The degree of immunosuppression at the onset of HAART, the discontinuation of therapy, and the acquired HIV resistance to drugs were of key importance for progression of HIV infection. The presence of social risk factors at work before the onset of HAART was another predictor of therapeutic failure in most patients. The finding that cardiovascular and liver diseases are the immediate causes of lethal outcomes associated with HAART warrants further studies to define the categories of patients at the risk of such complications and to develop approaches to HAART correction and therapy optimization by supplementing it with other groups of drugs.

**Key words:** HIV infection, HAART.

**Введение.** Начиная с 90-х годов в мире начался интенсивный поиск новых препаратов, воздействующих на жизненный цикл ВИЧ. В итоге были созданы несколько десятков антиретровирусных препаратов (АРВП), распределенных на шесть групп по механизмам действия: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы слияния и антагонисты корцепторов. В настоящее время на клинических испытаниях находятся ингибиторы прикрепления (блокаторы молекул CD4), вместе с двумя предыдущими препаратами они составляют группу ингибиторов проникновения.

С 1998 года многолетняя практика работы Центра СПИД в Санкт-Петербурге по использованию высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) в лечении больных, инфицированных ВИЧ, выявила ряд основных причин, влияющих на эффективность терапии. Неоднозначность достижения конечного результата при лечении больных в определенной мере связана с многокомпонентностью терапии, где используется от одного до нескольких АРВП в различных комбинациях и одновременно назначаются лекарственные средства (ЛС) для лечения вторичных и сопутствующих заболеваний (нередко с проявлениями полипрагмазии). При решении вопросов терапии, кроме собственного опыта работы, клиницисты используют международ-

ные и российские рекомендации, служащие определенным регламентом, на который опираются врачи при вынесении заключения о тактике терапии по отношению к каждому больному с ВИЧ-инфекцией [1–3]. Конкретная схема терапии для каждого больного определяется на медицинской комиссии ведущих специалистов Центра СПИД.

Рекомендации по формированию схем ВААРТ динамично изменяются и ежегодно дополняются по мере поступления новых научных данных, полученных в ходе международных клинических исследований. Формирующаяся доказательная база затем обосновывается за счет новых препаратов, пересматриваются линии назначения ВААРТ, исходя из сравнительных характеристик вирусологической и иммунологической эффективности новых и ранее применявшихся лекарственных средств, а также клинических показателей переносимости и развития нежелательных явлений (НЯ). Неоднократно обсуждался вопрос о возможности периодического перерыва ВААРТ при достижении иммунологического статуса у пациентов при содержании CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл [11, 12].

Обычно назначается одна из двух основных схем терапии вне зависимости от того впервые назначено лечение больному или происходит его замена в процессе лечения. В первую схему включаются два препарата из группы НИОТ и один из группы ННИОТ. Во второй схеме меняется только третий препарат на ИП. Для выбора препаратов для этих схем имеются семь представителей группы НИОТ, три комбинированных препарата из той же группы, четыре препарата из группы ННИОТ и шесть препаратов из группы ИП. Схемы подбираются каждому больному индивидуально с учетом количества CD4-лимфоцитов, наличия сопутствующих/СПИД-индикаторных заболеваний на момент назначения ВААРТ, а также с учетом заключения психолога по приверженности больного к лечению [13].

Оценка эффективности терапии проводится при последующем мониторинге пациентов с клиническим контролем лабораторных показателей, переносимости и безопасности назначенных лекарств. Оцениваются лабораторные маркеры иммунного статуса по показателям CD4-лимфоцитов, вирусологическая эффективность по репликативной активности ВИЧ, а также результаты инструментальных методов исследования, заключений специалистов различного профиля.

Среди всех прочих равных составляющих успешного антиретровирусного лечения необходи-

мо рассматривать мотивацию пациента на необходимость приема ВААРТ в течение всей последующей жизни [8]. По многолетнему опыту специалистов Центра СПИД, приверженность больных к лечению еще никогда не была присуща для всей группы пациентов и составляла в разные годы от 50 до 75% [14].

При детальном рассмотрении причин низкой эффективности лечения, приводящих к смертельным исходам на фоне ВААРТ, был выделен ряд факторов, зависящих непосредственно как от больного, так и от особенностей клинической характеристики и течения инфекционного процесса на фоне лечения. Отсутствие приверженности к терапии было связано, в частности, с необходимостью приема больным большого количества препаратов одновременно, неудобством приема или с развитием НЯ, заставляющих больного периодически прерывать терапию. При необходимости замены препаратов внутри одной группы НИОТ, например, содержащие тимидиновые аналоги зидовудин (AZT) или ставудин (d4T) по причине миелотоксичности или липодистрофии чаще всего заменялись на АВС (абакавир). Последний при добавлении к основной схеме увеличивал количество принимаемых таблеток, что также снижало приверженность. Замена на комбинированные препараты, например ламивудин/абакавир (ЗТС/АВС), давала возможность однократного приема, что увеличивало уровень приверженности у пациента. Эфавиренз (EFV) из группы ННИОТ первой линии требовал замены почти у 15% больных по причине развития НЯ в виде аллергических реакций и симптомов, связанных с нейротоксическим воздействием.

Другими важными факторами, снижающими эффективность лечения, являются особенность и характер хронического течения ВИЧ-инфекции. При длительности ВИЧ-инфекции более 5–7 лет, когда чаще всего назначается ВААРТ, нарастает тяжесть течения основного заболевания вплоть до стадии СПИДа. В этих случаях на основе анализа данных лабораторного обследования (иммунологического, вирусологического) индивидуально решается вопрос о возможности назначения препаратов из альтернативного ряда ВААРТ [4, 12, 13].

Длительный 28-летний период развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге определил особую значимость увеличения возраста среди ВИЧ-инфицированных больных. В настоящее время среди больных, принимающих ВААРТ, более 150 человек старше 55 лет. Наличие у них сопутствующей пато-

логии изменяет преморбидный фон больных, что в значительной степени отражается на ограничении ряда препаратов при составлении конкретной схемы ВААРТ как в начале терапии, так и при необходимости ее замены [15]. Например, широко распространенная необходимость принимать специфические лекарства при сопутствующих гастритах запрещает прием ИП атазанавира (ATV) вследствие резкого снижения его противовирусной эффективности при их сочетании, а абакавир, относящийся к группе НИОТ, имеет существенные ограничения для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вызывая при определенных условиях ишемические процессы в миокарде, которые часто регистрируются у данной возрастной группы больных до начала лечения и т. д. Также определенная часть больных ввиду наличия у них сопутствующих заболеваний проходит лечение у специалистов по основному профилю. ВИЧ-инфекция у этих больных определяется как коморбидное заболевание. Как правило, это комплексная терапия, назначаемая врачами — кардиологами, или длительный курс лечения в психиатрической клинике или в стационаре туберкулезного диспансера. В этих случаях независимо от возраста ограничение назначения того или иного АРВП связано с возможностью серьезных нежелательных реакций вследствие взаимодействия ЛС на уровне клеточного метаболизма [14]. Для того чтобы избежать серьезных нарушений в работе различных систем организма больного и не повлиять на вирусологическую эффективность ВААРТ, назначение АРВП проводится только с учетом анализа лекарственного взаимодействия с помощью международной Стенфордской программы Drug interaction org. В этих условиях ограничения в назначении лекарств могут касаться целой группы АРВП [9].

Появление резистентных штаммов ВИЧ к АРВП в период приема ВААРТ, приводит к неэффективности терапии, вызывает прогрессию ВИЧ-инфекции и способствует развитию СПИДа и оппортунистических инфекций, приводящих к смертельным исходам. По данным Санкт-Петербургского центра СПИД, генотипическую резистентность к препаратам той или иной группы из общего числа больных, принимающих ВААРТ, имели почти 8%, а из числа обследованных в связи с неэффективностью терапии — 34%. Среди них 1,7% больных имели полирезистентность, то есть устойчивость ВИЧ ко всем группам известных препаратов. Генотипическая резистентность к НИОТ выявлялась у 23%, к ННИОТ — у 19%, к ИП — у 4% больных.

Наиболее распространенными были мутации устойчивости к препаратам из группы НИОТ: к ЗТС — M184V(MV) у 61%, к диданозину (ddI) — L74V(LV) у 17%; к AZT и d4T — M41L (LM) у 8%. К препаратам из группы ННИОТ генотипическая резистентность определялась к невирапину (NVP) и EFV у 30% больных и была обусловлена двумя отдельными мутациями G190S (GS) и K103N (KN) [5–7]. EFV и NVP входят в первую линию схемы лечения и наиболее часто назначаются наивным пациентам. Генотипическая характеристика выявленных мутаций указывала на непосредственную связь с препаратом, то есть на приобретенную устойчивость вируса в процессе приема данного препарата. Наряду с этим появление приобретенной устойчивости ВИЧ к одному из препаратов группы ННИОТ влечет за собой устойчивость и к другим препаратам той же группы, что вызывает противопоказание к назначению любого другого препарата этой же группы. Больные, имевшие сочетанную устойчивость к АРВП одновременно к двум или трем группам — полирезистентные, как правило, имели уже неоднократную замену препаратов различных групп. Это наиболее тяжелая группа больных, которым в качестве схемы спасения назначался дополнительно четвертый препарат из группы ингибиторов слияния энфувиртид (T20), который вводился подкожно, для повышения уровня CD4-лимфоцитов, но достаточно тяжело переносился больными вследствие специфики схемы терапии этого ЛС [4, 12].

В первой части нашей статьи были рассмотрены общие закономерности, определены причины смертности на фоне ВААРТ.

**Целью** данного исследования является анализ причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией в период 2010–2013 гг., принимавших ВААРТ, и выявление клинически значимых факторов, влиявших на смертельные исходы.

**Основными задачами являются:**

— оценка особенностей АРВП, составлявших схемы ВААРТ, у группы умерших больных в сравнении с АРВП в схемах среди живущих ВИЧ-инфицированных больных и выяснение их взаимосвязи с неблагоприятными причинами;

— характеристика структуры клинических форм заболеваний, осложнений, вызвавших летальные исходы;

— оценка роли иммуносупрессии и выявление особенностей в структуре формирования необратимых последствий;

— оценка роли фактора пропуска в приеме АРВП и неприверженности к лечению на формирование вторичных заболеваний и осложнений.

**Материалы и методы исследования.** Проанализирована частота назначения схем ВААРТ, частота и длительность использования (от начала лечения и до его замены, прерывания или наступления летального исхода) приема конкретного АРВП (22 препарата), частота комбинаций препаратов в схемах ВААРТ у исследуемой группы умерших больных с ВИЧ-инфекцией. Проведен анализ идентичности назначения АРВП в исследуемой группе с общей популяцией пациентов на ВААРТ в 2010–2013 гг. [16].

Уровень CD4-лимфоцитов на начало ВААРТ был разделен и закодирован на 5 подгрупп: 1 — CD4>350 клеток/мкл, 2 — 200–350 клеток/мкл, 3 — 50–199 клеток/мкл, 4 — менее 50 клеток/мкл, 5 — нет данных.

Фактор прерывания лечения определялся как наличие пропусков сроком от одного месяца и более в приеме ВААРТ.

Тест на генотипическую резистентность к АРВП был проведен у 47 больных данной группы (7,3%) из общего числа умерших. Мутации резистентности ВИЧ были выявлены только у 29 человек (61,7%). Исследовано наличие резистентности ВИЧ к АРВП у данной категории больных путем описательного анализа обнаружения генотипической резистентности к ВИЧ; изучены характер и структура генотипических мутаций, вызвавших резистентность к АРВП.

Характер связи по близости расположения точек в пространстве координат, представленных в виде карт, позволил в визуальном представлении данных оценить степень выраженности скрытых связей между переменными [10]. Был использован пакет статистических программ системы SAS версии 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

**Результаты и их обсуждение.** Детальное изложение особенностей настоящего исследования было дано в первой части статьи [16].

*Анализ причин смертельных исходов и взаимосвязь с ВААРТ.* Выбор схемы ВААРТ определяется условиями — начало или продолжение лечения. В настоящее время перечень АРВП, используемых в схемах ВААРТ, включает около 30 наименований ЛС шести различных классов: НИОТ, ННИОТ, ИП, ИИ, ингибиторы слияния (ИС), ингибиторы ССР5-рецепторов.

Наиболее частыми вариантами схем терапии, назначенных изучаемой группе больных, были содержащие НИОТ+ННИОТ — 57,3%, в том числе ЗТС/AZT+EFV — 14,5%; ЗТС+ddI+EFV — 8%, ЗТС+d4T+EFV — 7%; ЗТС+F-AZT+EFV — 4,7%; ЗТС+ABC+EFV — 2,8%.

Схемы, содержащие НИОТ+ИП, использовались у 42,7% больных, в том числе: ЗТС/AZT+LPV/г — 8,9%; ЗТС+d4T+LPV/г — 4,2%; ЗТС+ddI+LPV/г — 4,2%; ЗТС+F-AZT+LPV/г — 3,7%; ЗТС+ABC+LPV/г — 4,2%.

Значительно реже использовались схемы, содержащие EFV+ЗТС/ABC — 1,3%, ЗТС/AZT+

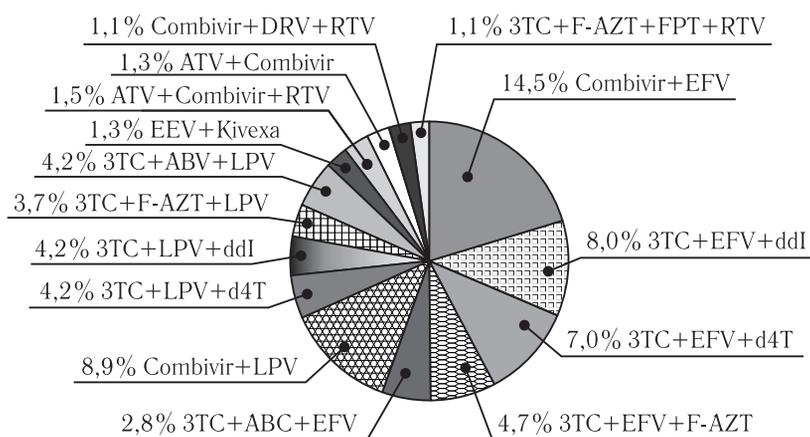


Рис. 1. Наиболее часто назначаемые варианты схем ВААРТ.

Для оценки качественных переменных массива анализируемых данных был использован многомерный метод статистического анализа — корреспондентский анализ. Этот анализ позволил выявить скрытые связи между изучаемыми переменными.

+ATV/г — 1,5%, ЗТС/AZT+ATV — 1,3%, ЗТС/AZT+DRV/г — 1,1%; ЗТС+F-AZT+ATV/г — 1,1% (рис. 1, табл. 1). Всего были назначены 122 различных комбинации препаратов в разных схемах.

Таблица 1  
Частота приема АРВП в исследуемой группе

Наименование АРВП (МНН)/торговое	абс. (%)
ЗТС (ламивудин)/эпивир	602 (21,43)
АВС (абакавир)/зиаген	121 (4,31)
АТV (атазанавир)/реатаз	108 (3,84)
АЗТ (зидовудин)/ретровир	24 (0,85)
ЗТС/АЗТ (комбивир)	305 (10,86)
DRV (дарунавир)/презиста	57 (2,03)
EFV (эфавиренз)/стокрин	429 (15,27)
ETV (этравирин)/интеленс	5 (0,18)
F-AZT (никавир)	142 (5,06)
FPV (фосампренавир)/телзир	22 (0,78)
ЗТС/АВС (кивекса)	41 (1,46)
LPV лопинавир/ритонавир (калетра)	279 (9,93)
NFV (нелфинавир)	1 (0,04)
NVP (невирапин)/вирамун	35 (1,25)
RAL (ралтегравир)/изентрес	22 (0,78)
RTV (ритонавир)	158 (5,62)
SQV (саквинавир)/инвираза	18 (0,64)
T20 (энфувиртид)/фузеон	47 (1,67)
TDF (тенофовир) виреад	4 (0,14)
FTC/TDF (трувада)	1 (0,04)
d4T (ставудин)/зерит	171 (6,09)
ddI (диданозин)/видекс	198 (7,05)

С высоким уровнем достоверности ( $p < 0,0001$ ) были отмечены принципиальные отличия по ряду препаратов по распределению лекарственных средств между группами лиц, умерших на фоне ВААРТ, и теми, кто эту терапию получал в Центре в общей популяции больных на лечении (табл. 2.)

Как следует из данных таблицы 2, препараты ЗТС и EFV назначали в группе умерших в 1,5–2

в общей группе, чем в группе умерших. Частота назначения энфувиртида в группе умерших в 4 раза превышала таковую среди общей группы пациентов на ВААРТ, что было первично обусловлено целевым подходом применения препарата у больных с низким уровнем CD4-лимфоцитов в крови и наличием туберкулезного процесса.

Длительность приема препаратов колебалась у больных в интервале от нескольких дней до 5 лет и более. Медиана длительности приема наиболее часто применяемых препаратов с момента назначения до замены терапии или летального исхода (если была только одна схема) (рис. 2.) составляла: для EFV — 83 дня, LPV/г — 110 дней, ЗТС/АЗТ — 153 дня, ЗТС — 76 дней. Для препаратов нового

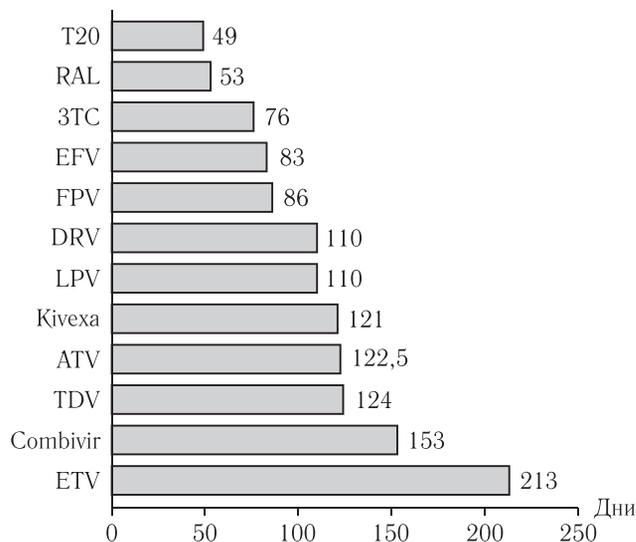


Рис. 2. Медиана длительности приема препаратов (в днях) с начала лечения до замены на другую схему или до летального исхода.

Таблица 2  
Частота идентичности назначения АРВП в группах умерших и живущих ВИЧ-инфицированных пациентов (2010–2013 гг.)

Название препарата	Больные с ВИЧ-инфекцией, получавшие ВААРТ			
	умершие (n=647)		живущие (n=6625)	
	абс.	%	абс.	%
ЗТС (ламивудин)	602	21,6	4083	13,0*
АТV (атазанавир)	109	3,9	1924	6,1*
ЗТС/АЗТ (комбивир)	309	11,0	5183	16,0*
EFV (эфавиренз)	430	15,4	3405	10,8*
ЗТС/АВС (кивекса)	41	1,5	911	2,9*
T20 (энфувиртид)/фузеон	46	1,7	120	0,4*

\* ( $p < 0,0001$ ).

раза чаще, в то время как схему, содержащую ЗТС/АЗТ или ЗТС/АВС, в 1,5–2 раза реже. АТV в общей популяции назначали в 1,6 раза чаще

поколения, которые принимало меньшее число больных, медиана длительности составляла: для FPV — 86 дней, ETV — 213 дней, АТV — 123 дня,

DRV — 110 дней, TDF — 124 дня, ЗТС/АВС (квивекса) — 121 день, RAL — 53 дня, T20 — 49 дней.

В результате корреспондентского анализа были выделены две группы различающиеся по наиболее частым назначениям АРВП и причинам смерти:

Группа 1 — причины смерти: СПИД/внешние причины/патология печени/туберкулез/онкология, не связанная с ВИЧ; чаще всего схемы ВААРТ, назначенные больным, содержали, EFV, EFV, ЗТС/АВС, RAL, RTV, SQV, DRV;

Группа 2 — причины смерти: ССЗ/медикаментозные причины/прочие соматические заболевания; чаще назначались, ЗТС, F-AZT, FPV, LPV, NVP, ddI, АВС, AZT, T20, d4T, ATV, ЗТС/AZT. Частота назначения конкретных АРВП в каждой подгруппе по причинам смерти носила разнообразный характер, но имела свои особенности.

Обращает внимание, что из всего комплекса назначаемых препаратов некоторые из них по частоте использования были сопряжены с определенной нозологической формой причины смерти. В частности, присутствие в схемах АВС и LPV/г было наиболее частым у больных, умерших от ССЗ; присутствие в схемах EFV, d4T и ЗТС — у умерших от туберкулеза, а диагноз «СПИД» как причина смерти отмечен у больных с наиболее частым приемом ddI и NVP.

*Генотипическая устойчивость вируса к препаратам*, которые принимает больной, формируется в процессе лечения при нарушении им комплаентности.

Из 647 умерших у 47 (7,3%) был произведен анализ ВИЧ на генотипическую резистентность в связи с вирусологической неэффективностью схемы ВААРТ, которую в тот период принимал больной.

Схема терапии в начале лечения в этой группе больных содержала ННИОТ EFV у 25 человек (86%) и только у четырех (13%) — ИП. У 29 больных (62%) выявлен высокий клинически значимый уровень устойчивости к какой-либо одной группе АРВП, в том числе к группе НИОТ у 36% и более чем у половины больных (51%) к ННИОТ, к группе ИП наименьшее число — у 2% больных. Мутации генотипической устойчивости ВИЧ одновременно к 2 группам АРВП — НИОТ и ННИОТ — определялись у 44,8% больных. Длительность приема EFV до замены на другую группу была различная. Число принимавших EFV от нескольких месяцев до 1 года — 5 человек; от 1 года до 2 лет — 8; до 3-

лет — 5 и более 5 лет — 11 больных. Основной причиной смерти у этих больных являлась прогрессия заболевания (до стадии СПИД), а непосредственной причиной смерти был туберкулез, как СПИД-индикаторное заболевание. Пропуски в приеме терапии имели более половины из 15 больных (52%). Развитие устойчивости ВИЧ к АРВП было вызвано появлением мутаций, характер которых проявлялся не только к одному, но и одновременно к нескольким препаратам из одной и той же группы:

— к группе препаратов НИОТ устойчивость отмечалась: АВС — у 8 человек, ddI — у 10 человек, TDF и ЗТС по 14 человек, AZT — у 2 человек, d4T — у 1 человека. Мутации, определившие устойчивость к данной группе, были следующими: A62V, D67N, F116Y, K65R, K70R, L74V, K219E, M184V, M184V+L74V, K65R+Y115F, Q151M, K65R+Q151M, M184I, T69I, T69N, V118IV, T69S, Q151M, V75I, V118IV, Y115F, V75I, Y181C;

— к группе препаратов ННИОТ: EFV и NVP — у 22 человек, ETR — у 4 человек, RPV — у 2 человек. Мутации: A98G, A98AG, E138AG, G190AG, G190S+Y181C, G190CS, G190S, G190GS, K101EQ, K101E, K103N, K103KN, P225H, V179DV, Y181C, Y181CY, Y181CY+G190GS, Y181CY+G190S;

— к группе препаратов ИП (ATV, FPV, NFV, SQV) по одному человеку к каждому из препаратов. Мутации: A71AV, I84V, L90M, L10I, M46I, T74P.

У 38% из числа обследованных на наличие резистентности больных мутации устойчивости ВИЧ к препаратам схемы ВААРТ обнаружены не были.

*Причины смерти и взаимосвязь с уровнем CD4-лимфоцитов в крови.* По данным многомерного корреспондентского анализа, установлено, что определенные нозологические формы причин летальных исходов были наиболее тесно сопряжены с тем или иным уровнем CD4-лимфоцитов в момент назначения ВААРТ (рис. 3).

При уровне CD4-лимфоцитов в крови более 350 клеток/мкл наиболее частой причиной летальных исходов являлась онкология, не связанная с ВИЧ. При содержании CD4-лимфоцитов от 200 до 350 клеток/мкл доминирующими в летальных исходах были внешние причины. Смерть от патологии печени определялась чаще у больных, начинавших лечение при более высоких уровнях CD4-клеток (от 200 и более). При уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл наиболее часто больные умирали от сердечно-сосудистых заболеваний и туберкулеза. Риск умереть от СПИДа наиболее

высок был у пациентов с низкими значениями CD4-лимфоцитов, особенно в подгруппе, имевшей уровень CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл. Обращает внимание отсутствие ассоциации смертельных исходов с любым уровнем CD4-лимфоцитов в связи с медикаментозными причинами и прочими соматическими заболеваниями.

Успешная и эффективная терапия ВИЧ-инфекции связана с необходимостью ежедневного приема

из 350 человек, не имевших пропусков ВААРТ, и 280 больных, у которых прием терапии сопровождался пропусками от одного месяца и более.

Медиана скорости наступления смертельных исходов (срок, к которому умерли 50% больных) при отсутствии пропусков составила 6,5 лет; остальные больные умерли в последующие 5,6 лет. В группе больных с пропусками ВААРТ медиана скорости наступления смертельного исхода составила 9,1 года, что в 1,4 раза медленнее, чем то же число больных в сравниваемой группе. Однако скорость смертельных исходов возрастала в 2,2 раза у второй половины больных, прерывавших ВААРТ, которые умерли в последующие 2,6 года.

Среди факторов смертельных исходов только в группе без пропусков ВААРТ были выделены причины, имевшие достоверные отличия в скорости наступления смерти, но не связанные непосредственно с ВИЧ-инфекцией. Имелись различия в увеличении скорости наступления смерти от соматических заболеваний (пневмония, легочное кровотечение, алкогольное поражение внутренних органов, язва желудка с кровотечением) при сравнении с внешними причинами (передозировка психоактивных веществ, самоубийство, несчастные случаи,

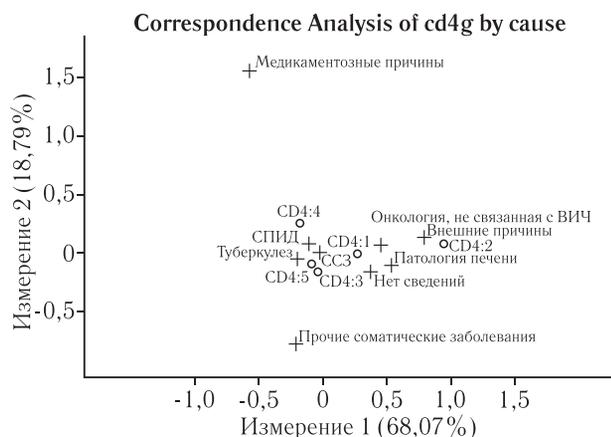


Рис. 3. Координаты исследуемых факторов: CD4-лимфоциты и причины смерти. Чем ближе расстояние между точками, тем теснее их связь.

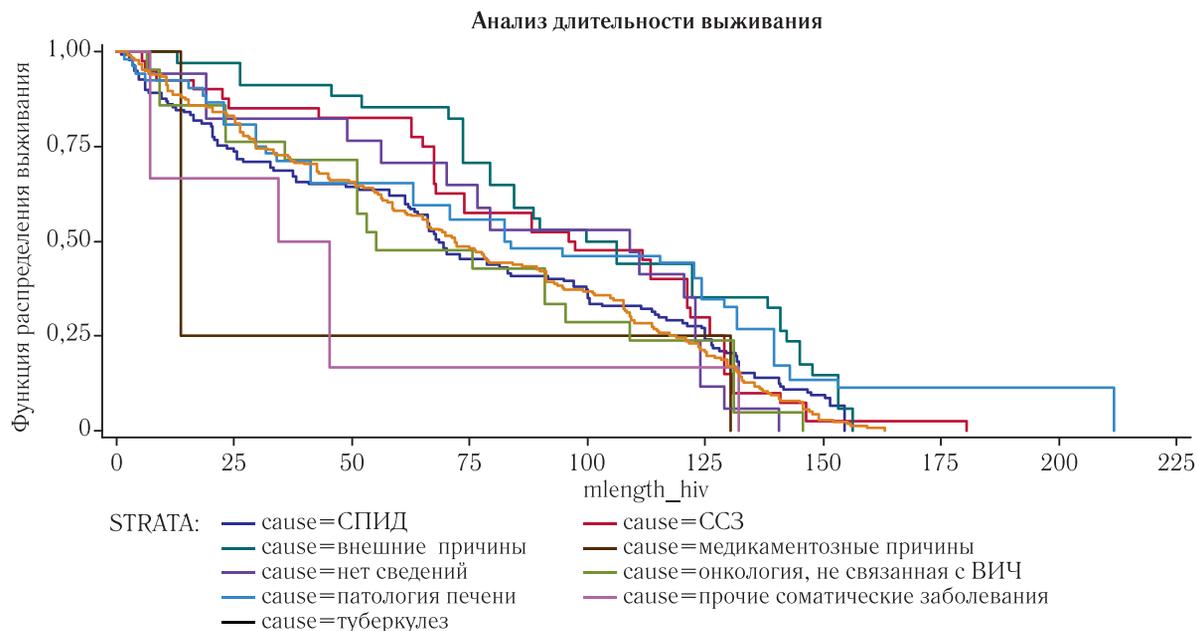


Рис. 4. Скорость наступления смертельных исходов (в месяцах) в группе умерших больных, не имевших пропусков ВААРТ (n=350 чел.).

АРВП в течение всей жизни больного. Однако по различным причинам часть больных пропускала прием ВААРТ. Влияние фактора пропуска на выживаемость и структура причин смертельных исходов проанализированы при сравнении двух групп, состоявших

насильственная смерть и др.) ( $p < 0,05$ ). Скорость наступления смертельных исходов от других причин не имела значимых отличий ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

В группе больных с пропусками в лечении достоверных отличий в скорости наступления смертель-

ных исходов и анализируемых причин получено не было ( $p > 0,05$ ). Структура причин смертельных исходов у больных без пропусков ВААРТ отражена на рисунке 5.

Основными причинами смертельных исходов этой группы больных являлся СПИД (66,2%),

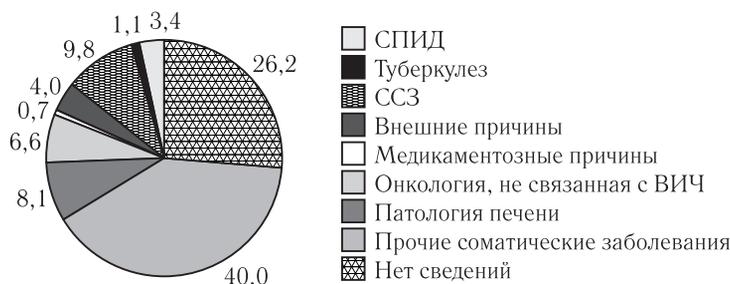


Рис. 5. Структура причин смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных больных, не имевших пропусков в приеме ВААРТ (n=350 чел.).

в том числе туберкулез (40%). Среди причин смертельных исходов, не связанных непосредственно с ВИЧ-инфекцией, у 33,8% больных были зарегистрированы: патология печени (9,8%), ССЗ (8,1%), внешние причины (6,6%), онкология, не

тате ССЗ умерли 6% больных; в результате внешних причин умерли 5,4% человек. Патология печени как причина смерти регистрировалась в 3 раза реже в этой подгруппе — у 3%. Онкологические заболевания, напрямую не связанные с ВИЧ, регистрировались в 2,1 раза реже (1,9%), прочие сома-



Рис. 6. Структура причин смертельных исходов у ВИЧ-инфицированных больных, имевших пропуски в приеме ВААРТ (n=280 чел.).

связанная с ВИЧ, (4%), прочие соматические заболевания (1,1%) больных. Медикаментозные факторы являлись причиной смертельных исходов у 0,8% больных. Не было сведений о причинах смерти у 3,4% больных.

В структуре смертельных исходов среди больных, пропускавших прием АРВП, как основная причина смерти зарегистрирован СПИД (78,6%), то есть в 1,2 раза чаще по сравнению с группой не имевших пропуски. В том числе смертельные исходы от туберкулеза — у 59,9% человек или в 1,5 раза чаще, чем среди больных, не пропускавших прием ВААРТ. Причины смертельных исходов, не связанных с ВИЧ, были зарегистрированы у 21,4% больных или в 1,6 раза реже по сравнению с группой не имевших пропуски. В структуре последних в резуль-

тические заболевания составляли 1,5%, медикаментозные причины — 0,4%. В 3,2% случаев не оказалось сведений о причинах смерти (рис. 6).

Особенностью анализируемой группы больных являлось наличие в анамнезе у подавляющего числа

(73%) — потребление инъекционных наркотиков. Позднее начало лечения отмечено у 47% больных. Уровень CD4-лимфоцитов в начале ВААРТ у них соответствовал менее 200 клеток/мкл.

Отличия в распределении назначения АРВП между общей популяцией и исследуемой группой умерших больных заключались в большом количестве комбинаций препаратов в схемах (до 122), с более частым развитием НЯ (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции).

Значимые отличия были получены по частоте назначения ряда АРВП в анализируемой группе по сравнению с общей группой больных, получавших ВААРТ. Так препараты: ЗТС (группа НИОТ), EFV (группа ННИОТ) назначали чаще в 1,6–2,0 раза. Ингибитор слияния энфувиртид

дополнительно к основной схеме ВААРТ в качестве схемы спасения назначали в 4 раза чаще у больных данной группы, что указывало на исходную более высокую степень тяжести ВИЧ-инфекции у исследуемой группы по сравнению с общей популяцией, принимавших ВААРТ. При многомерном анализе не было выявлено четкой ассоциации между определенными лекарствами и причинами смертельных исходов. В то же время профили назначенных препаратов и причины смерти проявили черты сходства и различия и были объединены в определенные подгруппы. На этом фоне немаловажный вклад в прогрессию ВИЧ-инфекции был внесен появлением специфических мутаций ВИЧ к группам НИОТ и ННИОТ.

При уровне CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл наиболее частой причиной летальных исходов являлась онкология, не связанная с ВИЧ. При содержании CD4-лимфоцитов от 200 до 350 клеток/мкл доминирующими в летальных исходах были внешние причины. Риск умереть от патологии печени определенно выше был у больных, начинавших лечение при уровне CD4-клеток более 200 клеток/мкл. При уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл наиболее часто больные умирали от ССЗ и туберкулеза. Риск умереть в стадии СПИДа наиболее высок был у пациентов при уровне CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл. Обращает внимание отсутствие ассоциации смертельных исходов с уровнем CD4-лимфоцитов при воздействии различных медикаментозных факторов и соматических заболеваний. На развитие смертельных исходов у этих больных влияли другие факторы, имеющие самостоятельное значение вне связи с ВИЧ-инфекцией.

Эффективность лечения больных с ВИЧ-инфекцией непосредственно связана с необходимостью приема ВААРТ в течение всей последующей жизни. По многим причинам неизбежным является факт самостоятельного периодического прерывания терапии больными. По данным настоящего исследования, смертность от СПИДа была на 12,4% выше в группе больных, периодически прерывавших лечение, а смертность от туберкулеза в этой группе была в 1,5 раза чаще по сравнению с группой не прерывавших лечение. Летальные исходы вследствие патологии печени в 3 раза чаще регистрировались у больных, не прерывавших ВААРТ. Сердечно-сосудистые заболевания как причины летальных исходов в сравниваемых группах имели отличия по нозологическим

формам. Инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная остановка сердца были представлены как причины смерти у больных, не прерывавших лечение, в то время как у большинства больных, прерывавших ВААРТ, причинами смертельных исходов являлись кардиомиопатии различного генеза (токсического, алкогольного, смешанного и др.).

Летальные исходы на фоне ВААРТ у подавляющего числа анализируемой группы больных наступали в первые три года от начала приема терапии.

Широта спектра клинической патологии, вызывавшей смертельные исходы, определялась рядом факторов, каждый из которых в отдельности имел существенную значимость в неблагоприятном исходе, несмотря на прием ВААРТ. Взаимосвязь уровня CD4-лимфоцитов в крови как ключевого показателя иммуносупрессии в развитии тех или иных патологических процессов, непосредственно являвшихся причиной смертельных исходов, имела разную клиническую значимость. В патогенезе непосредственных причин смертельных исходов нельзя исключить активацию других оппортунистических вирусных процессов, вызванных в том числе группой герпесвирусов (цитомегаловирус, Эпштейна–Барр), а также токсоплазмы, которые из латентной формы хронического течения могли перейти в активную, вызывая широкий спектр патологических изменений воспалительного характера в различных органах и системах, и которые могли усиливаться с началом ВААРТ при низких уровнях CD4-лимфоцитов вследствие развития синдрома восстановления (реконституции) иммунной системы. Дополнительными, но клинически значимыми факторами в причинах смертельных исходов, могли явиться самостоятельные перерывы в терапии, которые, с одной стороны, усиливали прогрессию заболевания до стадии СПИДа, способствовали развитию туберкулеза, а также приводили к возможному появлению приобретенной устойчивости вируса к принимаемым больным АРВП и низкой эффективности ВААРТ при возобновлении лечения.

Несмотря на различие нозологических форм, вызвавших смертельные исходы, длительность дожития составляла у исследуемой группы больных 12,5 лет с момента выявления у них ВИЧ-инфекции, за исключением единичных случаев. Это подтверждает общность патогенетических механизмов ВИЧ-инфекционного процесса в развитии глубины повреждающего действия органов и систем орга-

низма больного, приводящего к декомпенсации той или иной системы или органа, определяющего его специфику причины смерти.

**Заключение.** Каждый из анализируемых факторов: уровень иммуносупрессии в начале ВААРТ, пропуски в приеме терапии, развитие приобретенной резистентности к одному и более классам

АРВП, имел самостоятельное значение и увеличивал степень риска смертельных исходов в группе умерших ВИЧ-инфицированных больных, принимавших ВААРТ. Наличие социальных факторов риска до начала ВААРТ у подавляющего большинства исследуемой группы также являлось причиной, обусловившими неэффективность терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимица В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 6. — С. 1–43.
2. European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 7.1, November 2014. — URL: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (дата обращения 01.09.2015 г.).
3. Günthard H.F., Aberg J.A., Eron J.J., Hoy J.F., Telenti A., Benson C.A., Burger D.M., Cahn P., Gallant J.E., Glesby M.J., Reiss P., Saag M.S., Thomas D.L., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. JAMA. 2014. — URL: <https://iasusa.org/content/antiretroviral-treatment-adult-hiv-infection-2014-recommendations-international-antiviral-society-usa-panel> (дата обращения 12.03.2015 г.).
4. Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Дворак С.И., Лисицина З.Н. Фармакорезистентность ВИЧ в современных условиях. Клиническая и экономическая оценка // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 23–29.
5. Zakharova N.G., Toropov S., Vinogradova A.N., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Rakhmanova A.G., Lisitsyna Z.N., Belyakov N.A. Antiretroviral Evaluation of developing resistance to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients in St. Petersburg: XIX International AIDS conference. — Washington DC USA. THPE726. — 2012. — 12 p.
6. Рахманова А.Г., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Степанова Е.В., Рассохин В.В. Формирование резистентности к высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 55–63.
7. Поляков А.Н., Рассохин В.В. Резистентность вируса иммунодефицита к антиретровирусным препаратам // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 48–57.
8. 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.
9. Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Пархоменко С.И., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 28–38.
10. Sourial N., Wolfson C., Zhu B., Quail J., Fletcher J., Karunanathan S., Bandeen-Roche K., Béland F., Bergman H. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables // J. Clin. Epidemiol. — 2010. — Vol. 63 (6). — P. 638–646.
11. A Large International HIV/AIDS Study Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study), 2006. — URL: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/Archive/2006/Pages/smartqa06.aspx> (дата обращения 12.03.2015 г.).
12. Захарова Н.Г., Сизова Н.В., Ефимов Г.А., Губа З.В. Пути повышения безопасности эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 7–14.
13. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. — СПб.: Балтийский образовательный центр, 2011. — 656 с.
14. Дворак С.И., Степанова Е.В., Рассохин В.В., Малькова Т.В. Причины прекращения ВААРТ. Результаты длительного наблюдения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 52–57.
15. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В., Леонова О.Н., Пантелеева О.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 7–17.
16. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л., Торопов С.Э., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Анализ причин смертельных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 31–38.

## References

1. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Buravcova E.V., Shakhgil'dyan V.I., Kozhina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., *Epidemiologiya i infekcionniye bolezni. Aktualniye voprosy*, 2014, No. 6, pp. 1-43.
2. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-uidelines.html>.
3. <https://iasusa.org/content/antiretroviral-treatment-adult-hiv-infection-2014-recommendations-international-antiviral-society-usa-panel>.
4. Zakharova N.G., Toropov S.Eh., Dvorak S.I., Lisicina Z.N., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 4, pp. 23-29.
5. Zakharova N.G., Toropov S.Eh., Vinogradova A.N., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Rakhmanova A.G., Lisitsyna Z.N., Belyakov N.A., XIX International AIDS conference (XIX International AIDS conference), Abstracts of papers, Washington DS USA. THPE726, 2012, 12 p.
6. Rakhmanova A.G., Zakharova N.G., Toropov T.Eh., Stepanova E.V., Rassokhin V.V., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 2, pp. 55-63.
7. Polyakov A.N., Rassokhin V.V., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 2, pp. 48-57.
8. Belyakov N.A., Levina O.S., Rihbnikov V.Yu., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 1, pp. 7-33.
9. Zakharova N.G., Toropov S.Eh., Parkhomenko S.I., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2014, vol. 6, No. 1, pp. 28-38.
10. Sourial N., Wolfson C., Zhu B., Quail J., Fletcher J., Karunanathan S., Bandeen-Roche K., Beland F., Bergman H. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables, *J. Clin. Epidemiol.*, 2010. — vol. 63 (6). — R. 638-646.
11. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/Archive/2006/Pages/smartqa06.aspx>.
12. Zakharova N.G., Sizova N.V., Efimov G.A., Guba Z.V., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2013, vol. 5, No. 2, pp. 7-14.
13. *Virus immunodeficientia cheloveka — medicina* (Human immunodeficiency virus — Medicine), St. Petersburg: Baltijskiy obrazovatel'niy centr, 2011, 656 pp.
14. Dvorak S.I., Stepanova E.V., Rassokhin V.V., Maljkova T.V., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2011, vol. 3, No. 3, pp. 52-57.
15. Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Rozentalj V.V., Leonova O.N., Panteleeva O.V., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2014, vol. 6, No. 1, pp. 7-17.
16. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskiy S.L., Toropov S.Eh., Rassokhin V.V., Belyakov N.A., *VCh-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 3, pp. 31-38.

Статья поступила 16.04.2015 г.

Контактная информация: Дворак Светлана Ивановна, e-mail: [sdvorac@mail.ru](mailto:sdvorac@mail.ru)

## Коллектив авторов:

*Захарова Наталья Георгиевна* — д.м.н., зав. отделом клинической фармакологии и фармации Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Дворак Светлана Ивановна* — эпидемиолог Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Губа Зоя Валерьевна* — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60;  
*Плавинский Святослав Леонидович* — д.м.н., зав. кафедрой педагогики, философии и права Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, 191152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 24, (812) 303-50-00, доб. 5401;  
*Торопов Станислав Эдуардович* — инженер-исследователь отдела клинической фармакологии и фармации Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-27-60; аспирант Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14;  
*Рассохин Вадим Владимирович* — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; в.н.с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины; зам. руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53;  
*Беляков Николай Алексеевич* — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; главный научный сотрудник Института экспериментальной медицины; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, 197101 Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.