



С.Л. Плавинский  
Е.Е. Зайцева  
А.Н. Барина

**Удержание  
в программе АРВ-терапии  
и факторы, влияющие  
на эффективность лечения**

**С.Л. Плавинский  
Е.Е. Зайцева  
А.Н. Барина**

**Удержание в программе  
АРВ-терапии и факторы,  
влияющие на эффективность  
лечения**

Москва  
2009

© ОИЗ, 2009

Авторы:

**Плавинский С.Л.,**

д.м.н., заведующий кафедрой педагогики высшей медицинской школы и философии с курсом медицинского права, декан факультета общественного здравоохранения, ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

**Зайцева Е.Е.,**

менеджер проекта Глобального Фонда, Открытый Институт Здоровья

**Барина А.Н.,**

к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ



**ГЛОБУС**

ГЛОБАЛЬНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ УСИЛИЙ  
ПРОТИВ СПИДА

Данный документ разработан и издан Открытым Институтом Здоровья в рамках проекта ГЛОБУС.

Плавинский С.Л., Зайцева Е.Е., Барина А.Н. Удержание в программе АРВ-терапии и факторы, влияющие на эффективность лечения. — М., 2009. — 52 с.

# Содержание

Предисловие	4
Введение	6
Результаты	10
Удержание в программе антиретровирусной терапии и факторы ее эффективности	13
Выживаемость и смертность в программе антиретровирусной терапии	25
Эффективность антиретровирусной терапии и используемые схемы лечения	31
Литература	41
Приложение	44
<i>Таблица 1.</i> Распределение количества лиц, находившихся на лечении в программе ГЛОБУС, по региону и полу	44
<i>Таблица 2.</i> Процент прекративших лечение, по регионам	45
<i>Таблица 3.</i> Скорость выхода пациентов из программы терапии, на 100 человек в год	46
<i>Таблица 4.</i> Факторы, влияющие на вероятность удержания в программе (результаты анализа с использованием модели пропорционального риска Кокса)	47
<i>Таблица 5.</i> Факторы, влияющие на выживаемость пациентов в программе предоставления антиретровирусной терапии	49
<i>Таблица 6.</i> Скорость выхода из программы терапии в зависимости от использованной схемы АРВ-терапии	51
<i>Таблица 7.</i> Смертность в зависимости от использованной схемы АРВ-терапии (первый препарат во всех группах – ламивудин)	51
<i>Таблица 8.</i> Смертность в зависимости от первой и второй использованных схем антиретровирусной терапии, для первичных схем с наибольшим количеством участников	51

## Предисловие

В октябре 2003 г. Правление Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией одобрило заявку консорциума некоммерческих организаций на реализацию проекта по борьбе с ВИЧ/СПИДом в России. В июле 2004 г. было подписано соглашение между Глобальным Фондом и Открытым Институтом Здоровья — основным получателем средств Глобального Фонда, ознаменовав начало реализации проекта, получившего название ГЛОБУС (аббревиатура от «Глобальное Объединение Усилий против СПИДа»). В сентябре 2005 года стартовала программа ГЛОБУСа по предоставлению антиретровирусной (АРВ) терапии, совместно реализуемая Открытым Институтом Здоровья и «СПИД Фондом Восток-Запад», которая во многом стала поворотной точкой в организации помощи лицам, живущим с ВИЧ в России. Во-первых, эта программа явилась первым примером действительно массового жизнесохраняющего лечения в нашей стране, включая лиц, находящихся в пенитенциарных учреждениях. Во-вторых, в рамках программы были апробированы инновационные подходы по повышению приверженности наркозависимых пациентов, которые затем вошли в практику ЛПУ в большинстве российских регионов. В-третьих, для данной программы было разработано специальное программное обеспечение DMIS, которое позволяло обеспечить беспрецедентный уровень прозрачности и контроля за расходованием медикаментов, клиническими назначениями и результатами лечения в проекте ГЛОБУС. Именно на основании этих персонифицированных и обезличенных данных DMIS и выполнено данное исследование, которое анализирует связь различных социально-демографических характеристик и медицинских мероприятий с результатами АРВ-терапии. Некоторые из выводов данной работы, например, о влиянии на эффективность лечения тюремного заключения, консультирования или схемы терапии, оказались весьма неожиданными. Учитывая масштабный материал, на котором выполнена эта работа, выражаю надежду, что данная публикация будет интересна всем профессионалам в сфере борьбы с ВИЧ/СПИД в нашей стране.

Помимо авторов этого серьезного научного труда, хочу выразить искреннюю признательность экспертам по АРВ-терапии проекта ГЛОБУС В. Мусатову, Р. Хамзиной, К. Леженцеву, Дж. Добкину, а также всем сотрудникам и равным консультантам в ЛПУ, непосредственно проводившим лечение ВИЧ-инфекции в городах Казани, Красноярска,

Набережных Челнах, Нижнем Новгороде, Норильске, Оренбурге, Орске, Пскове, Санкт-Петербурге, Твери, Томске, Улан-Удэ, Череповце. Эта публикация была бы также невозможна без активной работы сотрудников Открытого Института Здоровья К. Ерошиной, В. Доллен, С. Кравченко и В. Лятегиной, которые непосредственно участвовали в разработке дизайна, контроле реализации и мониторинге программы ГЛОБУСа по АРВ-терапии.

Руководитель проекта ГЛОБУС

Алексей Бобрик

Появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) серьезно изменило течение ВИЧ-инфекции, сократило потребность в хосписах и паллиативной помощи, способствовало исчезновению наиболее тяжелых осложнений, таких как, например офтальмологические поражения и саркома Капоши, и вообще привело к тому, что ВИЧ-инфекция становится хроническим, контролируемым заболеванием (Hoffman и Mulcahy, 2006).

Вместе с тем известно, что среди пациентов, которым назначаются лекарственные средства для лечения хронических заболеваний, обычно половина прекращает лечение (Andrade и соавт., 1995; Venner и соавт., 2002; Naupes и соавт., 2002), и среди тех, кто продолжает принимать препараты, только 50–60% принимают все предписанные дозы. Также остается серьезной проблемой и низкая приверженность ВААРТ, в особенности для развитых стран (Mills и соавт., 2006(б)), несмотря на ее жизнесохраняющий характер. В Северной Америке адекватного уровня приверженности терапии удается достичь лишь у 55% пациентов (95% ДИ<sup>1</sup> = 49–62%, результаты изучения 17 573 пациентов), а среди пациентов в Экваториальной и Южной Африке — 77% (95% ДИ = 68–85%, результаты изучения 12 116 пациентов). В исследовании во Франции почти 75% пациентов сообщили о том, что они не выполняли назначения по приему ВААРТ (Protoropescu и соавт., 2009), а в Испании только 32,7% пациентов выполняли все назначения в рамках ВААРТ, а 42,8% прерывали терапию (Knobel и соавт., 2009), что оказало негативный эффект на результаты лечения. В Италии 45% пациентов просили врача прервать терапию и 25% самостоятельно прекращали прием препарата на один день и более (Muggi и соавт., 2009). Одно канадское исследование продемонстрировало, что приверженность терапии быстро падала со временем — с 79% в первые 6 месяцев терапии до 72% в период с 24-го по 30-й месяц терапии. При этом отсутствие приверженности повышало риск смерти более чем в три раза (Lima и соавт., 2009).

Отдельной проблемой является приверженность терапии среди потребителей психоактивных веществ. Общая эффективность ВААРТ среди потребителей ПАВ меньше, чем в других группах, вследствие большей

---

<sup>1</sup> Доверительный интервал

частоты смертей, не связанных с ВИЧ-инфекцией, сопутствующего гепатита С, более сложного доступа к системе здравоохранения, депрессии, продолжения применения запрещенных веществ и сложных жизненных ситуаций (Lert и Kazatchkine, 2007). Потребление наркотиков является одним из барьеров к приверженности терапии (Mills и соавт., 2006(a)). Однако, несмотря на то, что исходы ВААРТ хуже среди наркоманов, именно в этой группе ожидается наибольший положительный эффект от терапии с точки зрения выживаемости (Wood и соавт., 2008). Мета-анализ 38 исследований, включивших 14 960 ВИЧ-инфицированных пациентов, употреблявших психоактивные вещества, продемонстрировал, что приверженность терапии у них не отличается сильно от других групп, составляя около 60% (95% ДИ = 52%–68%). Пациенты, которые начинали терапию с более высоких значений CD4 Т-лимфоцитов, более низкой вирусной нагрузки и не имевшие ко-инфекций, характеризовались большим количеством положительных исходов (Malta и соавт., 2008(a)). В другой публикации этой же группы было показано, что приверженность ниже у лиц, потребляющих психостимулянты, и наркоманов, находящихся в заключении (Malta и соавт., 2008(б)), хотя приверженность увеличивалась при предоставлении психосоциальной поддержки.

В этой связи чрезвычайно важно знать те факторы, которые влияют на удержание в программе антиретровирусной терапии (АРТ или ВААРТ) в Российской Федерации, учитывая широкую распространенность потребления психоактивных веществ среди ВИЧ-инфицированных. Необходимо располагать данными о том, какие мероприятия могут усилить приверженность и какова базовая частота удержания в программах терапии в России. Поэтому целью данного анализа явилось изучение частоты удержания пациентов с ВИЧ-инфекцией в рамках программы ВААРТ, осуществляемой в десяти регионах Российской Федерации, и оценить эффективность ряда мероприятий, направленных на увеличение приверженности, таких, как консультирование социальными работниками и равными консультантами и постепенное увеличение сроков между выдачей запасов препарата.

Исследование базируется на результатах наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией, получавшими лечение в рамках проекта ГЛОБУС. Включение пациентов в программу, наблюдение за ними и обследование проводились в соответствии с программными требованиями (Программное руководство ОИЗ, 2007), которые базировались на «Клинических протоколах для Европейского региона ВОЗ» (август 2006),



приказе № 77 от 13.08.2004 г. Министерства Здравоохранения и Социального Развития РФ (МЗСР РФ), Методических рекомендациях МЗСР РФ (декабрь 2005) «Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и СПИДом», приказе МЗСР РФ № 757 от 05.12.05 г. «О неотложных мерах по организации обеспечения лекарственными препаратами больных ВИЧ-инфекцией», Клинических рекомендациях Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом «ВИЧ-инфекция и СПИД» (2006) и других нормативных документах. Целью программы было расширение доступа к антиретровирусной терапии, отработка эффективной и реалистичной модели по предоставлению высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) для наиболее сложных групп лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), создание условий для реализации устойчивых программ лечения ВИЧ-инфекции в России и предложение опыта работы данных проектов как модели расширения доступа к ВААРТ в России.

## Материал и методы

Всего под наблюдением (на конец марта 2009 года) находились 3047 ВИЧ-инфицированных человек из 10 регионов Российской Федерации. В проекте участвовали 14 ЛПУ, расположенных в гг. Казани, Красноярске, Набережных Челнах, Нижнем Новгороде, Норильске, Оренбурге, Орске, Пскове, Санкт-Петербурге, Твери, Томске, Улан-Удэ, Череповце.

Клинические, анамнестические, лабораторные данные и информация о выдаче препаратов заносились в электронную базу данных мониторинга АРТ (DMIS), данные которой и использовались в дальнейшем анализе. Данные из программы DMIS были экспортированы в формат программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 1985–1999) и затем импортированы в статистическую систему анализа SAS (SAS Instituites Inc., Cary, NC).

В качестве независимых переменных использовались такие показатели, как пол, возраст (рассчитанный как количество лет от даты рождения до начала терапии), ответы на вопросы о предполагаемом пути заражения, предположительной дате инфицирования, перенесенных инфекциях (вирусные гепатиты, туберкулез, оппортунистические инфекции до включения в программу терапии), указания в анамнезе на наличие

острой фазы ВИЧ-инфекции, нахождение в заключении в условиях следственного изолятора, нахождение в заключении в момент проведения терапии, употребление психоактивных веществ в анамнезе и в настоящий момент. Из лабораторных показателей, регистрируемых в системе, в данном анализе учитывались результаты измерения уровня CD4 Т-лимфоцитов, вирусной нагрузки, наличия антител в вирусам гепатитов В и С, результаты анализа на выявление РНК вируса гепатита С (при помощи полимеразной цепной реакции), HbS-антигена и выявление ДНК вируса гепатита В (при помощи полимеразной цепной реакции). Поскольку данные по выявлению маркеров гепатитов присутствовали у относительно небольшого количества пациентов, в финальном анализе они не использовались. Данные по изучению количества клеток CD4 Т-лимфоцитов были просуммированы в виде среднего изменения количества клеток в процессе лечения. Для этого для каждого пациента был выполнен регрессионный анализ с количеством CD4 Т-лимфоцитов как зависимой величиной и временем от начала лечения, как независимой. Полученные индивидуальные регрессионные коэффициенты и использовались в качестве показателя изменения числа клеток на лечении. Аналогичный подход был использован при изучении вирусной нагрузки, однако в качестве зависимой величины использовался логарифм количества копий вирусных частиц, поскольку распределение количества копий является логнормальным.

Кроме того, при анализе всегда учитывался регион, в котором находились пациенты, получавшие лечение, поскольку он являлся косвенным индикатором социально-экономических условий, «зрелости» эпидемии, функционирования системы здравоохранения в целом и в принципе мог отражать целый ряд важных, но не зарегистрированных показателей, которые влияют на эффективность терапии. Отдельно социально-экономический статус не учитывался, поскольку систематический обзор не выявил четкой связи между социально-экономическим статусом и приверженностью терапии (Falaqas и соавт., 2008).

Для анализа также учитывалась частота выдачи антиретровирусных препаратов в течение первых ста дней терапии, и анализировалось количество побочных эффектов.

Консультации с социальными работниками (равными консультантами) учитывались либо как факт наличия консультаций, либо как количество консультаций, которые были проведены с пациентом за время лечения.

Статистический анализ данных выполнялся путем расчета доверительных интервалов<sup>2</sup> по Клопперу-Пирсону для частотных показателей и пуассоновских доверительных интервалов в случае интенсивных показателей, таких, как скорость выхода из программы терапии. При анализе смертности анализировалась смертность на 100 человек в год (на 100 человеко-лет наблюдения, ЧЛН) и рассчитывались пуассоновские доверительные интервалы. Достоверными различия признавались в том случае, если 95% доверительные интервалы не перекрывались. Хотя данный подход увеличивал вероятность ошибки второго типа (пропуск действительно существующих различий), учитывая большое количество сравнений, больший консерватизм в оценке был оправдан. Анализ сочетанного влияния анализируемых факторов на показатели эффективности — удержание в программе и выживаемость — проводился при помощи модели пропорционального риска Кокса<sup>3</sup>. В качестве уровня достоверности принимался уровень, равный 0,05. Все расчеты выполнялись с помощью системы SAS вер. 9.1. Расчет относительного риска смерти и доверительных интервалов осуществлялся с помощью команды `iri` системы Stata вер. 8 (Stata Corp., College Station, TX).

## Результаты

Из общего числа вошедших в программу 3047 ВИЧ-инфицированных 90,5% были городскими жителями. 36,3% пациентов (1116 человек) находились на лечении в г. Санкт-Петербурге, что составляло наибольшее число лиц, находящихся на лечении в каком-либо регионе и соответствует наибольшей пораженности Санкт-Петербурга ВИЧ-инфекцией. 576 человек (18,9%) получали лечение в Красноярском крае, 358 (11,8%) в Татарстане, 350 (11,5%) — в Оренбургской области. Наименьшее количество приходилось на Томскую (66 человек, 2,2% общего числа) и Вологодскую (45 человек, 1,5%) области.

---

<sup>2</sup> Ввиду влияния случайных факторов те оценки, которые получены в исследовании, могут не совпадать с истинными (популяционными) значениями, и доверительный интервал показывает, в каком диапазоне находятся эти истинные значения.

<sup>3</sup> Модель зависимости времени до наступления события (окончания исследования или прекращения терапии/смерти) от ряда факторов. Считается, что если в модель включен фактор, то влияние всех других факторов на исход измеряется с исключением его влияния, т.е. анализируется независимое друг от друга влияние факторов.

Из общего числа находившихся на лечении две трети (66,3%) были мужчинами и одна треть (33,7%) — женщинами, что также соответствует структуре пораженности населения Российской Федерации ВИЧ-инфекцией. Детально разделение по полу и региону лиц, находившихся под наблюдением, представлено в табл. 1.

Средний возраст находившихся под наблюдением составил 31,3 года для мужчин и 30,1 года для женщин, при этом на лечении находились женщины в возрасте от 18 до 63 лет и мужчины в возрасте от 20 до 70 лет. Следует, однако, отметить, что большинство было в возрасте от 20 до 50 лет, 90% всех находившихся под наблюдением были в возрастной группе 23–46 лет.

1075 человек сумели указать предположительную дату инфицирования. Для большинства (59,1%) она находилась между 1999 и 2001 годами. 0,7% опрошенных указали, что они инфицировались, по всей вероятности, до 1993 года, а чуть менее 3% были инфицированы в период с 2005 по 2008 годы. Принципиальных различий по времени заражения в различных регионах не было.

Данные о дате первого документально подтвержденного теста на ВИЧ имелись у 1628 человек. В 24,8% случаев диагноз был поставлен в 2001 году, всего в период с 2000 по 2002 год диагноз был подтвержден у 54,9% лиц, получавших лечение в программе ГЛОБУС. Примерно у 5% диагноз был подтвержден 2006–2008 годах. Следует отметить, что фаза первичных проявлений ВИЧ-инфекции (острая фаза ВИЧ-инфекции) была отмечена всего лишь у 24 (0,79%) из лиц, находившихся под наблюдением.

В большинстве случаев включенные в программу пациенты находились на третьей (38,8%) и четвертой стадиях ВИЧ-инфекции — (4А — в 15% случаев, 4В — в 7,5% случаев и 4В — в 2,8% случаев, стадия 4 без дальнейшей детализации — у 12,4%). В 0,2% случаев пациенты находились в 5, терминальной, стадии ВИЧ-инфекции.

Важно отметить, что в разных регионах разное количество пациентов начинало лечение на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что должно было отражаться на выживаемости. Так, в Санкт-Петербурге лишь около 6% пациентов имели 1–2 стадию ВИЧ-инфекции, тогда как в Красноярском крае их число достигало 13%, а в Нижнем Новгороде составляло почти 16%. В Оренбургской области более трети пациентов

(37,9%) находились на 1–2 стадиях, а в Татарстане — более 57,6%. Это показывает, что при дальнейшем анализе необходимо учитывать как регион, в котором проживали ВИЧ-инфицированные, так и стадию ВИЧ-инфекции, при которой начиналось лечение.

Основным путем заражения пациентов, находившихся на терапии, был парентеральный — его в качестве источника указали 40,9%. Для достаточно большого количества путь заражения оказался невыясненным (47,5%). Гетеросексуальный половой путь был выявлен лишь в 11,1% случаев, и гомосексуальным путем заразились 0,5% из всех пациентов. Наибольшее количество заразившихся половым путем (18% всех находящихся на лечении) было в Псковской и Оренбургской областях, но также много их было в Нижегородской области (17%), Татарстане (15,1%) и Бурятии (14,4%). В Санкт-Петербурге и Тверской области половой путь заражения был отмечен у 6,9% пациентов, а в Томской области — у 3%.

Среди заразившихся гетеросексуальным путем в анамнезе применение психоактивных веществ было у 2,1%, среди тех, для кого путь заражения был неизвестен — у 1,1%.

Для 85% пациентов, которые заразились парентеральным путем, было известно их отношение к потреблению психоактивных веществ в настоящее время — только 8,3% являлись активными потребителями, все остальные находились в ремиссии.

1238 пациентов указали на перенесенный ранее вирусный гепатит. Из них 271 человек сообщили о гепатите В (21,9%), 901 — о гепатите С (72,8%). 8,7% пациентов указали на наличие в анамнезе туберкулеза. 22,9% перед включением в программу имели оппортунистические инфекции.

19,8% всех находившихся на лечении когда-либо находились в следственном изоляторе, а 518 человек (17%) находились в заключении, когда получали лечение (т.е. на момент анализа).

В среднем за год лечения (среднее время наблюдения  $1,06 \pm 0,03$  года) уровень CD4 Т-лимфоцитов увеличился на 89 клеток ( $89 \pm 3,4$ ), а вирусная нагрузка уменьшилась почти на два порядка (разность логарифмов вирусной нагрузки составила  $-2,58 \pm 0,095$ ).

Для анализа эффективности программы были выбраны два основных показателя — удержание в программе и выживаемость пациентов.

## **Удержание в программе антиретровирусной терапии и факторы ее эффективности**

Как видно из табл. 2, всего за время деятельности программы прием антиретровирусных препаратов прекратили 38,2% пациентов (95% ДИ = 36,5–40,0%). При этом процент прекративших лечение составил от 13,3% (95% ДИ = 5,1%–26,8%) в Вологодской области и 25,7% (95% ДИ = 21,3%–30,6%) в республике Татарстан до 50,4% (95% ДИ = 40,9%–59,9%) в Нижегородской области. Различия в числе прекративших лечение были почти четырехкратными.

Поскольку, как указывалось выше, ряд пациентов был инфицирован уже в период активности программы, то очевидно, что время их нахождения в программе было различным, поэтому необходимо было оценивать не просто факт удержания в программе, а скорость выхода из программы — количество пациентов, которые прекращали лечение в течение года. Поэтому была проанализирована скорость выхода из программы, измеренная как количество пациентов, прекращавших лечение в программе в течение года на 100 человек (количество прекращений на 100 человеко-лет наблюдения (ЧЛН)). Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, различия между минимальной и максимальной скоростью составили шесть раз. Однако численность пациентов в Вологодской области была достаточно небольшой, что отражается на ширине доверительного интервала и, соответственно, точности оценки скорости выхода из программы. Из регионов со значительным количеством пациентов наименьшая скорость выхода была в республике Татарстан, составляя 13,9 на 100 человек в год. Эта скорость выхода из программы была достоверно ниже, чем в других регионах, исключая Тверскую, Оренбургскую и Вологодскую области. В Оренбургской и Тверской областях также наблюдалась достаточно низкая скорость — менее 20 на 100 человек в год. Наибольшая скорость прекращения участия в программе отмечалась в Псковской области, где она была достоверно выше, чем в Санкт-Петербурге, Красноярском крае, Оренбургской, Тверской и Вологодской областях и республике Татарстан. В среднем по десяти регионам скорость выхода составила 24 человека

на 100 в год (95% ДИ = 23–26), иными словами, ежегодно каждый четвертый пациент прекращал прием антиретровирусных препаратов, несмотря на их жизненную необходимость.

Очевидно, что прекращение лечения не означает, что пациент теряет возможность в будущем возобновить терапию, и при проведении анализа было установлено, что примерно 2% всех пациентов прекращали, а затем вновь возобновляли лечение.

Наиболее частой причиной прекращения лечения было непосещение визитов (331 человек или 28,4%). На втором месте шло решение пациента (177 человек или 15,2%). Надо, правда, отметить, что между этими двумя причинами нет большой разницы, поскольку непосещение визитов тоже скорее всего является добровольным решением пациента. В 13,6% случаев (159 человек) причиной прекращения терапии явилась смерть пациента и в 8,2% (96 человек) — переезд. При этом следует помнить, что в 28,5% случаев (332) причина прекращения лечения не была зарегистрирована, что резко ограничивает возможности сравнительного анализа причин отказа от терапии. В целом скорость прекращения лечения у женщин была меньше, чем у мужчин, составляя 20,9 человек на 100 находящихся на лечении женщин в год (95% ДИ = 18,8–23,2) против 25,8 на 100 мужчин (95% ДИ = 24,1–27,6). Как видно из этих данных, различия между мужчинами и женщинами были достоверными. Эти данные несколько противоречат данным небольшого исследования (67 человек) в США, которое не нашло различий между мужчинами и женщинами по приверженности терапии (Applebaum и соавт., 2009), что не удивительно, учитывая, что мощность представленного исследования была намного большей.

Интересно, что на вероятность удержания на лечении влиял способ заражения. Для лиц, которые заразились парентеральным путем, скорость прекращения лечения составляла 35,9 на 100 человек соответствующей группы в год (95% ДИ = 33,2–38,7). В то же время для лиц, заразившихся половым путем, скорость прекращения лечения была значительно ниже, составляя 22,8 на 100 человек в год (95% ДИ = 19,1–27,1). Еще ниже она была для лиц, способ заражения которых был неизвестен — он составил 15 на 100 человек в год (95% ДИ = 13,5–16,7) и был достоверно ниже, чем в группе лиц с гетеросексуальным путем заражения. Группа лиц, заразившихся за счет гомосексуальных контактов, была крайне мала, и поэтому ее детальный анализ был невозможен, хотя средняя

скорость прекращения лечения была аналогична таковой у лиц, заразившихся за счет гетеросексуальных контактов.

Высокая частота прекращения терапии среди лиц, заразившихся парентеральным путем, могла быть связана с наличием в этой группе активных потребителей, поэтому был дополнительно проведен анализ влияния статуса потребления (активный потребитель или потребитель, находящийся в ремиссии) на скорость выхода из программы терапии. Было установлено, что различий в скорости выхода из программы нет. Среди активных потребителей она составляла 31,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 22,7–41,4), а среди лиц, находящихся в ремиссии — 36,0 (95% ДИ = 33,1–39,2). Очевидно, что достоверных различий между группами нет, поскольку доверительные интервалы перекрываются

Еще одним возможным фактором, влияющим на скорость выхода из программы лечения, могло быть наличие сопутствующих заболеваний — гепатитов и туберкулеза. Действительно, скорость выхода из программы лиц, которые имели гепатит в анамнезе, составляла 35,3 на 100 человек в год (95% ДИ = 32,7–38,1), а у лиц, которые не болели — 16,9 (95% ДИ = 15,5–18,5). Однако вирусный гепатит значительно чаще встречается у потребителей психоактивных веществ, поэтому следовало сделать анализ в зависимости от того, применял ли ранее пациент ПАВ или нет, поскольку, как было показано выше, потребители значительно чаще прекращают лечение. Связь с наличием гепатита сохранялась и у тех лиц, кто указал на отсутствие потребления ПАВ. Среди лиц, не потреблявших ПАВ, но перенесших гепатит, скорость выхода из программы составила 28,2 на 100 человек в год (95% ДИ = 22,9–34,5), а среди тех, кто гепатит не переносил, она была равна 15,3 (95% ДИ = 13,9–16,8). Различия между группами были достоверными. С другой стороны, среди потребителей скорость выхода составила 40,5 на 100 человек в год у тех, кто не имел признаков гепатита, и 36,9 на 100 человек в год у тех, кто перенес гепатит, и достоверных различий между группами не существовало. Иными словами, наличие гепатита сказывалось на скорости выхода из программы только среди пациентов, не употреблявших ранее ПАВ. Среди потребителей она была выше и не зависела от наличия или отсутствия гепатита.

При анализе того, какие именно формы гепатита повышали вероятность выхода из программы лечения, выяснилось, что перенесенный ранее гепатит А никак не влиял на шансы прекращения лечения



(скорость выхода из программы у лиц, которые не употребляли ПАВ — 17,0 (95% ДИ = 4,6–43,4), а вот гепатиты В и С повышали риск (для лиц с гепатитом С скорость выхода составила 28,3 (95% ДИ = 22,0–35,7); для лиц с гепатитом В — 31,0 (95% ДИ = 19,6–46,5)). Полученные данные подтверждаются литературными о том, что наличие гепатита С ассоциировано с худшей приверженностью терапии, так же, как и потребление наркотиков (Соорег и Mills, 2007).

Учитывая тот факт, что потребление или непотребление ПАВ определялось со слов пациента, а скорость выхода была одинаковой у лиц с парентеральными гепатитами вне зависимости от ответа на вопрос об употреблении ПАВ, можно предположить, что среди лиц с парентеральными гепатитами была значительная группа потребителей ПАВ, которая просто не призналась в потреблении наркотических веществ.

Наличие туберкулеза в анамнезе также повышало вероятность прекращения терапии: в группе лиц, которые не перенесли это заболевание, скорость выхода составила 22,5 на 100 человек в год (95% ДИ = 21,2–24,0), а в группе лиц, переносивших туберкулез — 42,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 35,8–49,3). Иными словами, если средняя продолжительность терапии среди лиц, не болевших туберкулезом, составляла почти пять лет, то для лиц, болевших им, она составила чуть более двух лет.

Риск развития туберкулеза повышается, если человек находится в скученных условиях следственного изолятора, поэтому следовало проанализировать влияние и этого фактора. Действительно, если в анализ бралась только группа лиц, которая когда-либо находилась в заключении в условиях следственного изолятора, то влияние туберкулеза на прекращение лечения антиретровирусными препаратами исчезало. Среди лиц, перенесших туберкулез, она составляла 34,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 25,7–44,2), а среди тех, кто не болел туберкулезом — 36,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 32,0–41,1). С другой стороны, у лиц, которые не находились в заключении, скорость выхода из программы лечения составила 20,0 на 100 человек в год, если пациент не переносил туберкулез (95% ДИ = 18,6–21,5), и 48,6 (95% ДИ = 39,6–59,2) для тех, кто страдал туберкулезом.

Эти результаты показывают, что туберкулез вряд ли является сам по себе причиной более высокой скорости прекращения лечения, а, скорее, является маркером особенностей пациента, которые являются истинной причиной более частого прекращения терапии.

Интересно, что среди лиц, которые находятся в заключении в настоящий момент, зависимость между наличием туберкулеза и скоростью прекращения антиретровирусной терапии была прямо противоположной. Скорость прекращения терапии у лиц, имевших туберкулез в анамнезе и находящихся в заключении, составила 18,3 на 100 человек в год (95% ДИ = 9,1–32,7), а у тех, кто туберкулезом не страдал — 31,5 на 100 человек в год (95% ДИ = 27,1–36,3). Из-за небольшого размера выборки различия между группами не достигали уровня статистической значимости, но средние оценки были весьма показательны.

Кроме факторов, которые были связаны с анамнезом пациента, на скорость прекращения терапии могли влиять и факторы, связанные с терапией и ее организацией, такие, как наличие побочных эффектов, схема начала терапии (с частыми контактами в начале терапии) и обеспечение пациентов консультированием социального работника (равным консультированием).

Результаты, которые были получены при анализе влияния побочных эффектов АРТ на скорость прекращения лечения, оказались противоположны ожидаемым. Группа, в которой были зарегистрированы побочные эффекты от антиретровирусной терапии, с меньшей вероятностью прекращала лечение, чем группа, в которой побочных эффектов не было. Скорость прекращения лечения составила 18,0 (95% ДИ = 13,9–22,9) и 24,6 (95% ДИ = 23,2–26,1) соответственно. Хотя группа, в которой были зарегистрированы побочные эффекты, была достаточно небольшой, различия достигали уровня статистической значимости. Вместе с тем, если проанализировать количество побочных эффектов, то выясняется, что низкая скорость прекращения терапии была характерна только для группы, в который был отмечен один случай возникновения побочных эффектов (скорость составила 16,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 12,1–21,1)), а вот если побочные эффекты возникали дважды, то скорость повышалась достаточно резко (до 48,9 на 100 человек в год (95% ДИ = 25,2–85,4)), однако она не отличалась достоверно от группы лиц, у которых побочные эффекты не возникли вовсе.

Контакт с социальным работником / равным консультантом оказался важным фактором удержания в программе АРТ. Сам по себе факт контакта мало влиял на вероятность прекращения лечения. В группе лиц, которая таких контактов не имела, скорость прекращения лечения составила 25,7 на 100 человек в год (95% ДИ = 22,7–28,9), а в группе лиц, которые получали консультирование, она была равна 23,6

на 100 человек в год (95% ДИ = 22,1–25,2). С другой стороны, понятно, что если количество консультаций было небольшим, то и поддержка пациента была небольшой, соответственно ожидать значительного влияния на удержание в программе лечения не стоит. Поэтому пациенты были разделены на три группы в зависимости от того, сколько консультаций они получили — ни одной, от одной до десяти, и более десяти. Выяснилось, что в группе пациентов, которые получили более десяти консультаций, наблюдается резкое снижение скорости выхода из программы лечения. Если среди тех, кто получил менее 10 консультаций, скорость выхода составляла 25,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 23,4–26,7), то в группе лиц, получивших более десяти консультаций, скорость выхода из программы лечения составила всего лишь 8,3 на 100 человек в год (95% ДИ = 5,4–12,2). Иными словами, если пациент имел достаточное количество (более 10) контактов с социальным работником / равным консультантом, он со значительно большей вероятностью оставался в программе АРТ.

Детальный анализ влияния числа консультаций на скорость выхода из программы показывает, что положительный эффект начинает наблюдаться примерно после девяти консультаций, хотя тенденция к снижению скорости выхода появляется после 5 консультаций. Если взять группу, которая получила 9 и более консультаций, то в ней скорость выхода из программы лечения составила 8,8 на 100 человек в год (95% ДИ = 6,3–12,1). Если же количество консультаций было меньше 9, то различия с группой не получавших консультаций вовсе отсутствовали — скорость выхода составила 25,6 на 100 человек в год (95% ДИ = 23,9–27,4) — напомним, что в группе, не получавшей консультации, она составила 25,7 на 100 человек в год (95% ДИ = 22,7–28,9).

В группе лиц, получавших консультации, значительно сглаживались различия между полами по скорости выхода из программы лечения. Так, среди женщин, получивших более 9 консультаций, скорость выхода составила 6,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 3,1–11,7), а среди мужчин — 10,2 на 100 человек в год (95% ДИ = 6,8–14,6). В то же время в группе не получавших консультации скорость выхода для женщин составила 26,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 21,1–32,0) и для мужчин — 25,5 (95% ДИ = 21,9–29,5). Достоверные половые различия наблюдались только в группе получивших менее 9 консультаций — скорость выхода из программы мужчин (28,0 на 100 человек в год, 95% ДИ = 25,8–30,3) была достоверно выше, чем женщин (21,3 на 100 человек в год, 95% ДИ = 18,7–24,1).

Аналогичным образом консультирование сглаживало различия между пациентами, потреблявшими ранее ПАВ и не потреблявшими их. Среди лиц, не потреблявших ПАВ и получивших более 9 консультаций, скорость выхода из программы составила 6,8 на 100 человек в год (95% ДИ = 4,0–10,7), а среди потреблявших — 11,9 на 100 человек в год (95% ДИ = 7,4–18,2). Для сравнения, среди тех, кто не получил консультаций, скорость выхода из программы составила 20,0 на 100 человек в год для лиц, не употреблявших ПАВ (95% ДИ = 16,8–23,6) и 36,7 на 100 человек в год для лиц, употреблявших ПАВ (95% ДИ = 30,7–43,5). Таким образом, потребление ПАВ оказывало серьезный негативный эффект на удержание в программе, только если пациенты не получали консультирования или получали его недостаточно. В том же случае, если было проведено достаточное количество консультаций, то пациенты, ранее употреблявшие ПАВ, удерживались в программе так же хорошо или даже лучше, чем пациенты, которые ПАВ не использовали. Интересно отметить, что данные анализа в зависимости от употребления ПАВ показывают, что недостаточное количество консультаций оказывается неблагоприятным для потребителей. В группе лиц, которые получили менее 9 консультаций, скорость выхода из программы составила 41,2 (95% ДИ = 37,6–45,0) для тех, кто употреблял ранее ПАВ и 16,9 (95% ДИ = 15,2–18,7) для тех, кто ПАВ не использовал.

Недостаточное количество консультаций приводило к негативным последствиям и для лиц, находящихся в заключении. Если пациенты не получали консультаций вообще, то скорость выхода из программы лечения составляла 16,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 11,6–21,6). Если они получали более 9 консультаций, то скорость выхода из программы падала до 4,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 0,1–24,5). Однако, если было проведено менее 9 консультаций, то скорость выхода значительно повышалась — до 42,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 35,7–49,2). В первом приближении (без учета возможного влияния других факторов) эти результаты могут трактоваться как то, что лучше не проводить для заключенных консультации социального работника вообще, чем делать их недостаточно.

Интересно отметить, что наличие туберкулеза в анамнезе продолжало оставаться негативным фактором, влияющим на удержание в программе, несмотря на консультирование. Так, среди лиц, не получивших консультаций, скорость выхода из программы составила 23,2 на 100 человек в год (95% ДИ = 20,2–26,5) у тех, у кого в анамнезе не было туберкулеза и 46,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 34,6–60,0) у тех,

у кого туберкулез в анамнезе был. Среди лиц, которые получили менее 9 консультаций, соответствующие величины составили 24,2 (95% ДИ = 22,5–26,0) и 46,4 (95% ДИ = 37,6–56,7) соответственно. Очевидно, что малое количество консультаций не влияло на удержание в программе. В группе лиц, которые получили более 9 консультаций, скорость выхода из программы составила 8,3 на 100 человек в год (95% ДИ = 5,7–11,7) у тех, у кого в анамнезе не было туберкулеза и 13,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 4,8–28,3) у тех, у кого туберкулез в анамнезе был.

Все эти факты указывают на то, что ряд факторов риска удержания в программе продолжают оказывать свое негативное воздействие даже при обеспечении консультирования, при этом для достижения положительного эффекта желательно обеспечить пациенту постоянную поддержку равного консультанта (социального работника), что выражается в достаточном числе контактов с ним.

Еще одним важным фактором, влияние которого на удержание в программе хотелось исследовать, было то, как начиналась терапия, а именно, было ли начало постепенным, когда пациенту выдают небольшое количество препарата и он часто приходит за его возобновлением или же сразу выдают значительный запас. Описанные выше данные по консультированию заставляют предположить, что большее количество контактов с лечебным учреждением может быть положительным, тогда как получение запаса лекарств на длительный период может привести к более легкому отказу от дальнейших контактов. С другой стороны, можно предположить, что предоставление сразу значительного запаса лекарств позволяет пациенту легче адаптировать терапию к своему стилю жизни, поэтому теоретически влияние выдачи меньшего запаса препарата на удержание в программе лечения непредсказуемо.

Для анализа было принято, что частой выдачей препаратов будет считаться такая, которая требует более четырех визитов в ЛПУ в течение первых ста дней лечения. Кроме того, для анализа была выделена группа, получавшая месячный запас препаратов, и те, кто получали препараты более чем на 30 дней с самого начала терапии. Проведенный анализ показал, что частая выдача препаратов была ассоциирована с большим удержанием на лечении, т.е. меньшей скоростью выхода из программы терапии. В группе, получившей препараты более четырех раз в течение первых ста дней лечения, скорость выхода из программы составила 17,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 15,5–19,5), в сравнении с 27,1 на 100 человек в год среди тех, кто получал препараты четыре раза

и менее. Однако, если разделить эту вторую группу на тех, кто получал препараты ежемесячно и реже, то выясняется, что получавшие ежемесячно имели скорость выхода из программы терапии, практически равную таковой среди лиц, получавших препараты чаще (17,6 на 100 человек в год, 95% ДИ = 15,8–19,6), а вот те, кто получал значительные запасы препарата, значительно чаще покидали программу (скорость выхода 44,7 на 100 человек в год, 95% ДИ = 40,8–48,9).

Естественно, возникал вопрос, не были ли связаны эти различия с большими возможностями для контакта с социальным работником. Выяснилось, что в группе, которая получила более 9 консультаций, схема назначения препарата не играла значительной роли – в группе получавших препараты более 4 раз за первые 100 дней скорость выхода составила 10,7 на 100 человек в год (95% ДИ = 7,1–15,4), получавших препараты 4 раза – 5,2 на 100 человек в год (95% ДИ = 2,1–10,8), а среди получавших препараты менее 4 раз – 6,6 на 100 человек в год (95% ДИ = 1,4–19,2). В группе, которая получила менее 9 консультаций, уже наблюдался негативный эффект от выдачи большого запаса лекарств. В группе получавших препараты более 4 раз за первые 100 дней скорость выхода составила 18,7 на 100 человек в год (95% ДИ = 16,5–21,1), получавших препарат 4 раза – 19,6 на 100 человек в год (95% ДИ = 17,2–22,2), а среди получавших препарат менее 4 раз скорость уже была более, чем в два раза выше – 48,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 43,0–53,6). Аналогичная картина была и среди тех, кто вообще не получал консультаций – соответствующие величины составили 17,5 (95% ДИ = 11,4–25,6); 16,2 (95% ДИ = 13,1–19,9) и 42,9 (95% ДИ = 36,2–50,5).

Приведенные данные показывают, что характеристики начального этапа терапии оказываются важными только в том случае, если не налажено частое консультирование, и тогда более частые контакты с ЛПУ в связи с необходимостью пополнения запасов препаратов оказываются благоприятными с точки зрения удержания в программе лечения. Иными словами, любые поддерживающие контакты, будь то с социальными работником / равным консультантом или с другими сотрудниками ЛПУ в связи с необходимостью получения препарата, оказываются благоприятными.

Таким образом, удержание в программе антиретровирусной терапии, измеренное при помощи скорости выхода из программы, показывало, что на этот процесс оказывают воздействие различные факторы

и их сочетания. Поскольку ряд этих факторов, в свою очередь, был связан друг с другом, было необходимо построить суммарную многофакторную модель, чтобы установить независимое влияние отдельных факторов на удержание в программе. Модель, использующая скорость выхода из программы, базируется на допущении равномерности выхода<sup>4</sup>. Для того, чтобы не быть связанным этим допущением, в качестве многомерной модели была использована модель пропорционального риска<sup>5</sup>. В качестве зависимой переменной выступало время от момента включения до момента последнего контакта с пациентом и то, как характеризовался этот последний контакт — было ли это в рамках продолжения лечения или после этого контакта он прекращал лечение. В качестве независимых переменных использовались факторы, описанные выше: пол, возраст, применение ПАВ в анамнезе (применение ПАВ в настоящий момент не анализировалось ввиду малочисленности группы), наличие в анамнезе вирусного гепатита и туберкулеза, наличие оппортунистических инфекций до включения в программу, регион оказания помощи, количество побочных эффектов, количество консультаций с социальными работниками и маркер принадлежности к группе по числу консультаций (как описано выше), средний уровень CD4 Т-лимфоцитов в процессе лечения, а также характеристики начального этапа лечения — выдавались ли препараты меньше чем на месяц в течение первых трех дней, больше чем на месяц или ровно на месяц. Учитывалась также стадия ВИЧ-инфекции, на которой начиналась терапия, находился ли пациент в момент лечения в заключении и пребывал ли он когда-либо в заключении в условиях следственного изолятора. Данный фактор заслуживал отдельного анализа, поскольку было показано, что среди находящихся в заключении ВИЧ-инфицированных в Испании потребление ПАВ было ассоциировано с меньшей приверженностью терапии при общей приверженности в 42% (Ines и соавт., 2008).

В результате поведенного анализа было установлено, что факт нахождения когда-либо в условиях следственного изолятора, нахождение в заключении в настоящий момент, стадия ВИЧ-инфекции и количество

---

<sup>4</sup> Точнее, экспоненциального распределения времен дожития до момента выхода из программы. Хотя графики времен дожития до момента выхода из программы показывали, что это допущение является разумным, тем не менее для анализа значимости факторов не было необходимости его использовать.

<sup>5</sup> Модель пропорционального риска Кокса не предполагает наличия определенного характера распределения времен дожития и требует только сохранения пропорциональности риска, т.е. одинаковой силы воздействия факторов риска на ранних и поздних этапах анализа.



побочных эффектов на фоне терапии не были связаны с вероятностью удержания пациента в программе антиретровирусной терапии. Кроме того, если учитывалось, достаточное или недостаточное количество консультаций было проведено социальными работниками (более восьми или менее), то само количество консультаций уже не несло дополнительной информации по поводу возможности удержания пациента в программе лечения. В то же время остальные показатели, такие, как возраст, наличие в анамнезе туберкулеза, регион оказания помощи, достаточность консультаций и выдача препаратов на небольшой срок (1–4 недели) в начале терапии оказывало значимое воздействие на удержание в программе (табл. 4). Показатели наличия в анамнезе вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций, а также применение ПАВ были оставлены в модели, несмотря на то, что их влияние на вероятность удержания в программе не достигало принятого уровня значимости.

Как видно из таблицы, потребление ПАВ в анамнезе несколько увеличивало вероятность более раннего прекращения лечения. Отношение риска показывает, что оно увеличивает вероятность досрочного выхода из программы на 20% (ОР = 1,20; 95% ДИ = 1,00–1,45). Возраст имел отрицательную связь с вероятностью выхода из программы: чем старше был пациент, тем выше была вероятность того, что он останется в программе. В среднем каждый дополнительный год увеличивал вероятность остаться в программе на 2% (ОР = 0,98; 95% ДИ = 0,97–0,99). Наличие в анамнезе вирусного гепатита, так же, как и потребление ПАВ, увеличивало риск прекращения терапии на 20% и так же, как в случае ПАВ, доверительный интервал указывал на возможность того, что в популяции гепатит на самом деле не влияет на удержание в программе терапии (ОР = 1,20; 95% ДИ = 0,98–1,47).

Наличие туберкулеза в анамнезе достоверно и независимо от других факторов повышало риск прекращения терапии. Факт перенесения туберкулеза повышал риск более чем на треть (ОР = 1,35; 95% ДИ = 1,11–1,65). Поскольку наличие оппортунистических инфекций до включения в программу вообще никак не отражалось на удержании в программе, можно было сказать, что из важных анамнестических данных только информация о заболевании туберкулезом в прошлом позволяет предсказывать удержание на лечении, все остальные анамнестические показатели, такие, как прием ПАВ, перенесенные гепатиты и оппортунистические инфекции, а также содержание в следственном



изоляторе, не могут использоваться как критерии будущей успешности программы в смысле удержания на лечении.

Уровень CD4 Т-лимфоцитов также значимо был ассоциирован с вероятностью прекращения лечения. Чем он был выше (т.е. чем клинически эффективнее была терапия), тем выше была вероятность удержания в группе получающих терапию и ниже вероятность прекращения лечения.

Взаимосвязь между консультированием и вероятностью удержания в группе лечения была достаточно сложной, хотя совпадала с описанными выше закономерностями. Проведение более чем восьми консультаций (девять и более) значимо повышало вероятность удержания в группе лечения — у мужчин в 2,5 раза и у женщин — в 3,6 раза. У женщин меньшее количество консультаций и их отсутствие практически никак не сказывались на вероятности удержания в группе лечения (отсутствие консультаций сопровождалось незначимым повышением риска — на 25% по сравнению с мужчинами, не получавшими консультаций, а малое количество консультаций сопровождалось лишь 18% ростом риска в сравнении с той же группой, т.е. 7% снижением риска в сравнении с женщинами, не получавшими консультаций). У мужчин малое количество консультаций было хуже, чем их полное отсутствие, будучи ассоциированным с 83% ростом риска в сравнении с группой мужчин, которая вообще не получала консультаций (OR = 1,83; 95% ДИ = 1,43–2,33).

Выдача препаратов через небольшие промежутки времени достаточно резко повышала вероятность удержания пациентов на лечении в последующем. Так, среди лиц, которые получали препарат четыре раза в течение первых ста дней лечения, риск выхода из группы лечения составлял всего лишь 43% от такового у тех, кто получал препарат реже (OR = 0,43, 95% ДИ = 0,36–0,51). В группе лиц, которые получили препарат более четырех раз, риск был аналогичным и даже еще меньшим (OR = 0,36, 95% ДИ = 0,29–0,44).

Таким образом, проведенный анализ показал, что наиболее важными факторами, влияющими на удержание в группе лечения, являются значительное число контактов с социальным работником (девять и более) и схема назначения препарата, при которой запасы лекарства в первые три месяца терапии выдаются не реже одного раза в месяц, а желатель-

но даже чаще. В целом эти результаты можно интерпретировать как то, что увеличение числа контактов пациентов с ЛПУ и социальными работниками положительно сказывается на продолжении приема антиретровирусных препаратов. При этом следует помнить, что поддержка равными консультантами, возможно, положительна и для самих равных консультантов (Magino и соавт., 2007).

## Выживаемость и смертность в программе антиретровирусной терапии

Вторым важным показателем эффективности программы терапии была выживаемость пациентов, получавших ее. Как уже отмечалось выше, всего в анализируемой группе умерло 159 человек и, соответственно, смертность составила 3,3 на 100 человек в год (3,3 на 100 ЧЛН). Поскольку количество умерших было относительно небольшим, детальный анализ сочетаний факторов риска был возможен только в рамках многомерной модели.

Смертность мужчин, получавших антиретровирусную терапию, была несколько выше, чем смертность женщин, что не удивительно, учитывая большую приверженность терапии среди женщин. У женщин смертность составила 2,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 1,4–2,8), тогда как у мужчин она была равна 4,0 на 100 человек в год (95% ДИ = 3,3–4,7). Следует сразу же отметить, что если отсутствуют другие конкурирующие причины смерти и смертность не меняется со временем, такие значения описывают продолжительность предстоящей жизни в 50 лет для женщин и 25 лет для мужчин<sup>6</sup>.

Если проанализировать смертность в зависимости от того, каким путем был инфицирован пациент, то выясняется, что среди инфицированных гомосексуальным путем не умер ни один, среди инфицированных гетеросексуальным путем смертность составила 4,0 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,5–6,0), среди лиц, инфицированных парентеральным путем, она составила 6,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,4–7,7) и среди тех, чей путь инфицирования установить не удалось — 0,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,4–1,0). Видно, что наименьшая смертность была в группе лиц,

---

<sup>6</sup> Смертность, равная 4 на 100 человек в год, означает, что все пациенты в этой группе умрут за  $100/4=25$  лет, поэтому ожидаемая продолжительность жизни в этой группе составит 25 лет (данный подход, очевидно, игнорирует рост смертности с возрастом).

чей путь инфицирования установить не удалось, тогда как смертность в группах лиц заразившихся гетеросексуальным и парентеральными путями, отличалась, но незначительно.

Значительные различия были найдены в группах лиц, которые сообщили об употреблении ПАВ в сравнении с теми, кто ПАВ не употреблял. Потребители имели смертность 6,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,5–8,0), а не употреблявшие ПАВ лица — 1,4 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 1,0–1,9). Таким образом, смертность лиц, употреблявших ПАВ, была почти в пять раз выше, чем тех, кто не потреблял их. Надо заметить, что при учете потребления ПАВ половые различия в смертности становились менее заметными за счет расширения доверительного интервала, однако абсолютные значения все равно указывали на двухкратные различия в риске как среди потребителей, так и среди тех лиц, кто не использовал ПАВ.

Важным казалось оценить влияние на выживаемость и смертность сопутствующих заболеваний, таких, как гепатиты, туберкулез и оппортунистические инфекции. У лиц, которые сообщили о наличии гепатита в анамнезе, смертность была значительно выше, чем среди тех, кто этими инфекциями не болел. В группе перенесших гепатит смертность составила 6,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,4–7,7), а в группе тех, кто гепатитом не болел — 1,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,9–1,7). Интересно, что тип гепатита не имел особой роли при определении риска гибели пациента — среди переболевших гепатитом А смертность составляла 7,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,0–15,5), среди перенесших гепатит В — 7,4 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 4,9–10,7) и среди перенесших гепатит С — 6,2 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,0–7,7).

Наиболее сильное влияние перенесенного гепатита на выживаемость было заметно среди лиц, которые не использовали ПАВ. В группе не потреблявших ПАВ и не перенесших гепатиты смертность составила 0,9 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,6–1,3), а при наличии гепатита в анамнезе она повышалась до 5,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,4–8,7). В группе же потребителей различий в зависимости от перенесения гепатита не было — смертность в группе тех, кто не болел гепатитами, составила 6,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,3–11,0), а среди тех, кто болел — 6,7 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,5–8,1).

Еще большими были различия в смертности среди тех, кто имел в анамнезе туберкулез, и тех, кто этим заболеванием не страдал. Смерт-

ность в группе, имевшей в анамнезе туберкулез, составила 12,7 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 9,3–16,9), а тех, кто туберкулез не переносил — 2,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,0–3,0). В отсутствие туберкулеза наличие гепатита повышало риск смерти с 1,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,7–1,5) до 5,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 4,0–6,3), а в случае наличия этого заболевания в анамнезе — с 7,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,8–16,3) до 14,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 10,1–19,2). Из этих цифр видно, что туберкулез является более мощным фактором неблагоприятного прогноза, чем гепатиты, и что на фоне туберкулеза различия между переносившими и не переносившими гепатит стираются.

Наличие в анамнезе оппортунистических инфекций до включения в программу повышало риск смерти пациента на антиретровирусной терапии, однако влияние было значительно меньшим, чем при туберкулезе. Смертность в группе лиц, имевших до включения в программу оппортунистические инфекции, составила 6,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 4,9–8,0), а среди тех, кто их не имел — 2,4 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,0–3,0).

Наличие оппортунистических инфекций повышало риск смерти только в группе лиц, которые не имели туберкулеза. В этой группе смертность повышалась с 2,0 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 1,5–2,5) до 4,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,3–6,3), а вот если у пациентов в анамнезе был туберкулез, то различий в зависимости от наличия или отсутствия до включения в программу оппортунистических инфекций практически не было — смертность в группе, не имевшей оппортунистических инфекций составила 11,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 6,9–17,0), а у тех, кто их переносил — 14,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 9,4–21,0).

Наличие туберкулеза часто является маркером пребывания в следственном изоляторе или других местах лишения свободы. Однако смертность в группе лиц, находившихся в заключении, была меньше, чем среди тех, кто находился «на воле». В группе заключенных она составила 1,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,4–2,2), а в группе не находящихся в заключении — 3,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,1–4,3). Поскольку в заключении чаще находятся мужчины, интересно было сравнить смертность среди них. При этом различия стали еще больше — среди заключенных мужчин смертность составила 1,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,5–2,7), а среди мужчин, не являвшихся заключенными — 4,5 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 3,8–5,4). Тот факт, что доверительные интервалы не перекрываются, указывает на то, что различия между группами достоверны.

Соответственно, можно было ожидать, что негативное действие туберкулеза на выживаемость будет наиболее заметно среди лиц, не находящихся в заключении. И действительно, в этой группе смертность тех, кто не имел туберкулеза, составила 2,7 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,2–3,3), а среди тех, кто его переносил — 15,2 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 11,1–20,2). Таким образом, стало очевидным, что наличие туберкулеза в анамнезе является самым сильным фактором риска смерти при проведении антиретровирусной терапии среди лиц, находящихся на свободе, однако отсутствие аналогичных закономерностей среди заключенных (ни один заключенный с признаками туберкулеза, находившийся в программе, не умер) показывает, что эти смерти не являются неизбежными, а требуют усиления фтизиатрической помощи в программах антиретровирусной терапии.

Основной задачей равного консультанта является не просто удержание пациента в программе как самоцель. Удержание в программе должно сопровождаться более благоприятными исходами, такими, например, как снижение смертности. Поэтому необходимо было показать, что описанное выше влияние использования равных консультантов на удержание в программе приводит к снижению смертности. Факт контактов с социальным работником мало влиял на смертность пациентов. В группе лиц, которая таких контактов не имела, смертность составила 3,8 на 100 человек в год (95% ДИ = 2,8–5,2), а в группе лиц, которые получали консультирование, она была равна 3,1 на 100 человек в год (95% ДИ = 2,6–3,7). Эти результаты совпадали с полученными ранее данными о том, что факт консультирования не является сам по себе положительным, по крайней мере, с точки зрения удержания пациента в программе. Поэтому более интересным представлялся анализ смертности в зависимости от того, получил ли пациент достаточное число консультаций (9 и более), которое ассоциировано с улучшением удержания в программе, или нет.

Если взять группу, которая получила 9 и более консультаций, то в ней смертность составила 1,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 0,5–3,0). Если же количество консультаций было меньше 9, то различия с группой не получавших консультации отсутствовали — смертность составила 3,4 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,8–4,0), а в группе, не получавшей консультаций — 3,8 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,8–5,2).

Еще одним важным фактором, влияние которого на удержание в программе было доказано, и хотелось исследовать его влияние на выжи-

ваемость, было то, как начиналась терапия, а именно, было ли начало постепенным, когда пациенту выдают небольшое количество препарата и он часто приходит за его возобновлением, или же сразу выдают значительный запас. Описанные выше данные по консультированию составляют предположить, что большее количество контактов с лечебным учреждением может быть положительным, тогда как получение запаса лекарств на длительный период может привести к более легкому отказу от дальнейших контактов. С другой стороны, можно предположить, что предоставление сразу значительного запаса лекарств позволяет пациенту легче адаптировать терапию к своему стилю жизни и обеспечить бесперебойный прием, что может положительно сказаться на выживаемости.

Для анализа было принято, как описано выше, что частой выдачей препарата будет считаться такая, которая требует более четырех визитов в ЛПУ в течение первых ста дней лечения. Кроме того, для анализа была выделена группа, получавшая месячный запас препаратов и те, кто получали препараты более чем на 30 дней с самого начала терапии. Проведенный анализ показал, что частая выдача препарата была ассоциирована с меньшей смертностью, т.е. большей выживаемостью. В группе, получившей препараты более четырех раз в течение первых ста дней лечения, смертность составила 2,3 на 100 человек в год (95% ДИ = 1,6–3,1). В группе тех, кто получил препарат ровно четыре раза (т.е. получал препарат ежемесячно), смертность была практически такой же (1,8 на 100 ЧЛН, 95% ДИ = 1,3–2,5). В то же время те, кому сразу предоставлялись значительные запасы препарата, имели меньшую выживаемость — смертность в этой группе составила 7,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 6,0–9,4). Таким образом, складывалось впечатление, что те факторы, которые положительно влияют на удержание в программе лечения, также оказывают позитивное воздействие на выживаемость пациентов.

Вместе с тем, как видно из представленных выше данных, многие анализируемые факторы были взаимосвязаны, поэтому было важно оценить их независимое влияние, и сделать это можно было только с помощью многомерных статистических моделей. В качестве такой модели была использована модель пропорционального риска Кокса. При построении модели было установлено, что такие показатели, как потребление ПАВ, наличие в анамнезе оппортунистических инфекций и гепатитов, перерывы в лечении, пребывание в заключении в условиях следственного изолятора и стадия ВИЧ-инфекции, на которой

находились пациенты в момент начала лечения, в данной группе не оказывали значимого независимого влияния на выживаемость. Те факторы, которые оказывали влияние, представлены в табл. 5. Следует отметить, что принадлежность к региону являлось значимым фактором, хотя само по себе знание о принадлежности пациента к тому или иному региону не позволяло оценить его шансы выживания в программе<sup>7</sup>.

Как видно из табл. 5, пол являлся важным фактором, независимо предсказывавшим риск смерти в программе терапии. Женщины имели почти в два раза более низкий риск смерти по сравнению с мужчинами (ОР = 0,44; 95% ДИ = 0,29–0,66).

Как уже было отмечено выше, наличие туберкулеза в анамнезе было связано с повышенным риском смерти. При этом даже после учета различий между группами по остальным прогностическим переменным наличие туберкулеза повышало риск смерти более чем в два раза (ОР = 2,15; 95% ДИ = 1,46–3,16). Туберкулез относится к сильным факторам риска, которые значительно ухудшают прогноз пациента, находящегося на антиретровирусной терапии.

Интересно, что средний уровень CD4 Т-лимфоцитов на лечении не был достоверно связан с выживаемостью пациентов, хотя и имелась тенденция к улучшению выживаемости с ростом количества клеток, просто, по всей вероятности, данное исследование было недостаточно мощным, чтобы однозначно обнаружить такую связь.

Зависимость выживаемости от консультаций социальных работников / равных консультантов повторяет закономерности, найденные ранее при анализе факторов, влияющих на удержание пациентов в программе антиретровирусной терапии. Если количество консультаций было небольшим, то они не оказывали никакого влияния (даже наблюдался незначительный, 15%, рост смертности: ОР = 1,15; 95% ДИ = 0,73–1,81). Однако, если с пациентом проводили значительное количество консультаций (девять и более), то риск снижался очень значительно — вероятность смерти снижалась более чем в пять раз (ОР = 0,17; 95% ДИ = 0,06–0,45). Эти данные еще раз подчеркивают, что для получения положительного эффекта необходимо проведение достаточного количества консультаций, установление тесного контакта с пациентом.

---

<sup>7</sup> Удаление фактора региона из модели резко ухудшало качество модели, хотя достоверных различий между регионами по смертности нет.

Очень серьезно влияла на выживаемость схема выдачи антиретровирусных препаратов в первые месяцы терапии (первые 100 дней). Если препарат выдавался раз в месяц или чаще, то смертность снижалась более, чем в четыре раза (ОР = 0,25; 95% ДИ = 0,16–0,38 при выдаче четыре раза за 100 дней и ОР = 0,21; 95% ДИ = 0,13–0,35 при выдаче более, чем четыре раза за 100 первых дней лечения). Важно отметить, что это снижение было независимым от количества консультаций и других факторов риска, соответственно, полученная модель показывала, что комбинация достаточного количества консультаций с частой выдачей препарата приводит к почти 30-кратному снижению смертности и может с лихвой компенсировать немодифицируемые факторы риска, такие, например, как пол и наличие в анамнезе туберкулеза<sup>8</sup>.

В целом полученные результаты показывают, что выживаемость пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии, может быть улучшена путем внедрения относительно простых мероприятий, таких, как частые консультации с социальным работником и частая выдача препарата в начале лечения. Несмотря на несколько худшее удержание в программе лечения, потребители ПАВ не имеют большей смертности и, соответственно, для них терапия является столь же эффективной, как и для заразившихся иными путями. Следует, конечно, помнить, что эти результаты были получены в обсервационном исследовании, а не в клиническом эксперименте, и поэтому какие-то факторы, связанные с указанными выше, могли быть и не учтены, однако в отсутствие иных доказательств подобные подходы можно рекомендовать.

## **Эффективность антиретровирусной терапии и используемые схемы лечения**

Среди более чем трех тысяч пациентов, находившихся на лечении, большая часть получала терапию только одной схемой и переключение на другие препараты не требовалось (повышение дозы не рассматривалось как изменение схемы лечения). 83,2% пациентов получали терапию одной схемой на протяжении всего срока пребывания в программе. Еще 14,6% пациентов были переведены с одной схемы на другую, и только 64 пациента (2,13%) за время нахождения в программе получали терапию тремя и более схемами.

---

<sup>8</sup> Хотя этот фактор, возможно, и является модифицируемым, если будет обеспечена адекватная фтизиатрическая помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, находящимся на антиретровирусной терапии.



В этой связи был выполнен анализ эффективности назначаемых схем отдельно для группы пациентов, которые получали препараты только по одной схеме в течение всего времени нахождения в программе (N = 2499) и тех пациентов, которые получали терапию по двум схемам (N = 439).

В группе лиц, которые получали одну схему на протяжении всего срока пребывания в программе, самой распространенной была комбинированная схема нуклеозидных (NRTI) и нуклеозидных (NNRTI) ингибиторов обратной транскриптазы, включавшая ламивудин, зидовудин и ифавиренц (ЗТС+АЗТ+ЕФV). Ее получали 72,8% пациентов. Второй по частоте была также комбинированная схема NRTI+NNRTI, состоявшая в назначении ламивудина, зидовудина и невирапина (ЗТС+АЗТ+NVP). Третьей по частоте являлась схема, базировавшаяся на назначении нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы (PI), состоявшая в назначении ламивудина, зидовудина и комбинированного препарата Калетра, включающего ритонавир и лопинавир (ЗТС+АЗТ+LPV). Ламивудин (ЗТС) и зидовудин (АЗТ) также часто назначались в виде комбинированного препарата Комбивира<sup>9</sup>.

Из числа пациентов, получавших схему ламивудин, зидовудин и ифавиренц, 24,6% были женщинами. Процент женщин среди получавших комбинацию ламивудина, зидовудина и невирапина составил 61,1% и среди получавших ламивудин, зидовудин, ритонавир и лопинавир — 39,1%. Таким образом, хотя схема, включавшая ламивудин, зидовудин и невирапин, чаще назначалась женщинам, а ламивудин, зидовудин и ифавиренц — мужчинам, считать их четко зависящими от пола было нельзя, особенно если учитывать, что по абсолютному числу схему с ифавиренцем получали 448 женщин, а с невирапином — 140.

В целом три описанных схемы использовались у 89,7% пациентов, вошедших в программу. Другие схемы использовались лишь у 1—3% каждая. К ним относились такие схемы, как комбинация ламивудина, ставудина и ифавиренца (ЗТС+d4T+ЕФV, 2,8%), ламивудина, ставудина и комбинации лопинавира и ритонавира (ЗТС+d4T+LPV, 2,7%), диданозина, ламивудина, лопинавира и ритонавира (ЗТС+ddI+LPV, 2,0%),

---

<sup>9</sup> Поскольку в использовавшихся схемах не предполагалось назначение отдельно зидовудина, наличие его в схеме означает использование в составе Комбивира. С другой стороны, ламивудин назначался и как моно-препарат, а не только в составе комбинированного препарата.

диданозина, ламивудина и ифавиренца (ЗТС+ddI+EFV, 1,7%) и ламивудина, ставудина и невирапина (ЗТС+d4T+NVP, 0,7%) и диданозина, ламивудина и невирапина (ЗТС+ddI+NVP, 0,4%).

Очевидно, что во все схемы лечения входил нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ламивудин (ЗТС), далее использовался либо нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (невирапин (NVP) или ифавиренц(EFV)) или комбинация ингибиторов протеазы (лопинавир и ритонавир<sup>10</sup>, LPV). Ифавиренц получали 77,4% пациентов, невирапин – 10,3% и комбинацию лопинавира и ритонавира – 12,4%. И, наконец, третьим препаратом был нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (диданозин (ddI), ставудин (d4T) или зидовудин (AZT))<sup>11</sup>. При этом подавляющее большинство пациентов получали зидовудин (89,7%), а на долю диданозина и ставудина приходилось значительно меньшее количество назначений (4,0% и 6,3% соответственно).

Соответственно, в анализе необходимо было ориентироваться в основном на второй препарат, поскольку случаев назначения диданозина и ставудина было мало для того, чтобы анализировать их значимость (при учете назначенного второго препарата).

Анализ изменения уровня CD4 Т-лимфоцитов на фоне лечения показал, что во всех случаях наблюдалась выраженная положительная динамика. На фоне схем с невирапином содержание CD4 выросло в среднем на 92 клетки (95% ДИ = 72–112), на фоне схем с ифавиренцем — на 88 клеток (95% ДИ = 80–97) и на фоне схем с ингибиторами протеаз — на 77 клеток (95% ДИ = 52–102). Достоверных различий между группами выявлено не было, доверительные интервалы перекрывались на значительной части своей ширины.

Также было отмечено выраженное снижение вирусной нагрузки — в группе невирапина она снизилась в 192 раза (95% ДИ = 68–539), в группе ифавиренца — в 213 раз (95% ДИ = 150–302), а в группе,

<sup>10</sup> В реальности ритонавир используется в большей степени для блокады цитохрома Р450, что позволяет резко повысить эффективную дозу лопинавира, который отдельно от ритонавира не применяется

<sup>11</sup> Очевидно, что в реальности схема базировалась на основе двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (nucle «backbone») с добавлением либо нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ифавиренца или невирапина), либо ингибитора протеазы лопинавира, усиленного ритонавиром

получавшей ингибиторы протеаз — в 160 раз (95% ДИ = 72–358)<sup>12</sup>. Опять же различий между группами лечения выявлено не было.

Число лиц, у которых в конце лечения вирусная нагрузка не определялась, составила 27,7% (95% ДИ = 18,9%–37,8%) в группе, получавшей невирапин, 27,8% (95% ДИ = 24,5%–31,2%) в группе, получавшей ифавиренц и 23,3% (95% ДИ = 16,3%–31,5%) в группе, получавшей ингибиторы протеаз. При этом следует помнить, что данные по вирусной нагрузке имелись только у 954 человек.

Анализ прерывания лечения в зависимости от используемой схемы показал, что также значительных различий между группами не было. В схемах, использовавших невирапин, скорость прекращения лечения составила 23,4 на 100 человек в год (95% ДИ = 18,8–28,7); в схемах, использовавших ифавиренц — 25,8 на 100 человек в год (95% ДИ = 24,0–27,6) и в схемах с ингибиторами протеаз — 28,7 на 100 человек в год (95% ДИ = 23,5–34,8).

Минимальная частота выхода из программы наблюдалась на схеме, включавшей невирапин и зидовудин (22,8 на 100 человек в год, 95% ДИ = 18,1–28,2), а максимальная — на схеме, включавшей ифавиренц и ставудин (53,2 на 100 человек в год, 95% ДИ = 37,2–73,7). Скорость выхода из программы среди получавших комбинацию ламивудина, ифавиренца и ставудина была достоверно выше не только таковой в группе, получавшей ламивудин, невирапин и зидовудин, но и всех остальных комбинаций с зидовудином — скорость выхода в группе, получавшей ифавиренц и зидовудин, составила 24,9 на 100 человек в год (95% ДИ = 23,1–26,8), а среди получавших ингибиторы протеаз и зидовудин — 24,9 на 100 человек в год (95% ДИ = 18,9–32,2). Принципиальных различий между группами, получавшими диданозин и ставудин, не было, хотя некоторая тенденция к меньшей частоте выхода среди получавших диданозин сохранялась (табл. 6).

Следует, однако, помнить, что группы, получавшие разные препараты, могли отличаться друг от друга по целому ряду важных параметров, поэтому результаты унивариантного анализа должны были быть дополнены результатами многомерного анализа, учитывающего такие показатели,

---

<sup>12</sup> Изменение нагрузки в логах — 5,26 (95% ДИ = 4,22–6,29) в группе, получавшей невирапин, 5,36 (95% ДИ = 5,01–5,71) в группе, получавшей ифавиренц и 5,08 (95% ДИ = 4,28–5,88) среди получавших лопинавир с ритонавиром.

вливающие на скорость прекращения лечения, как указание в анамнезе на перенесенные заболевания, пол, возраст, консультации социальных работников и схему выдачи препаратов.

Анализ выживаемости пациентов также показал, что схемы, включающие зидовудин, были ассоциированы с большим числом положительных исходов (меньшей смертностью), хотя самая низкая смертность была выявлена в группе, получавшей комбинацию ингибиторов протеаз и диданозина (табл. 7). Смертность в группе, получавшей ингибиторы протеаз в сочетании с диданозином или зидовудином, составила 1,7 и 2,6 на 100 ЧЛН соответственно (95% ДИ = 0,04–9,5 и 0,9–5,6). Если в схеме присутствовал ставудин, смертность была несколько выше (4,0 на 100 ЧЛН, 95% ДИ = 0,8–11,8), однако ввиду относительно небольшого количества лиц, получавших эти схемы, сделать вывод о различиях в выживаемости было нельзя. В то же время лица, которые находились в группе, получавшей ставудин в сочетании с невирапином или ифавиренцем, имели значительно более высокую смертность, чем те, кто получал невирапин или ифавиренц с зидовудином. Для лиц, получавших невирапин, смертность составила 3,6 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 1,9–6,2), если третьим препаратом был зидовудин, и 21,7 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 5,9–55,6), что соответствовало относительному риску 6,01 (95% ДИ = 1,42–19,5;  $p = 0,009$ ). Для лиц, получавших ифавиренц, соответствующие значения составили 3,0 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 2,4–3,7) против 16,2 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 8,1–29,1), что соответствовало относительному риску смерти 5,4 (95% ДИ = 2,59–10,1;  $p < 0,001$ ).

Суммарно данные, представленные в табл. 7, можно трактовать как то, что лица, получавшие зидовудин, имели более благоприятный прогноз, при этом отмечалась тенденция к лучшему прогнозу среди получавших ингибиторы протеаз и ифавиренц, с наименее благоприятным прогнозом у получавших невирапин в сочетании со ставудином. Интересно заметить, что другие когортные исследования также показали некоторую тенденцию к большей эффективности ифавиренца (Phillips, 2001; Cozzi-Lepri, 2002). Кроме того, известно, что ставудин обладает значительно менее благоприятным профилем переносимости, по крайней мере при сравнении с тенофовиром (TDF) (Gallant, 2004) и имтрицитабином (FTC) (Saag, 2004) и вызывает значительно чаще митохондриальную токсичность.

В данном исследовании, однако, сохранялась вероятность того, что группы пациентов были принципиально отличными еще до включения

в программу лечения, и поэтому требовался, как минимум, учет других параметров, которые могли повлиять на исход.

С этой целью была построена модель пропорционального риска Кокса, которая оценивала влияние на выживаемость пациентов ряда факторов, таких, как пол, возраст, потребление психоактивных веществ в анамнезе, наличие в анамнезе туберкулеза, гепатитов и оппортунистических инфекций, нахождение в заключении в период лечения, количество контактов с социальными работниками и схему начала терапии (выдача препарата небольшими количествами в сравнении с выдачей сразу значительных запасов препарата, а также регион, в котором осуществлялось лечение.

Общие результаты были аналогичны полученным на полной группе пациентов без учета назначаемых схем (см. выше). Вне зависимости от назначаемой схемы терапии сохраняли свое благоприятное воздействие консультирование социальными работниками и выдача препаратов небольшими запасами в начальном периоде терапии. Также сохранялось положительное влияние на выживаемость пребывания пациента в условиях заключения и меньшая смертность среди женщин. Интересно, что использование ПАВ в анамнезе не влияло на выживаемость в этой модели.

Эффект от различных препаратов остался без серьезных изменений, несмотря на коррекцию по описанным выше параметрам. Если в качестве базовой группы выбиралась группа, получавшая ифавиренц в качестве второго препарата, то применение невирапина было ассоциировано с меньшей выживаемостью, откорректированная смертность среди получавших невирапин была в 1,86 раз выше (95% ДИ = 1,06–3,27). Различий между пациентами, получавшими ифавиренц и ингибиторы протеаз, не было (для ингибиторов протеаз относительный риск ОР = 0,67, 95% ДИ = 0,31–1,45).

Если же сравнивались ставудин, диданозин и зидовудин, то ставудин был ассоциирован со значительно менее благоприятным прогнозом. Смертность среди пациентов, получавших ставудин (после учета влияния других факторов риска и получаемых препаратов) была в 3,4 раза выше, чем у получавших диданозин (95% ДИ = 1,20–9,92) и в 6 раз выше, чем у получавших зидовудин (95% ДИ = 3,32–10,93). При этом достоверных отличий по смертности в группах, получавших зидовудин и диданозин, не было.

Как уже отмечалось выше, в 439 случаях пациенты переводились с одной схемы на другую. В среднем первая схема принималась пациентами на протяжении немногим менее года (341 день, 95% ДИ = 313–369 дней) и почти столько же принималась вторая схема (352 дня, 95% ДИ = 322–383 дня).

Из числа тех, кому первоначальная схема была изменена, наибольшее количество (223 человека, 51%) первоначально получали схему ЗТС+АЗТ+ЕФV, которая была и основной назначаемой схемой в проекте. Учитывая тот факт, что, как описано выше, данную схему получали более 70% всех пациентов проекта, это означает, что «уход» со схемы ЗТС+АЗТ+ЕФV был даже меньшим, чем с других схем.

Второй по частоте схемой, с которой пациенты переходили на другую, была комбинация ламивудина, ставудина и ифавиренца (ЗТС+д4Т+ЕФV). Эта схема среди тех, кто не менял терапию, встречалась у 2,8% пациентов, а вот среди тех, у кого терапия менялась — в 22,2%, что показывает, что эта схема часто являлась причиной перехода на другие. Еще у 6,9% пациентов, которым менялась схема терапии, исходной схемой была комбинация ламивудина, зидовудина и невирапина (ЗТС+АЗТ+NVP, распространенность среди лиц, получавших только одну схему — 9,1%); у 6,7% исходной была схема ламивудин, диданозин, ифавиренц (ЗТС+ddI+ЕФV), причем у тех, у кого схема не менялась, такая схема назначалась в 1,7% случаев; у 5,3% исходной схемой была ламивудин, диданозин и лопинавир/ритонавир (ЗТС+ddI+LPV), которая наблюдалась у 2% лиц, которым схема не менялась. Если суммарно оценить все эти данные, то получается, что вероятность перехода на другую схему лечения была ниже, если терапия начиналась со схем, в которых использовалась комбинация ламивудина и зидовудина (ЗТС+АЗТ), тогда как любые иные комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы были ассоциированы с большей частотой перехода на другую схему. Единственным исключением, когда схема не была ассоциирована с повышенной частотой перехода на другую схему и не включала зидовудина, была схема с ставудином (д4Т), в которой вместо нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы использовалась комбинация лопинавира с ритонавиром.

В наиболее многочисленной группе — изначально получавшей лечение по схеме ЗТС+АЗТ+ЕФV — наиболее частой заменой было использование ингибиторов протеаз-лопинавира/ритонавира вместо ифавиренца (55,6%) или же замена ифавиренца на другой нуклеозидный

ингибитор обратной транскриптазы – невирапин (28,7%). Несколько реже (13,5%) производилась замена зидовудина на ставудин с одновременным замещением ифаверенца на лопинавир/ритонавир. В группе, лечившейся по схеме ЗТС+d4Т+EFV, наиболее часто (87,5%) наблюдалось превращение этой схемы в самую распространенную – ЗТС+AZT+EFV за счет замены ставудина на зидовудин. Аналогичным образом и в группе, лечившейся по схеме ЗТС+ddI+EFV, чаще всего наблюдалась замена диданозина на зидовудин с превращением схемы в ЗТС+AZT+EFV. Другие замены встречались значительно реже и ввиду малого количества наблюдений детально не описываются.

Суммарно в группе лиц, у которых проводилась замена одной схемы на другую среднее повышение уровня CD4 Т-лимфоцитов составило 104,8 клеток/мм<sup>3</sup> (95% ДИ = 88,0–121,7) по сравнению с 87,4 (95% ДИ = 79,9–94,8) у лиц, которым замена препарата не проводилась. Соответствующие изменения вирусной нагрузки составили 4,0 (95% ДИ = 3,35–4,71) и 4,5 (95% ДИ = 4,16–4,79) лог. Поскольку доверительные интервалы во всех случаях перекрывались и свидетельствовали о значительном иммунологическом и вирусологическом эффекте, то можно было считать, что в целом терапия в обоих случаях была одинаково эффективной.

Поскольку, как было показано выше, в данном исследовании смертность была ассоциирована с тем, какой второй нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы использовался в схеме (диданозин, ставудин или зидовудин), интересно было проанализировать смертность в группах лиц, которым проводилась смена препарата в соответствии со второй назначенной комбинацией, и сравнить смертность с той, которая была в группах, где смены препарата не было.

В группе, которая изначально получала схему ЗТС+AZT+EFV, а затем была переведена на схему ЗТС+AZT+LPV смертность составила 0,8 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 0,1–2,8). Сравнение этого результата (табл. 8) с данными табл. 7 показывает, что она не отличалась достоверно от таковой в группе, получавшей схему ЗТС+AZT+LPV изначально, но и была близка к смертности в группе, которая получала схему ламвудин, зидовудин, ифаверенц на протяжении всего периода наблюдения. В то же время в группе, которая получала первоначально ЗТС+AZT+EFV, а затем стала получать ЗТС+AZT+NVP, смертность составила 4,1 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 1,3–9,7). Это также было близко к показателям смертности, которые были в группе, получавшей изначально схему с не-

вирапином. Если же пациенты переводились на схему ЗТС+d4T+LPV, то смертность возрастала до 6,3 на 100 ЧЛН (95% ДИ = 1,3–9,7), а если используемой второй схемой была ЗТС+d4T+NVP, то она повышалась до 9,2 на 100 ЧЛН, хотя небольшое количество наблюдений делало достоверительный интервал очень широким (95% ДИ = 0,2–51,0).

С другой стороны, если пациент исходно получал схему ЗТС+d4T+EFV, а затем ставудин заменялся на зидовудин, то смертность (3,1 на 100 ЧЛН, 95% ДИ = 1,0–7,2) становилась равной таковой в группе, получавшей ЗТС+AZT+EFV изначально, и ниже, чем в группе, которая все время получала комбинацию ламивудина, ставудина и ифаверенца (ср. табл. 7).

В целом складывалось впечатление, что смертность среди пациентов в большей степени определяется тем, в какой группе они оказались в конце концов, а не тем, в какой группе они были с самого начала. Это в свою очередь заставляет предположить, что на выживаемость в исследовании влияет в первую очередь назначенная терапия, а не какие-то иные факторы, которые с ней тесно не связаны (желание следовать рекомендациям, особенности личности, прием ПАВ и т.п.), поскольку в этом случае при изменении схемы смертность была бы в большей степени связана с исходной назначенной схемой, а не с той схемой, на которую пациента перевели.

С другой стороны, как неоднократно указывалось выше, количество лиц, которые переводились с одной схемы на другую, было относительно небольшим и, учитывая большое количество возможных комбинаций схем, делать однозначные выводы было сложно. Поэтому было необходимо использовать методы многомерного анализа для более детального ответа на вопрос о влиянии изменения схем лечения на смертность.

Для анализа использовалась описанная выше модель пропорционального риска Кокса, которая учитывала наличие в анамнезе перенесенного туберкулеза, оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов, потребление ПАВ, пол, консультирование социальными работниками / равными консультантами, постепенную выдачу препаратов и нахождение в заключении, а также то, какие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, кроме ламивудина, использовались в первой и второй схемах лечения, а также использование в схемах лечения ингибиторов протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.



Использование этой модели показало, что исходная схема лечения мало влияет на смертность. В то же время переход во второй схеме на зидовудин (соответственно с диданозина или ставудина) был связан со значительным, более чем трехкратным, снижением риска смерти (ОР = 0,31, 95% ДИ = 0,10–0,90). Кроме того, с более благоприятным прогнозом было связано изменение схемы лечения с нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы на комбинацию лопинавир/ритонавир (ОР = 0,30, 95% ДИ = 0,09–0,97).

Таким образом, результаты анализа подтверждали те, что были получены при изучении смертности пациентов, получавших лечение одной схемой, а именно, что включение в схему лечения зидовудина ассоциировано с более благоприятным прогнозом, даже если исходно применялись другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. В целом полученные результаты показывают, что использованные в программе схемы лечения позволяют добиться положительных исходов с точки зрения восстановления иммунной системы и снижения уровня вирусной нагрузки, кроме того, наиболее часто используемые схемы и, в особенности, схема, рекомендованная в программном руководстве (ЗТС+AZT+EFV, (Программное руководство ОИЗ, 2007)) ассоциирована с благоприятными исходами с точки зрения выживаемости пациентов и наилучшим удержанием. Принципиальных отличий между схемами терапии в этом наблюдательном исследовании выявить не удалось, однако полученные результаты не поддерживают точку зрения о необходимости широкого использования ставудина ввиду того, что схемы с этим препаратом были связаны с пониженной выживаемостью.

В целом можно констатировать, что подходы, рекомендованные в рамках программы ГЛОБУС (Программное руководство ОИЗ, 2007) продемонстрировали благоприятное влияние на результаты лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, при этом особо стоит отметить доказанную в рамках приведенного выше анализа эффективность использования равных консультантов (социальных работников), постепенного увеличения промежутков между выдачей препаратов и базовых схем терапии с использованием ЗТС+AZT. При этом эффективность была продемонстрирована как в отношении удержания в программе, так и в отношении выживаемости пациентов.

## Литература

1. Andrade S., A. Walker, L. Gottlieb, N. Hollenberg, M. Testa, G. Saperia, and R. Platt. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs—do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med*, 332:1125–31, 1995.
2. Applebaum AJ, Richardson MA, Brady SM, Brief DJ, Keane TM. Gender and Other Psychosocial Factors as Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Adults with Comorbid HIV/AIDS, Psychiatric and Substance-related Disorder. *AIDS Behav*. 2009 Feb; 13(1):60–65.
3. Benner J., R. Glynn, M.H.P. Neumann, M. Weinstein, and A.J. Long-term persistence in use of. *Journal of the American Medical Association*, 288:455–461, 2002.
4. Cooper C.L., Mills E. Comparison of first antiretroviral treatment duration and outcome in HIV, HIV-HBV and HIV-HCV infection. *Int J STD AIDS*. 2007 Aug; 18(8):546–550.
5. Cozzi-Lepri A., Phillips A.N., d'Arminio Monforte A., et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the I.Co.N.A. study. *J Infect Dis* 2002, 185: 1062–9.
6. Falagas M.E., Zarkadoulia E.A., Pliatsika P.A., Panos G. Socioeconomic status (SES) as a determinant of adherence to treatment in HIV-infected patients: a systematic review of the literature. *Retrovirology*. 2008 Feb 1; 5:13.
7. Gallant J.E., Staszewski S., Pozniak A.L., et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004, 292: 191–201.
8. Haynes R., H. McDonald, and A. Garg. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*, 288:2880–3, 2002.
9. Hoffmann C., Mulcahy F. ART 2006. Perspective. In: *HIV Medicine 2006*/ed. by C. Hoffmann, J. Rockstroh, B. Kamps. Flying Publishers, Paris, 2006. – p. 89–93.
10. Inés S.M., Moralejo L., Marcos M., Fuertes A., Luna G. Adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected inmates. *Curr HIV Res*. 2008 Mar; 6(2):164–70.

11. Knobel H., Urbina O., González A., Sorlí M.L., Montero M., Carmona A., Guelar A. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up. *HIV Med.* 2009 Jul; 10(6):364–369.
12. Lert F., Kazatchkine M.D. Antiretroviral HIV-treatment and care for injecting drug users: an evidence-based overview. *Int J Drug Policy.* 2007 Aug; 18(4):255–261.
13. Lima V.D., Harrigan R., Bangsberg D.R., Hogg R.S., Gross R., Yip B., Montaner J.S. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 15; 50(5):529–536.
14. Malta M., Magnanini M.M., Strathdee S.A., Bastos F.I. Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Drug Users: A Meta-Analysis. *AIDS Behav.* 2008(a) Nov 20. (Электронная публикация).
15. Malta M., Strathdee S.A., Magnanini M.M., Bastos F.I. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addiction.* 2008(б) Aug; 103(8):1242–1257.
16. Marino P., Simoni J.M., Silverstein L.B. Peer support to promote medication adherence among people living with HIV/AIDS: the benefits to peers. *Soc Work Health Care.* 2007; 45(1):67–80.
17. Mills E. , J. Nachega, D. Bangsberg, S. Singh, B. Rachlis, P. Wu, K. Wilson, I. Buchan, C. Gill, and C. Cooper. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.* 3(11):e438, 2006.
18. Mills E. , J. Nachega, I. Buchan, J. Orbinski, A. Attaran, S. Singh, B. Rachlis, P. Wu, C. Cooper, L. Thabane, K. Wilson, G. Guyatt, and D. Bangsberg. Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis. *JAMA.* 296(6):679–690, 2006.
19. Murri R., Guaraldi G., Lupoli P., Crisafulli R., Marcotullio S., von Schloesser F., Wu AW. Rate and predictors of self-chosen drug discontinuations in highly active antiretroviral therapy-treated HIV-positive individuals. *AIDS Patient Care STDS.* 2009 Jan; 23(1):35–39.
20. Phillips A.N., Pradier C., Lazzarin A., et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS* 2001; 15:2385–95.

21. Protopopescu C., Raffi F., Roux P., Reynes J., Dellamonica P., Spire B., Leport C., Carrieri M.P. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother.* 2009, Ju 14. (Электронная публикация).
22. Saag M.S., Cahn P., Raffi F., et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs sta-vudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA* 2004, 292:180–9.
23. Wood E., Kerr T., Tyndall M.W., Montaner J.S. A review of barriers and facilitators of HIV-treatment among injection drug users. *AIDS.* 2008 Jul 11; 22(11):1247–1256.
24. Программное руководство по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе в рамках проекта ГЛОБУС/Н.В. Васильева, А.В. Бобрик, В.А. Летягина и др., — Москва: Открытый Институт Здоровья, СПИД Фонд Восток-Запад, 2007. — 21 с.

**Табл. 1.**  
**Распределение количества лиц, находившихся на лечении в программе ГЛОБУС, по региону и полу**

РЕГИОН	Пол N (% от общего числа)		ВСЕГО N (% от общего числа)
	ЖЕНСКИЙ	МУЖСКОЙ	
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	437 (14,34%)	679 (22,28%)	1116 (36,63%)
ВОЛОГОДСКАЯ ОБЛАСТЬ	17 (0,56%)	28 (0,92%)	45 (1,48%)
КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ	173 (5,68%)	403 (13,23%)	576 (18,90%)
НИЖЕГОРОДСКАЯ ОБЛАСТЬ	45 (1,48%)	68 (2,23%)	113 (3,71%)
ОРЕНБУРГСКАЯ ОБЛАСТЬ	155 (5,09%)	195 (6,40%)	350 (11,49%)
ПСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ	27 (0,89%)	89 (2,92%)	116 (3,81%)
РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ	33 (1,08%)	85 (2,79%)	118 (3,87%)
РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН	72 (2,36%)	286 (9,39%)	358 (11,75%)
ТВЕРСКАЯ ОБЛАСТЬ	50 (1,64%)	139 (4,56%)	189 (6,20%)
ТОМСКАЯ ОБЛАСТЬ	18 (0,59%)	48 (1,58%)	66 (2,17%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>1027 (33,71%)</b>	<b>2020 (66,29%)</b>	<b>3047 (100%)</b>

**Табл. 2.**  
**Процент прекративших лечение, по регионам**

РЕГИОН	ТЕРАПИЯ ПРЕРВАНА	ВСЕГО ЛЕЧИЛОСЬ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ	460 41,22% (95% ДИ = 38,31%–44,17%)	1116
ВОЛОГОДСКАЯ ОБЛАСТЬ	6 13,33% (95% ДИ = 5,05%–26,79%)	45
КРАСНОЯРСКИЙ КРАЙ	223 38,72% (95% ДИ = 34,72%–42,83%)	576
НИЖЕГОРОДСКАЯ ОБЛАСТЬ	57 50,44% (95% ДИ = 40,88%–59,98%)	113
ОРЕНБУРГСКАЯ ОБЛАСТЬ	119 34% (95% ДИ = 29,05%–39,23%)	350
ПСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ	56 48,28% (95% ДИ = 38,9%–57,74%)	116
РЕСПУБЛИКА БУРЯТИЯ	54 45,76% (95% ДИ = 36,56%–55,18%)	118
РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН	92 25,7% (95% ДИ = 21,25%–30,55%)	358
ТВЕРСКАЯ ОБЛАСТЬ	67 35,45% (95% ДИ = 28,64%–42,72%)	189
ТОМСКАЯ ОБЛАСТЬ	31 46,97% (95% ДИ = 34,56%–59,66%)	66
<b>ВСЕГО</b>	<b>1165</b> <b>38,23% (95% ДИ = 36,5%–39,99%)</b>	<b>3047</b>

**Табл. 3.**  
**Скорость выхода пациентов из программы терапии,**  
**на 100 человек в год**

РЕГИОН	СКОРОСТЬ ВЫХОДА ИЗ ПРОГРАММЫ, число ПАЦИЕНТОВ НА 100 ЧЛН
Псковская область	43,95 (95% ДИ = 33,2–57,08)
Республика Бурятия	35,81 (95% ДИ = 26,9–46,73)
Томская область	35,09 (95% ДИ = 23,84–49,80)
Нижегородская область	30,99 (95% ДИ = 23,47–40,15)
Санкт-Петербург	28,77 (95% ДИ = 26,2–31,52)
Красноярский край	24,56 (95% ДИ = 21,44–28,00)
Оренбургская область	18,53 (95% ДИ = 15,35–22,18)
Тверская область	17,26 (95% ДИ = 13,37–21,92)
Республика Татарстан	13,87 (95% ДИ = 11,18–17,01)
Вологодская область	7,3 (95% ДИ = 2,68–15,88)
<b>Суммарно по всем регионам</b>	<b>24,1 (95% ДИ = 22,74–25,53)</b>

**Табл. 4.**  
**Факторы, влияющие на вероятность удержания в программе (результаты анализа с использованием модели пропорционального риска Кокса)**

ПАРАМЕТР	Число степеней свободы	Оценка параметра <sup>13</sup>	Стандартная ошибка	$\chi^2$	p
Женский пол	1	0,226	0,162	1,959	0,162
Применение ПАВ	1	0,184	0,096	3,641	0,056
Возраст	1	-0,019	0,005	11,637	0,001
Наличие вирусного гепатита в анамнезе	1	0,184	0,102	3,268	0,071
Наличие туберкулеза в анамнезе	1	0,302	0,101	8,987	0,003
Наличие оппортунистических инфекций до включения в программу	1	-0,006	0,089	0,004	0,949
Количество консультаций с социальным работником <sup>14</sup>					
9 и более	1	-0,909	0,294	9,564	0,002
От одной до 8	1	0,603	0,125	23,387	<,0001
Регион <sup>15</sup>					
Санкт-Петербург	1	0,186	0,470	0,156	0,692
Вологодская область	1	-1,863	0,848	4,830	0,028
Красноярский край	1	-0,176	0,474	0,138	0,710
Нижегородская область	1	0,122	0,488	0,063	0,802
Оренбургская область	1	-0,409	0,482	0,720	0,396
Псковская область	1	0,067	0,495	0,018	0,892
Республика Бурятия	1	1,403	0,486	8,321	0,004

<sup>13</sup> Отрицательные значения показывают, что данный фактор способствовал удержанию в программе терапии

<sup>14</sup> В сравнении с отсутствием консультаций

<sup>15</sup> В качестве региона сравнения выбрана Томская область



РЕСПУБЛИКА ТАТАРСТАН	1	-1,428	0,485	8,676	0,003
ТВЕРСКАЯ ОБЛАСТЬ	1	-0,084	0,486	0,030	0,863
СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ CD4 Т-ЛИМФОЦИТОВ НА ЛЕЧЕНИИ	1	-0,001	0,0003	10,422	0,001
ВЫДАЧА ПРЕПАРАТА В ПЕР- ВЫЕ 100 ДНЕЙ ТЕРАПИИ					
ПРЕПАРАТ ВЫДАВАЛСЯ 4 РАЗА (РАЗ В МЕСЯЦ)	1	-0,841	0,087	92,919	<,0001
ПРЕПАРАТ ВЫДАВАЛСЯ ЧАЩЕ, ЧЕМ 4 РАЗА	1	-1,018	0,103	97,573	<,0001
Пол* КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ					
ЖЕНСКИЙ* МЕНЕЕ 9 КОНСУЛЬТАЦИЙ	1	-0,665	0,510	1,698	0,193
ЖЕНСКИЙ* 9 КОНСУЛЬТАЦИЙ И БОЛЕЕ	1	-0,602	0,184	10,700	0,001

**Табл. 5.**  
**Факторы, влияющие на выживаемость**  
**пациентов в программе предоставления**  
**антиретровирусной терапии**

ПАРАМЕТР	Число степеней свободы	Оценка параметра <sup>16</sup>	Стандартная ошибка	$\chi^2$	p
Женский пол	1	-0,825	0,208	15,719	<,0001
Наличие туберкулеза в анамнезе	1	0,766	0,196	15,271	<,0001
Количество консультаций с социальным работником <sup>17</sup>					
9 и более	1	-1,784	0,506	12,408	0,0004
От одной до 8	1	0,139	0,232	0,360	0,549
Нахождение в заключении в настоящее время	1	-1,497	0,427	12,297	0,001
Регион <sup>18</sup>					
Санкт-Петербург	1	-0,460	1,028	0,200	0,655
Вологодская область	1	-1,165	1,425	0,668	0,414
Красноярский край	1	-1,007	1,045	0,929	0,335
Нижегородская область	1	-0,372	1,067	0,122	0,727
Оренбургская область	1	-0,706	1,052	0,450	0,502
Псковская область	1	-0,462	1,078	0,183	0,669
Республика Бурятия	1	1,823	1,034	3,108	0,078
Республика Татарстан	1	-1,742	1,060	2,701	0,100
Тверская область	1	-1,008	1,099	0,841	0,359

<sup>16</sup> Отрицательные значения показывают, что данный фактор способствовал удержанию в программе терапии

<sup>17</sup> В сравнении с отсутствием консультаций

<sup>18</sup> В качестве региона сравнения выбрана Томская область

Средний уровень CD4 Т-лимфоцитов на лечении	1	-0,001	0,0007	3,353	0,067
Выдача препарата в первые 100 дней терапии					
Препарат выдавался 4 раза (раз в месяц)	1	-1,396	0,221	39,892	<,0001
Препарат выдавался чаще, чем 4 раза	1	-1,540	0,245	39,389	<,0001

**Табл. 6.**  
**Скорость выхода из программы терапии**  
**в зависимости от использованной схемы АРВ-терапии**

СХЕМА	СКОРОСТЬ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ (НА 100 ЧЕЛОВЕК В ГОД)	95% ДИ
3ТС+AZT+NVP	22,8	18,1–28,2
3ТС+AZT+EFV	24,9	23,2–26,8
3ТС+AZT+LPV	24,9	18,9–32,2
3ТС+DDI+NVP	27,7	5,7–80,9
3ТС+D4T+NVP	32,6	11,9–70,9
3ТС+DDI+LPV	33,9	20,7–52,4
3ТС+D4T+LPV	36,4	24,0–53,0
3ТС+DDI+EFV	40,1	23,8–63,3
3ТС+D4T+EFV	53,2	37,3–73,7

**Табл. 7.**  
**Смертность в зависимости**  
**от использованной схемы АРВ-терапии**  
**(первый препарат во всех группах – ламивудин)**

СХЕМА	СМЕРТНОСТЬ НА 100 ЧЛН	95% ДИ
3ТС+DDI+LPV	1,7	0,04–9,4
3ТС+AZT+LPV	2,6	0,9–5,6
3ТС+AZT+EFV	3,0	2,4–3,7
3ТС+AZT+NVP	3,6	1,9–6,2
3ТС+D4T+LPV	4,0	0,8–11,8
3ТС+DDI+EFV	8,9	2,4–22,8
3ТС+D4T+EFV	16,3	8,1–29,1
3ТС+DDI+NVP	18,5	2,2–66,7
3ТС+D4T+NVP	21,7	5,9–55,6

**Табл. 8.**  
**Смертность в зависимости от первой и второй использованных схем антиретровирусной терапии, для первичных схем с наибольшим количеством участников**

Исходная схема (кол-во человек)	Вторая схема	Смертность на 100 ЧЛН	95% доверительный интервал
3TC+d4T+EFV (96)	3TC+d4T+NVP	0	0–54,2
	3TC+AZT+NVP	0	0–124,5
	3TC+d4T+LPV	0	0–46,3
	3TC+AZT+LPV	0	0–45,3
3TC+AZT+EFV (223)	3TC+AZT+LPV	0,8	0,09–2,8
	3TC+AZT+NVP	4,1	1,3–9,6
	3TC+d4T+LPV	6,3	1,7–16,1
	3TC+d4T+NVP	9,2	0,2–51,0



Москва  
2009