

ФЕДЯЕВА Ольга Николаевна

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.09 - Инфекционные болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2014

Диссертационная работа выполнена в ГБОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.
Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Ющук Николай Дмитриевич

Научный консультант: член-корреспондент РАЕН, доктор медицинских наук,
профессор **Сирота Наталья Александровна**

Официальные оппоненты:

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук,
профессор, Научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики
СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, ведущий научный
сотрудник

Малышев Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор,
ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения
г. Москвы, главный врач.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» февраля 2015 года в 10:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 208.071.02 при ГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия последипломного образования» Министерства
здравоохранения России по адресу: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия последипломного образования» Министерства
здравоохранения России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и
на сайте РМАПО <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2015 года

Ученый секретарь
диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор

Л.Н. Мазанкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пандемия ВИЧ/СПИДа стала гуманитарной, социальной и экономической катастрофой, влекущей за собой выраженные и долгосрочные последствия для отдельных людей, социальных групп и стран. С конца 2002 г., согласно оценкам экспертов, каждый день регистрируется приблизительно 14000 новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), причем более половины из них – среди молодых людей в возрасте до 25 лет [В.И. Покровский 2007, В.В. Покровский 2008]. Антиретровирусная терапия (АРВТ) уменьшила осложненное течение и летальность, улучшила качество жизни, оживила сообщества и преобразовала восприятие ВИЧ/СПИД как «смертный приговор» [N. Ford, J. Nachega, M. Engel, 2009, B.W. Pence 2009].

Динамика эпидемии ВИЧ/СПИДа на данный момент такова, что количество пациентов на последних стадиях ВИЧ-инфекции растет в геометрической прогрессии, то есть растет и количество нуждающихся в АРВТ. Известно, что существенным фактором, влияющим на эффективность последней, является так называемая приверженность лечению, то есть точное соблюдение режима приема лекарств [В.В. Беляева 2006, J.V. Nachega, M. Hislop, D.W. Dowdy et al. 2007].

Многими исследованиями доказано, что не только вирусологическая и иммунологическая эффективность лечения, но и выживаемость пациентов существенно выше у лиц, приверженных терапии [В.В. Беляева, А.В. Кравченко 2005, R. Durvasula, T.R. Miller, 2013; P.R. Harrigan, R.S. Hogg, W.W.Y. Dong et al., 2005; I. Okoronkwo, U. Okeke, A. Chinweuba et al., 2013; C. Orrell, D.R. Bangsberg, M. Badri et al., 2003].

Несоблюдение предписаний не только способно ухудшить состояние здоровья пациента, но и повышает стоимость лечения, поскольку требует привлечения дополнительных человеческих и финансовых ресурсов [В.И. Шухов, И.Н. Рюмина, 2008].

Что касается успехов в решении обозначенной проблемы, то до настоящего времени принято считать, что «в амбулаторных условиях нет способа измерить приверженность с абсолютной точностью», поскольку «золотой стандарт» для оценки приверженности АРВТ при ВИЧ-инфекции пока отсутствует, хотя и существует несколько доступных стратегий, в каждой из которых можно найти как сильные, так и слабые стороны [C. Flexner, 2004].

В связи с этим существующая потребность в антиретровирусной терапии и необходимость специальной подготовки к приему препаратов явились основными предпосылками к такому актуальному направлению, как разработка и внедрение комплексной программы по выработке и поддержанию

приверженности АРВТ [В.В. Беляева 2001, Т.К. Тангишева, 2006; А. Nyambura, 2009].

Цель исследования

Определить факторы приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией и разработать способ ее прогнозирования на основе учета особенностей специфического лечения заболевания, анализа клинико-лабораторных данных, исследования личностных качеств, психологических характеристик и социального статуса пациентов.

Задачи исследования

1. Разработать новый кластерный подход, позволяющий объективно группировать больных ВИЧ-инфекцией в соответствии с критериями приверженности АРВТ, и дать общую характеристику каждому кластеру.

2. Определить влияние на приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией факторов, не связанных с основным заболеванием (демографических, социальных, факторов аддикции и др.).

3. Изучить степень приверженности лечению больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от факторов, связанных с режимом получения антиретровирусной терапии.

4. Исследовать взаимосвязь между клинико-лабораторными признаками заболевания и степенью приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией.

5. Выявить влияние на приверженность антиретровирусной терапии психологических особенностей больных ВИЧ-инфекцией.

6. Использовать прогностически значимые критерии приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией для разработки способа определения приверженности и алгоритма ведения пациентов.

Научная новизна исследования

Для изучения приверженности больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии впервые использована кластерная модель классификации имеющихся признаков приверженности.

Показано преимущество предложенной кластерной модели приверженности больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии традиционному трудно осуществляемому в клинических условиях способу характеристики приверженности.

Для характеристики кластерной модели приверженности антиретровирусной терапии введен коэффициент приверженности. Доказана эффективность введенного коэффициента для характеристики распределения больных ВИЧ-инфекцией по кластерам приверженности АРВТ.

Установлено, что среди факторов, не связанных с ВИЧ-инфекцией и имеющих социодемографический характер, ведущее влияние на формирование приверженности антиретровирусной терапии оказывает семейное положение и образование пациента, а среди факторов аддикции – уровень его зависимости от частоты приема алкоголя. Отмечено, что в режиме получения антиретровирусной терапии наибольшее значение имеют замена препаратов в процессе лечения, прежде всего, при их немотивированной отмене самим пациентом, и количество принимаемых таблеток в день.

Выявлено, что среди клинико-лабораторных признаков ВИЧ-инфекции больной в наибольшей степени реагирует уровнем приверженности антиретровирусной терапии на наличие полинейропатии, лихорадки, анемии, величину вирусной нагрузки, содержание CD4+ лимфоцитов в крови в соответствии со стадией инфекционного процесса. В ходе психологического тестирования больных ВИЧ-инфекцией доказана связь между приверженностью АРВТ и уровнем тревожности, регистрируемой с помощью шкалы Шихана.

Предложен новый способ определения приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией путем совместного заполнения врачом и пациентом вновь разработанной системы опросников и системы их оценки.

Практическая значимость

Практическая значимость проведенного исследования заключается в использовании новых методических принципов оценки приверженности больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии на основе кластерного анализа базы данных, включающей результаты обследования 280 пациентов.

Для оценки информативности факторов риска по формированию неприверженности антиретровирусной терапии предложен коэффициент приверженности АРВТ.

Данные по значению набора информативных барьерных факторов были положены в основу разработки нового способа оценки и прогнозирования приверженности антиретровирусной терапии, предполагающего совместное участие врача и пациента в заполнении специальных опросников. Создана единая шкала оценки результатов опроса в системе «врач-больной» и показана относительно высокая диагностическая точность тестирования приверженности АРВТ, соответствующая ее кластерной модели. Разработан алгоритм проведения тестирования, способствующего развитию системы мероприятий по специальной подготовке больных ВИЧ-инфекцией к пожизненному лечению и формированию у них приверженности АРВТ.

Внедрение в практику результатов работы

Новые сведения о значении отдельных факторов в формировании у больных ВИЧ-инфекцией приверженности антиретровирусной терапии доведены до научной аудитории в виде публикаций и используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ при проведении лекций и практических занятий, в практической деятельности для дальнейших научных разработок и анализу результатов исследований на кафедре клинической психологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ г. Москвы; разработанные тесты для определения приверженности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией используются в клинической практике ГБУЗ Инфекционной клинической больницы № 2 ДЗМ г. Москвы.

Личный вклад автора

Проведены тщательный опрос, личная беседа и анкетирование 280 пациентов, вошедших в исследование. Время, потраченное на беседу с одним человеком составило 1ч 40мин. Под наблюдением самого исследователя проведено заполнение психологических тестов, представленных для исследования, больными ВИЧ-инфекцией. Работа с клиническими картами и историями болезни с целью ознакомления с анамнезом, клинико-лабораторными данными, результатами дополнительных методов обследования и консультациями специалистов. Формирование групп больных в зависимости от степени приверженности и др. Статистическая обработка данных с помощью пакета программ SPSS. Написание глав диссертации, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, разработан алгоритм определения приверженности АРВТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методической основой для исследования факторов, влияющих на формирование приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, может служить кластерная модель.

2. В соответствии с кластерной моделью к числу социодемографических факторов, влияющих на приверженность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, следует отнести семейное положение, уровень образования, зависимость от приема алкоголя.

3. Кластерная модель приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией позволяет установить наиболее информативные факторы риска неприверженности в режиме приема препаратов антиретровирусного действия среди клинико-лабораторных и психологических признаков заболевания.

4. Характеристики кластеров приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией могут быть положены в основу нового способа и алгоритма определения приверженности АРВТ.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни», область медицинской науки о заразных заболеваниях человека. Предметом ее исследования являются болезни, вызванные специфическими возбудителями. В рамках специальности проведена разработка способа прогнозирования приверженности антиретровирусной терапии на основе выделенных факторов, с целью повышения приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией, а также улучшения качества жизни данной категории больных, и соответствует п.2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функций различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов», и п.3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России 21 мая 2014г, протокол № 140.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России 13 мая 2014г., протокол № 9.

Диссертационное исследование одобрено межвузовским Комитетом по этике научных исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России протокол № 06-14 от 19.06.2014г.

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы диссертации доложены на XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2007; XXIX Международной научно-

практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы", Екатеринбург, 2014; Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы», Казань, 2014.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 210 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, 3 глав собственных исследований, заключения и обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 30 рисунками, 4 клиническими примерами. Список литературы содержит 204 источника, из которых 44 отечественных и 160 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 280 больных с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекции на стадиях 3-4В (В.И. Покровский 2006г), получающих антиретровирусную терапию (АРВТ). Пациенты наблюдались в ГБУЗ Инфекционной клинической больнице № 2 ДЗМ г. Москвы (главный врач – Мясников В.А.) и поликлиническом отделении Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач, д.м.н., профессор Мазус А.И.) с 2007г по 2014г.

Группа обследованных больных с ВИЧ-инфекцией была представлена 191 (68%) мужчиной и 89 (32%) женщинами. По возрастным группам больные распределялись следующим образом: первый период зрелости от 21 года до 34 лет – 181 (65%) человек, второй период зрелости 35-60 лет – 99 (35%) обследуемых. 91 пациенту (32,5%) была диагностирована стадия 3 ВИЧ-инфекции, 72 больным (25,7%) – стадия 4А, 46 больным (16,4%) – стадия 4Б и 71 пациенту (25,4%) – стадия 4В по классификации В.И. Покровского, 2006.

Антиретровирусную терапию больные получали не менее 6 месяцев.

В рамках данного исследования проводился опрос и анкетирование больных для выявления социально-демографических данных, не связанных с основным заболеванием: пол, возраст, семейное положение, место проживания, образование, трудовая деятельность, пребывание в местах лишения свободы, наличие факторов аддикции (частота приема алкоголя, прием психоактивных веществ), наличие опыта длительного приема лекарственных препаратов в случае хронических заболеваний в анамнезе.

Отдельно пациентом заполнялась анкета по соответствию режима приема им лекарственных препаратов критериям приверженности АРВТ, основные из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Основные критерии приверженности антиретровирусной терапии

№ п/п	Критерии приверженности	Высокая приверженность	Умеренная приверженность	Низкая приверженность
1.	Доля приема предписанных врачом доз	95% и более	80-94%	79% и менее
2.	Число пропущенных разовых доз в месяц при приеме 2 раза в сутки	Менее 3-х или 1 день	3-10 доз или от 1,5 до 5 дней	Более 10 доз или 5,5 и более дней
3.	Ежедневный прием препаратов в месяц составляет	29 и более дней	25-28,5 дней	24,5 дней и менее
4.	Прием четко в установленное время с колебаниями	До 30 минут	В пределах 2-х часов	Более 2-х часов
5.	Прием препаратов в соответствии с указанным пищевым режимом	Постоянно	Иногда не осуществляется	Чаше не осуществляется
6.	Самостоятельные пропуски без уважительной причины	Отсутствуют	Единичные	Частые
7.	Психологическая установка на приверженность	Есть	Не занимает активную позицию, но согласен с врачом	Нет

Проводился подробный опрос по выявлению условий проведения антиретровирусной терапии: (1) длительность приема АРВТ, (2) замена препаратов при проведении АРВТ, (3) количество принимаемых таблеток в сутки, (4) связь АРВТ с приемом пищи. При замене схемы лечения выяснялись ее причины – наличие побочных эффектов, введение в схему антиретровирусных препаратов последнего поколения, резистентность к препаратам АРВТ, наступившая беременность, самостоятельное прекращение приема препаратов, начало терапии сопутствующего заболевания (хронического гепатита С, туберкулеза), употребление больших доз алкоголя.

Детально оценивались клинические проявления ВИЧ-инфекции на основании данных, зафиксированных лечащим врачом в истории болезни. Проводились лабораторные исследования, включающие гемометрию, иммунологические тесты методом проточной цитофлуориметрии, ПЦР-определение вирусной нагрузки.

Особую группу составляли методы психологического тестирования, в том числе анкета по видам социальной поддержки, индикатор стратегии преодоления эмоционального стресса или стратегии решения проблем, шкала самооценки тревоги Шихана, краткая шкала тревоги, депрессии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS, версия 17. Применялись непараметрические методы статистики на основе критериев Манна-Уитни и χ^2 , рассчитывались 95% доверительные интервалы

показателей, проводились корреляционный и кластерный анализ, определение гетерогенности данных методом однофакторного дисперсионного анализа – ONE WAY ANOVA. Отдельно рассчитывались чувствительность, специфичность и диагностическая точность вновь разработанных тестов.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной методической задачей при выполнении исследований была максимально точная группировка больных по степени их приверженности антиретровирусной терапии.

Первая попытка такого распределения больных осуществлялась на основе данных анкетного опроса, при этом среди опрошенных 58% составили высоко приверженные пациенты, около 19% приходилось на долю неприверженных больных. Эти данные находились в некотором противоречии со сведениями из литературы [Т.К. Тангишева, 2006; J.Z. Li, S. Gallien, H. Ribaud et al., 2013], по которым доля высоко приверженных составляет около 70%, а неприверженных примерно 10%. Полученное распределение вызывало сомнение и по той причине, что контингент обследованных был сформирован из числа больных, регулярно посещавших врача профильного амбулаторного отделения.

В связи с этим было решено провести распределение больных по данным их опроса, но не путем подсчета баллов, а с использованием компьютерной программы кластерного анализа. При формировании кластеров были использованы все общепринятые факторы приверженности, но больные причислялись к тому или иному кластеру путем использования компьютерной программы SPSS, а не на основе субъективного отбора. При этом программа показывала наиболее информативные количественные критерии каждого кластера и число людей в кластере. Затем у каждого больного определялась его принадлежность к тому или иному кластеру в соответствии с наличием у него соответствующих критериев. В результате распределение больных по группам приверженности по сравнению с субъективным подходом изменилось: высоко приверженные (кластер 1) составили группу из 179 человек (64%), умеренно приверженные (кластер 2) – 69 человек (24,6%); неприверженные (кластер 3) – 32 человека (11,4%).

Для подтверждения более высокой точности деления больных по кластерам приверженности антиретровирусной терапии нами был предложен коэффициент приверженности АРВТ, который вычислялся как отношение числа высоко приверженных больных к числу неприверженных.

Определение этого коэффициента в группах прямого опроса пациентов, показало его величину 3,5, а в случае кластерного подхода – 5,8. Для сравнения аналогичный коэффициент мы вычислили по данным четырех

литературных источников последних лет [С.Е. Cooke et al., 2014; Н. Jackson, 2013; E.J. Mills et al., 2006; D.L. Paterson et al., 2004]. Коэффициент приверженности в этом случае колебался от 4,5 до 6,3 балла, то есть в большей степени соответствовал результатам кластерного анализа.

Для того чтобы определить более доступные для широкой клинической практики критерии кластерной принадлежности, необходимо было установить факторы, влияющие на приверженность АРВТ. Выявление информативных факторов проводилось путем определения гетерогенности распределения больных по кластерам приверженности АРВТ (метод ONE WAY ANOVA) при группировке данных в соответствии с тем или иным фактором. Количественная оценка значения каждого фактора осуществлялась с использованием предложенного нами коэффициента приверженности антиретровирусной терапии (КП АРВТ).

Среди всего многообразия проанализированных факторов, не связанных с основным заболеванием (ВИЧ-инфекцией) и потенциально способных повлиять на формирование приверженности АРВТ, было отобрано всего несколько факторов риска неприверженности, а именно: (1) семейное положение, в частности, отсутствие собственной семьи и проживание с родителями; (2) уровень образования, в частности, среднее общее образование; (3) высокая частота приема алкоголя – чаще 1 раза в неделю (рисунок 1).

Так, при анализе семейного положения исследовались и получены следующие данные: (1) холост/не замужем, проживает с родителями – 15,8%, КП АРВТ = 3,4 балла; (2) женат/замужем, имеет детей – 12,8%, КП АРВТ = 5,1. В подгруппах «холост/не замужем, проживает отдельно» и «женат/замужем, не имеет детей» доля неприверженных АРВТ составляла всего 6,2 – 6,8%, КП АРВТ = 10,5. В подгруппе «холост/не замужем, проживает с родителями» рост числа неприверженных АРВТ был выше, а КП АРВТ минимальным и статистически значимо отличался от такового в других группах по семейному положению.

Что касается влияния уровня образования, то доля высоко приверженных пациентов среди людей с высшим образованием была наибольшей (80,3%), неприверженных пациентов было 4 человека (5,6%), а КП АРВТ = 14,3. Среди лиц со средним профессиональным и общим средним образованием высоко приверженные АРВТ составляли, соответственно, 59,3% и 40%, а неприверженные – от 12,6% до 40%. КП АРВТ при среднем профессиональном образовании составлял 4,7, а при общем среднем образовании – 1,3.

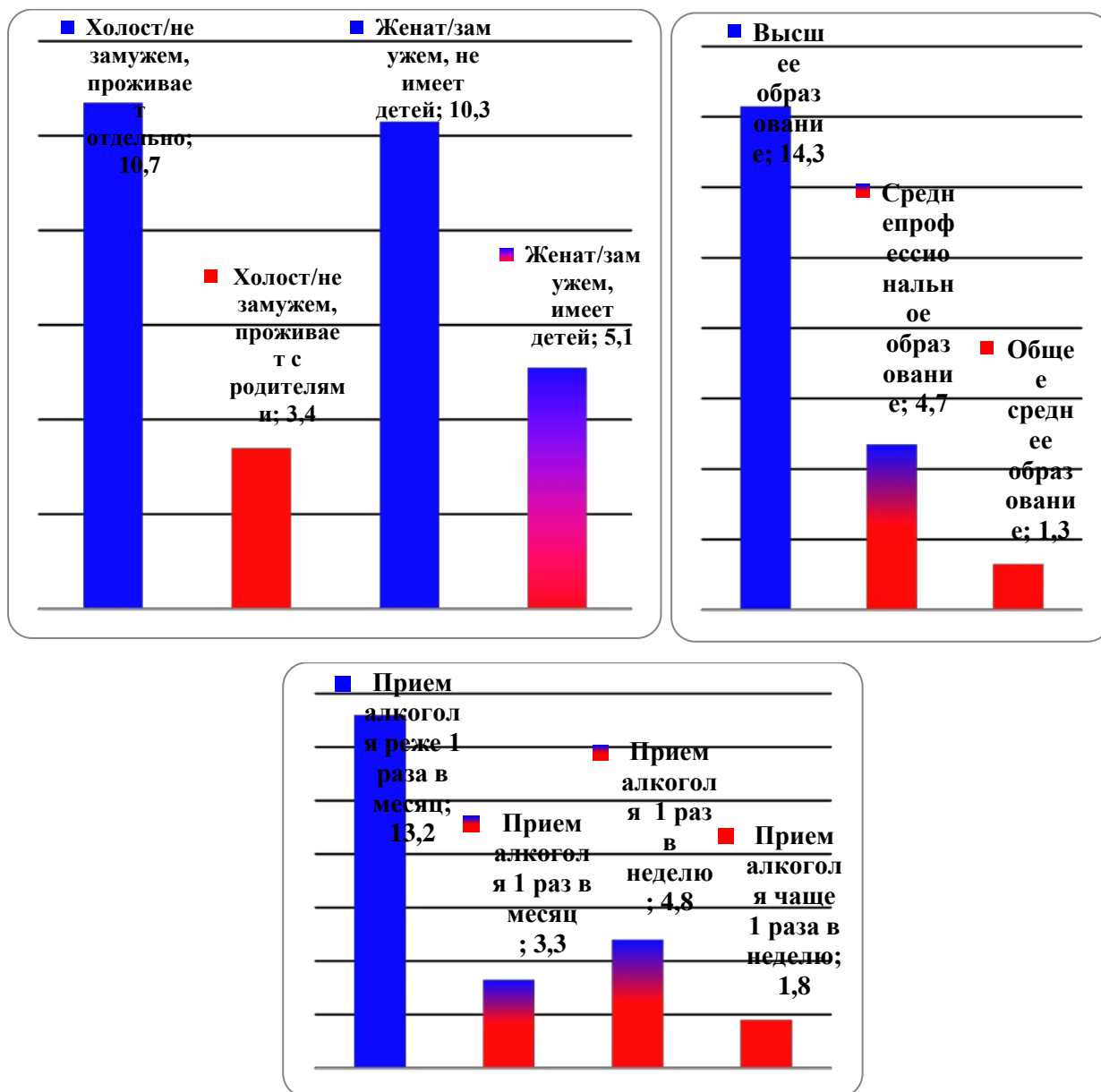


Рис. 1. Коэффициенты приверженности АРВТ и социодемографические факторы больных ВИЧ-инфекцией

Среди факторов аддикции наибольшее влияние на приверженность АРВТ с позиций статистики оказывал алкоголь. Так, если в подгруппе принимающих алкоголь не чаще 1 раза в месяц доля высоко приверженных пациентов составляла 75% против 5,6% с отсутствием приверженности (КП АРВТ = 13,2), то в подгруппе принимающих алкоголь чаще 1 раза в неделю это процентное соотношение уже выглядело как 45,2% и 25,8%, а различие между подгруппами носило достоверный характер при КП АРВТ = 1,8. Следующая задача исследования была связана с определением влияния на приверженность больных ВИЧ-инфекцией лечению факторов, связанных с режимом получения антиретровирусной терапии.

Было установлено, что среди факторов, связанных у больных ВИЧ-инфекцией с условиями приема АРВТ, к факторам риска неприверженности принадлежат: (1) замена одной схемы лечения на другую при отсутствии

побочных эффектов препаратов; (2) высокий уровень лекарственной нагрузки при приеме АРВТ – более 7 таблеток в день (рисунок 2).

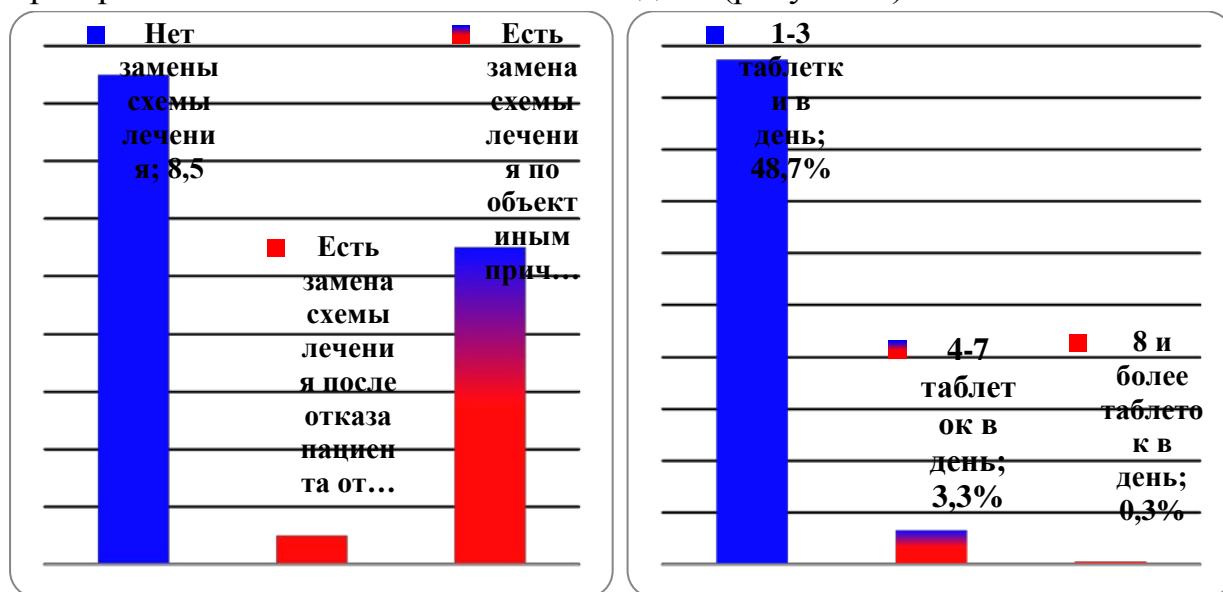


Рис. 2. Коэффициенты приверженности АРВТ и факторы, связанные с режимом приема препаратов больными ВИЧ-инфекцией

В 73,8% случаев без смены терапии, пациенты были отнесены к кластеру высоко приверженных. Условно приверженных в этой подгруппе было 17,5%, что в 4 раза меньше состава предыдущего кластера; и еще меньше пациентов (8,7%) относились к кластеру с отсутствием приверженности (КП АРВТ = 8,4).

В 154 случаях проводилась смена терапии, при этом в 84 случаях (30%) замена схемы АРВТ происходила из-за побочных эффектов от действия препаратов. Доля высоко приверженных снизилась до 59,5%, в то же время число неприверженных увеличивалось незначительно – 10,7%. Коэффициент приверженности АРВТ составлял 5,6 при отсутствии достоверности различий с первой группой.

В 70 случаях (25%) была смена терапии чаще всего из-за неудобства схемы приема некоторых препаратов в связи с распорядком дня и стилем жизни больных. В этой группе доля высоко приверженных пациентов была значительно ниже – 36 человек (51,4%), а число неприверженных АРВТ достигало примерно одной трети от этого числа – 12 (17,2%) человек. Коэффициент приверженности АРВТ в этой группе был минимальным и составлял 3,0, что достоверно отличало его от предыдущих групп.

Еще более отчетливой была зависимость приверженности АРВТ от количества принимаемых больным ВИЧ-инфекцией таблеток в сутки. Такой анализ проводился с выделением следующих категорий обследуемых: (1) 1-3 таблеток в день; (2) 4-7 таблеток в день; (3) 8 и более таблеток в день.

В самой многочисленной подгруппе больных ВИЧ-инфекцией (61,1%), схема АРВТ у которых предусматривала не больше 3-х таблеток в день, превалировала доля пациентов с высокой приверженностью к лечению – 85,4% при относительно невысокой доле больных с умеренной приверженностью – 12,9% и минимальной при отсутствии приверженности – только 3 человека (1,7%). Коэффициент приверженности АРВТ в этой группе был максимальным и составлял 48,7 балла.

Подгруппа больных, принимавших 4-7 таблеток в день, насчитывала 75 человек (26%), среди которых процент высоко приверженных был значительно снижен и составлял всего 44%, преимущественно за счет умеренно приверженных – 42,7%. Доля неприверженных АРВТ больных ВИЧ-инфекцией составляла 13,3%, то есть была примерно такой же как под влиянием других факторов, а КП АРВТ = 3,3 балла.

Наконец, подгруппа пациентов, схема лечения которых требовала приема большого числа таблеток – 8 и более в день – насчитывала 34 человека (12,1%). Доля высоко приверженных АРВТ была в этом случае чрезвычайно низка – всего 4 человека (11,8%), доля умеренно приверженных составила 44,1%, а отсутствие приверженности было максимальным – 44,1%, КП АРВТ был минимальным и составлял всего 0,3 ($p < 0,001$).

Задача по определению влияния на приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией клинико-лабораторных признаков заболевания и психологических особенностей пациентов решалась путем выявления таких признаков, а затем путем определения зависимости между численным составом кластеров приверженности АРВТ от обозначенных факторов. Анализ проводился в соответствии со стадиями ВИЧ-инфекции, а его результаты представлены на рисунке 3.

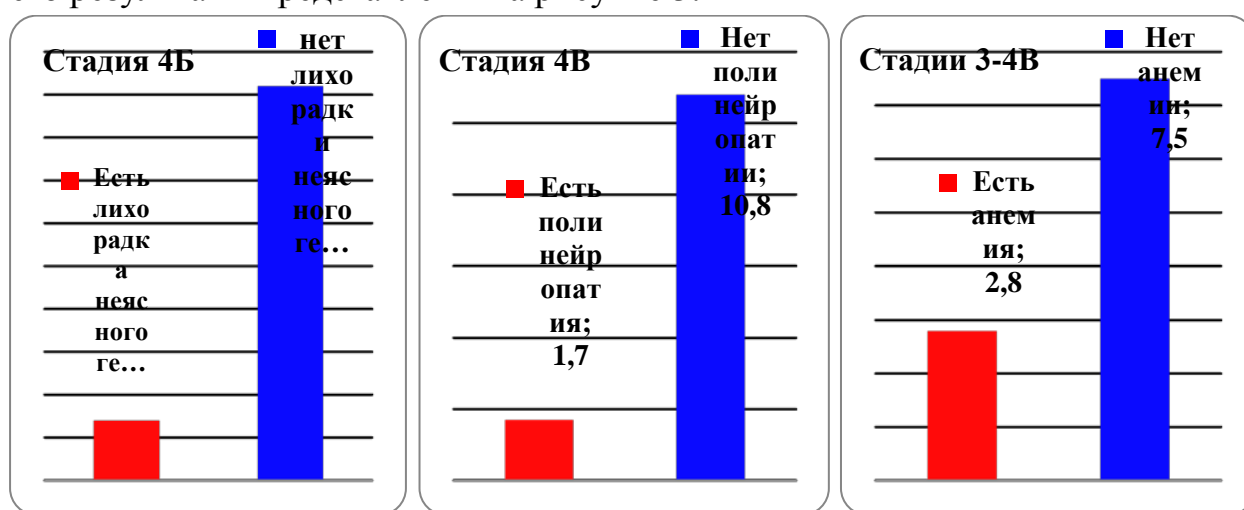


Рис. 3. Коэффициенты приверженности АРВТ и информативные клинико-лабораторные признаки ВИЧ-инфекции

Достоверное влияние на приверженность АРВТ оказывали только полинейропатия на стадии 4В и лихорадка неясного генеза на стадии 4Б. Так, среди группы больных ВИЧ-инфекцией, страдающих полинейропатией, достоверно (в 2,5 раза) увеличивалась доля неприверженных АРВТ за счет уменьшения пропорции больных с умеренной приверженностью.

Особенно значимым это становилось на стадии 4В. В этом случае коэффициенты приверженности АРВТ составляли 1,7 балла при наличии полинейропатии против 10,8 баллов в ее отсутствие. Развитие лихорадки неутонченного генеза также приводило к достоверному изменению соотношения между пациентами. В группе лихорадящих пациентов в 2,6 раза уменьшалось число больных, высоко приверженных АРВТ, в то время как число умеренно приверженных и неприверженных пациентов сравнивалось и составляло около 40% в каждом случае. Эта особенность была статистически значимой на стадии 4Б, на которой КП АРВТ при наличии лихорадки был равен 0,7, а в случае ее отсутствия – 4,6.

Среди всех изученных лабораторных признаков ВИЧ-инфекции взаимосвязанными с приверженностью АРВТ оказались только анемия и уровень вирусной нагрузки в крови больных независимо от стадии ВИЧ-инфекции, а также число CD4+ лимфоцитов на стадии 4А.

В случаях появления анемии, отмеченных у 25% наблюдаемых пациентов, доля высоко приверженных АРВТ снижалась с 68% до 52%, а доля больных с отсутствием приверженности двукратно возрастала – с 9,1% до 18,4% при достоверности выявленных различий. Эта закономерность наблюдалась на всех стадиях ВИЧ-инфекции, при этом КП АРВТ = 2,8 в случае наличия анемии и 7,5 – в ее отсутствие.

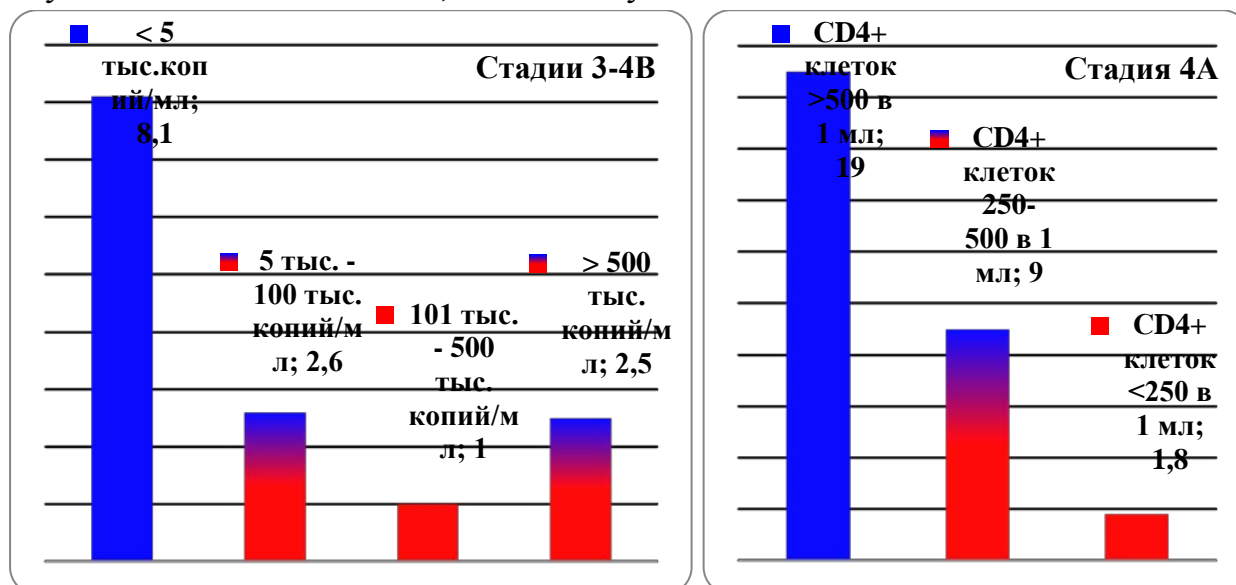


Рис. 4. Коэффициенты приверженности АРВТ и уровень вирусной нагрузки у больных ВИЧ-инфекцией, а также число CD4+ лимфоцитов в крови

Однофакторный дисперсионный анализ подтвердил высокую степень гетерогенности в распределении больных по кластерам приверженности АРВТ у больных в диапазоне вирусной нагрузки от 100 тыс. до 500 тыс. копий/мл по сравнению с другими более низкими и более высокими вариантами содержания вируса в крови пациента (КП АРВТ = 1,0). Именно в указанном диапазоне в 2-3 раза возрастала доля пациентов с отсутствием приверженности АРВТ. Наибольшая величина коэффициента приверженности АРВТ (8,1) была отмечена при вирусной нагрузке ниже 5 тыс. копий/мл, а в остальных случаях была достоверно ниже – 2,5 (рисунок 4).

Гетерогенность кластерной группировки данных в зависимости от содержания CD4+ клеток в крови больных была зарегистрирована только на стадии 4А (рисунок 4). При этом риск неприверженности АРВТ возрастал по мере падения числа CD4+ клеток: максимальной была величина КП АРВТ при количестве этих клеток > 500/мл, в интервале 250-500 клеток/мл коэффициент падал в 2,1 раза, а в случаях < 250 клеток/мл – еще в 5 раз (1,8).

Изучение психологического статуса больных проводилось на основе анкет (которые включали 245 вопросов), позволяющих оценить значение видов социальной поддержки, психологических особенностей реакции пациента на стресс и уровня его тревожности, которые могли бы оказать влияние на формирование приверженности АРВТ.

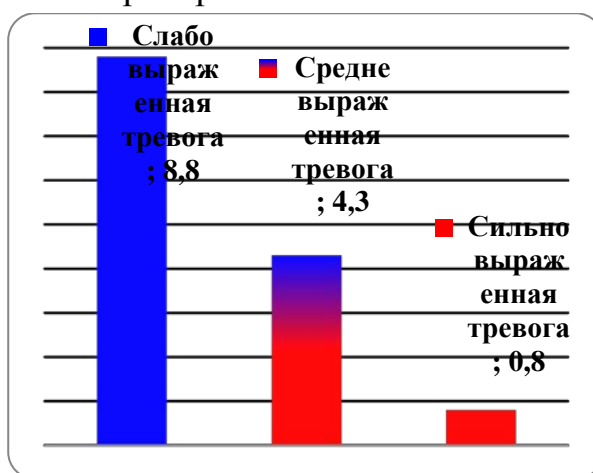


Рис. 5. Коэффициенты приверженности АРВТ и уровень тревоги у больных ВИЧ-инфекцией по шкале Шихана

Детальная оценка состояния тревоги у больных ВИЧ-инфекцией с помощью шкалы самооценки тревоги Шихана была с этой точки зрения более информативна. Так, среди лиц с сильно выраженной тревогой (вплоть до ее клинических проявлений), было значительно снижено число высоко приверженных АРВТ пациентов, но многократно увеличена доля неприверженных АРВТ. При этом значения шкалы выше 30 баллов не были характерны для пациентов с высокой приверженностью АРВТ, а значения выше 37 баллов были присущи преимущественно неприверженным АРВТ

пациентам. Нами было предложено оценивать результаты шкалы Шихана с помощью коэффициентов приверженности АРВТ: при уровне тревожности ≤ 30 баллов результат оценивается по КП АРВТ = 8,8 баллов, при тревожности на уровне 31-40 баллов КП АРВТ = 4,3 балла, а выше 40 – КП АРВТ = 0,8 балла (рисунок 5).

Далее предполагалось использовать прогностически значимые критерии приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией для разработки способа определения приверженности. Было решено сформировать новую анкету, которая включала бы три части: первая часть (таблица 2) предназначалась для заполнения больным ВИЧ-инфекцией и включала субъективно отмечаемые им признаки; вторая часть планировалась для заполнения лечащим врачом с учетом стадии ВИЧ-инфекции (таблица 3); третья часть – для оценки шкалы Шихана пациента лечащим врачом или психологом. Каждый из вариантов ответов на вопросы анкеты являлся частью того или иного теста и оценивался по величине соответствующих коэффициентов приверженности АРВТ. После заполнения обеих анкет, баллы каждого пациента суммируются, а к ним добавляются еще баллы оценки шкалы Шихана. Общая сумма баллов после заполнения обеих анкет может колебаться от 11,9 до 138,6, при этом, чем выше сумма баллов, тем выше приверженность больного ВИЧ-инфекцией АРВТ.

Таблица 2.

Анкета № 1 для заполнения пациентом

№ п/п	Формулировка вопроса анкеты	Способ оценки
1.	Оцените Ваше семейное положение, отметив одно из следующих утверждений: 1) Я холост/не замужем и проживаю отдельно 2) Я нахожусь в браке (зарегистрированном или гражданском), не имею детей 3) Я нахожусь в браке (зарегистрированном или гражданском), имею детей 4) Я холост/не замужем и проживаю с родителями	10,5 балла 10,5 балла 5,1 балла 3,4 балла
2.	Укажите полученное Вами образование: 1) Окончил высшее учебное заведение 2) Получил среднее профессиональное образование 3) Окончил только среднюю школу	14,3 балла 4,7 балла 1,3 балла
3.	Опишите, как часто Вы употребляете алкогольные напитки: 1) Не употребляю совсем или употребляю, но реже 1 раза в месяц 2) Употребляю от 1 раза в месяц до 1 раза в неделю 3) Употребляю чаще 1 раза в неделю	13,2 балла 3,7 балла 1,8 балла
4.	Проводилась ли замена препаратов для лечения ВИЧ-инфекции с момента назначения антиретровирусной терапии: 1) Не было замены препаратов 2) Была замена препаратов, обусловленная решением врача вследствие объективных причин 3) Была замена препаратов вследствие моего самостоятельного решения по отказу от АРВТ	8,5 балла 5,5 балла 0,5 балла

№ п/п	Формулировка вопроса анкеты	Способ оценки
5.	Сколько таблеток Вы принимаете в день после назначения антиретровирусной терапии: 1) от 1 до 3 таблеток 2) от 4 до 7 таблеток 3) свыше 7 таблеток	48,7 балла 3,3 балла 0,3 балла
Максимальная сумма баллов		95,2 балла
Минимальная сумма баллов		7,3 балла

Таблица 3.

Анкета №2 для заполнения лечащим врачом

№ п/п	Стадия ВИЧ инфекции	Информативный клинико-лабораторный признак	Способ оценки
1.	Стадия 3	Есть анемия	2,8
		Нет анемии	7,5
		Вирусная нагрузка в диапазоне 100-500 тыс. копий/мл	1,0
		Вирусная нагрузка в диапазоне <5 тыс. копий/мл	8,1
		Вирусная нагрузка в другом диапазоне	2,5
		Максимальная сумма баллов	15,6
		Минимальная сумма баллов	3,8
2.	Стадия 4А	Есть анемия	2,8
		Нет анемии	7,5
		Вирусная нагрузка в диапазоне 100-500 тыс. копий/мл	1,0
		Вирусная нагрузка в диапазоне <5 тыс. копий/мл	8,1
		Вирусная нагрузка в другом диапазоне	2,5
		Число CD4+ лимфоцитов в крови < 250 клеток/мл	1,8
		Число CD4+ лимфоцитов в крови 250-500 клеток/мл	9
		Число CD4+ лимфоцитов в крови >500 клеток/мл	19
		Максимальная сумма баллов	34,6
		Минимальная сумма баллов	5,6
3.	Стадия 4Б	Есть анемия	2,8
		Нет анемии	7,5
		Вирусная нагрузка в диапазоне 100-500 тыс. копий/мл	1,0
		Вирусная нагрузка в диапазоне <5 тыс. копий/мл	8,1
		Вирусная нагрузка в другом диапазоне	2,5
		Есть лихорадка неясного генеза	0,7
		Нет лихорадки неясного генеза	4,6
		Максимальная сумма баллов	20,2
		Минимальная сумма баллов	4,5
4.	Стадия 4В	Есть анемия	2,8
		Нет анемии	7,5
		Вирусная нагрузка в диапазоне 100-500 тыс. копий/мл	1,0
		Вирусная нагрузка в диапазоне <5 тыс. копий/мл	8,1
		Вирусная нагрузка в другом диапазоне	2,5
		Есть полинейропатия	1,7
		Нет полинейропатии	10,8
		Максимальная сумма баллов	26,4
		Минимальная сумма баллов	5,5

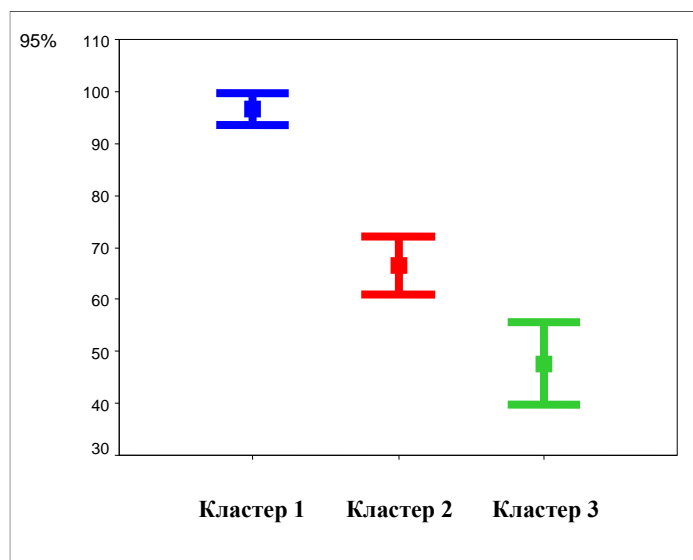


Рис. 6. 95% доверительные интервалы сумм баллов оценки приверженности АРВТ в разных кластерах

Такому способствовал расчет 95% доверительных интервалов для суммы баллов анкеты у больных, разделенных по кластерам приверженности АРВТ (рисунок 6).

Оказалось, что диагностическая точность тестирования значительно повышается, если учесть стадию ВИЧ-инфекции. Так на стадии 3 суммарный коэффициент приверженности выше 80 баллов свидетельствует о высокой приверженности, а ниже 45 баллов – о ее отсутствии. На стадии 4А диапазоны значений выше 80 баллов и ниже 50 баллов позволяли дифференцировать высокую приверженность и неприверженность АРВТ со столь же высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью от 70 до 94%. На стадии 4Б в диапазоне значений выше 60, от 45 до 60 и ниже 45 все три кластера хорошо дифференцируются между собой, а значения чувствительности, специфичности и диагностической точности теста колеблются в довольно высоких пределах – от 77% до 97%. На стадии 4В разграничение кластеров 1 и 3 было возможным при значениях суммарного коэффициента приверженности выше 90 баллов и ниже 60 баллов соответственно, и регистрировалось при уровне чувствительности, специфичности и диагностической точности от 71% до 88%.

Таким образом, общая сумма баллов, являющаяся результатом опроса больных ВИЧ-инфекцией, результаты их врачебной оценки по некоторым клинико-лабораторным данным, психологической характеристики степени тревожности с помощью шкалы Шихана, позволяет корректно распределять больных по степени приверженности АРВТ, а полученные данные являются основой разработанного нами алгоритма определения приверженности антиретровирусной терапии, направленного на улучшение качества оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным (рисунок 7).

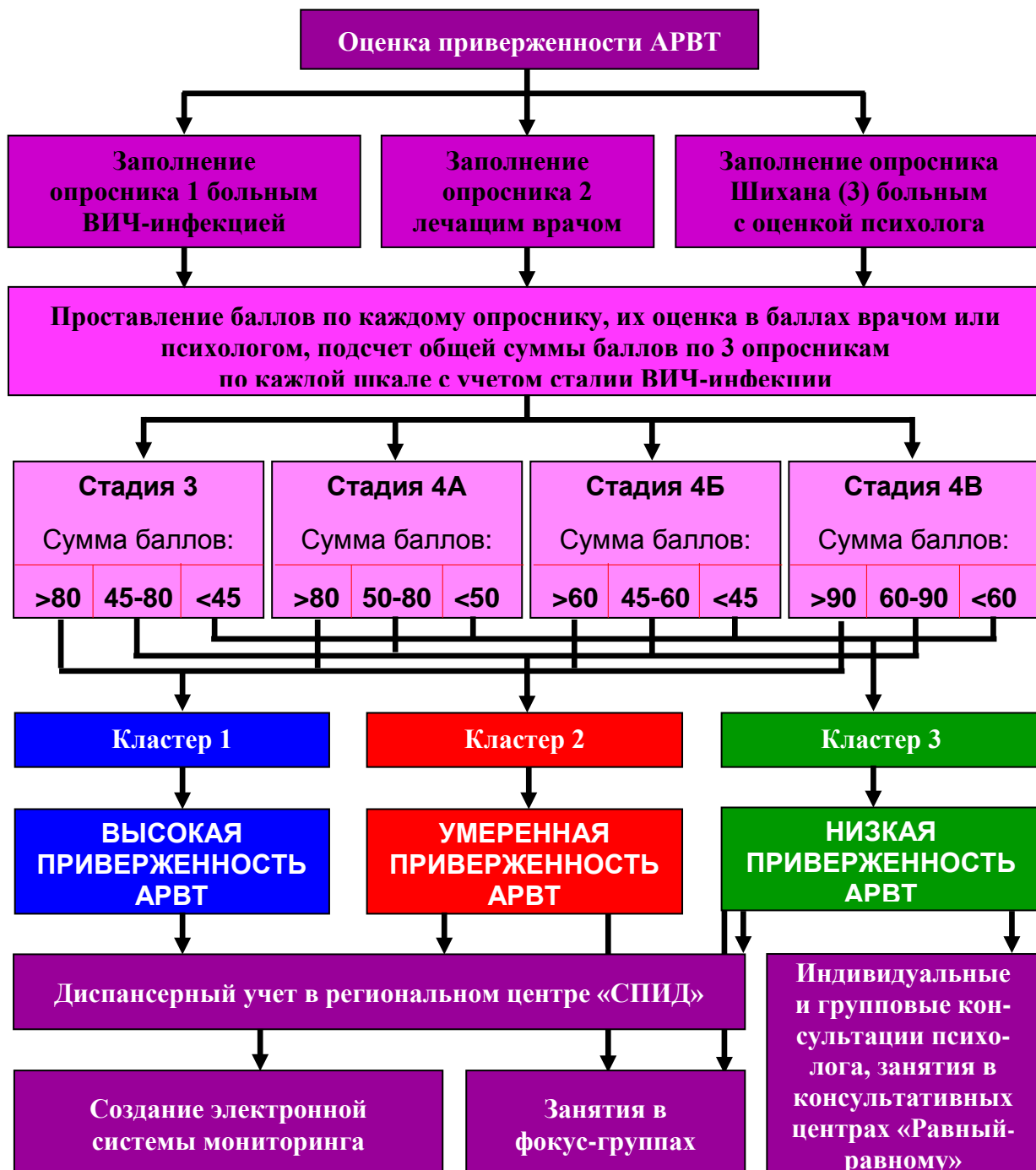


Рис. 7. Алгоритм трехкомпонентной оценки приверженности АРВТ на основе трех разработанных опросников у больных ВИЧ-инфекцией

ВЫВОДЫ

1. Методической основой исследования приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией может служить кластерный анализ, который создает перспективу определения уровня приверженности лечению на основе упрощенных методик опроса, объективных клинико-лабораторных данных и психологического тестирования пациента.

2. Факторы, не связанные с собственно ВИЧ-инфекцией, но создающие риск неприверженности антиретровирусной терапии, включают «холостой/незамужний» статус пациента и его проживание с родителями, отсутствие высшего образования, прием алкоголя чаще 1 раза в неделю.

3. Среди условий, связанных у больных ВИЧ-инфекцией с режимом антиретровирусной терапии, к факторам риска неприверженности лечению принадлежат замена одной схемы лечения на другую и высокий уровень лекарственной нагрузки (более 7 таблеток в день).

4. Приверженность антиретровирусной терапии зависела от наличия у больных периферической полинейропатии на стадии 4В, лихорадки неясного генеза на стадии 4Б. Указанная взаимосвязь прослеживалась при наличии анемии, вирусной нагрузки в диапазоне от 100 до 500 тысяч копий/мл на любых стадиях ВИЧ-инфекции, а также числа CD4+лимфоцитов в крови ниже 250 клеток/мл на стадии 4А.

5. Среди психологических характеристик больных ВИЧ-инфекцией наибольшей информативностью при оценке приверженности антиретровирусной терапии обладал уровень тревожности по шкале Шихана.

6. Эффективным способом комплексной оценки приверженности АРВТ служит предложенный в диссертационном исследовании набор рассчитанных коэффициентов, представленных отношением числа высоко приверженных АРВТ к числу неприверженных пациентов.

7. Вновь разработанный способ прогнозирования приверженности антиретровирусной терапии представляет собой комплект из 2-х анкет (для заполнения пациентом и лечащим врачом), а также шкалу тревоги Шихана.

8. На основе указанного способа создан алгоритм выявления приверженности пациентов, что позволяет своевременно определить комплекс мероприятий, направленных на преодоление неприверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и улучшения качества оказания медицинской помощи указанным категориям больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении антиретровирусной терапии больным ВИЧ-инфекцией лечащему врачу целесообразно определить степень риска неприверженности пациента лечению, чтобы своевременно разработать систему мер для ее предотвращения.

2. При определении степени риска неприверженности больного ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии целесообразно использовать алгоритм проведения данного исследования, рекомендуемый в данной работе.

3. Для определения степени риска неприверженности больного ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии рекомендуется комплект тестов:

- анкета для заполнения пациентом, включающая балльную оценку социальных факторов и особенностей приема препаратов АРВТ, влияющих на приверженность антиретровирусной терапии;

- анкета для заполнения лечащим врачом, включающая балльную оценку информативных клинико-лабораторных признаков отдельных стадий ВИЧ-инфекций;

- шкалу тревоги Шихана при использовании специально разработанной системы ее оценки.

4. Общая балльная оценка факторов риска отсутствия приверженности антиретровирусной терапии рекомендуемой анкеты проводится следующим образом:

- на стадиях 3, латентная и 4В при суммарном коэффициенте приверженности выше 90 – высокая приверженность, ниже 60 – неприверженность АРВТ;

- на стадии 4А при суммарном коэффициенте приверженности выше 90 – высокая приверженность, ниже 50 – неприверженность АРВТ;

- на стадии 4Б при суммарном коэффициенте приверженности выше 60 – высокая приверженность, ниже 42 – неприверженность АРВТ;

- на стадии 4В при суммарном коэффициенте приверженности выше 90 – высокая приверженность, ниже 60 – неприверженность АРВТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Федяева О.Н. Особенности церебрального энергетического обмена у больных ВИЧ-инфекцией на различных стадиях заболевания /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, Т.Э. Мигманов, А.И. Мазус // Врач Скорой помощи. Москва, 2007. - № 10. – С. 63-67.

2. Федяева О.Н. Возможности диагностики поражений нервной системы при ВИЧ-инфекции с использованием электрофизиологических методов /О.Н. Федяева, Т.Э. Мигманов, Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов), Москва, 2007. – С. 565-566.

3. Федяева О.Н. Зависимость уровня постоянных потенциалов головного мозга от эмоционального состояния ВИЧ-инфицированных больных /О.Н. Федяева, Т.Э. Мигманов // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» Сборник материалов конгресса (тезисы докладов). Москва, 2007. – С. 566-567.

4. Федяева О.Н. Социодемографические факторы влияния на приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова // Здоровье населения и среда обитания. Москва, 2014.– № 6. – С. 33-35.

5. Федяева О.Н. Факторы приверженности больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова // Актуальные вопросы современной медицины. Сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием. Екатеринбург, 2014. – С. 71-72.

6. Федяева О.Н. Кластерный принцип определения ключевых факторов приверженности больных ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, Н.А. Сирота, И.П. Балмасова // Психическое здоровье. Москва, 2014. – № 8. – С. 43-49.

7. Федяева О.Н. Факторы риска неприверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и способы их

выявления /О.Н. Федяева, Сирота Н.А. // Медицинский совет. Москва, 2014. – № 7. – С. 30-33.

8. Федяева О.Н. Взаимодействие врача и больного ВИЧ-инфекцией при прогнозировании степени приверженности пациента антиретровирусной терапии /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова // Труды Международного форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы». Казань, 2014. – С. 265-267.

9. Федяева О.Н. Проблема низкой приверженности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией и способы их выявления /О.Н. Федяева, Н.А. Сирота, Н.Д. Ющук // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. Москва –2014.– N 3 (5). – С. 10 [Электронный ресурс]. – URL: <http://medpsy.ru/climp>

10. Федяева О.Н. Прогнозирование приверженности антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией на основе выявленных факторов /О.Н. Федяева, Н.Д. Ющук, Н.А. Сирота // Казанский медицинский журнал. Казань, 2014г. - № 5 (т. 95). – С. 715-721.

Список сокращений

АРВТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
КП	Коэффициент приверженности
КП АРВТ	Коэффициент приверженности антиретровирусной терапии
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ANOVA –	ANalysis Of Variance between groups (анализ межгрупповых различий)
CD4 –	маркер Т-хелперов