

О.Н. ФЕДЯЕВА, Н.А. СИРОТА, д.м.н., профессор, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

ФАКТОРЫ РИСКА НЕПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И СПОСОБЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ

Целью данного исследования было разработать удобный для медицинской практики способ прогнозирования приверженности больного ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии на основе исследования личностных качеств и психологических характеристик пациента, его взаимоотношений с окружающими, положения в обществе. В процессе проведения исследований у больных ВИЧ-инфекцией статистически были установлены кластеры приверженности АРВТ и выявлены признаки, потенциально способствующие определению у пациентов того или иного кластера приверженности. Задачей данного раздела является разработка анкет, совместное заполнение которых больным и лечащим врачом позволяло бы выявлять у пациента факторы риска формирования неприверженности АРВТ с целью ее прогнозирования. **Заключение:** на основе отбираемых факторов риска удалось разработать анкету для совместного заполнения больным и лечащим врачом, что позволяет с диагностической точностью около 70% определять степень риска неприверженности АРВТ и дать рекомендации больному ВИЧ-инфекцией к выполнению врачебных предписаний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, кластерный анализ, факторы приверженности, антиретровирусная терапия, приверженность антиретровирусной терапии

Предпосылками для выполнения данной работы стала проблема низкой приверженности к лечению АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией. Стремительный рост ВИЧ-инфекции ставит данную патологию на одно из первых мест в актуальности на современном этапе развития человечества. В настоящее время данных о приверженности пациентов АРВТ в РФ, полученных в научных исследованиях, крайне мало. Немногочисленные существующие исследования свидетельствуют о недостаточной приверженности пациентов лечению [1–3]. Аналогичные выводы можно сделать на основании косвенных данных, свидетельствующих о низкой эффективности существующих методов предоставления АРВТ в РФ. Так, например, о неэффективности программ предоставления АРВТ свидетельствует сохраняющийся рост числа пациентов, умерших от СПИДа [4]. Антиретровирусная терапия на сегодняшний день представляет собой эффективный способ подавления активности ВИЧ, АРВТ позволяет на неопределенно долгий срок продлить жизнь инфицированному ВИЧ человеку (Wood E, 2003, Porter K, CASCADE Collaboration, 2003, Hogg RS, 1998).

Целью данного исследования было разработать удобный для медицинской практики способ прогнозирования приверженности больного ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапии на основе исследования личностных качеств и психологических характеристик пациента, его взаимоотношений с окружающими, положения в обществе.

В процессе проведения исследований у больных ВИЧ-инфекцией статистически были установлены кластеры при-

верженности АРВТ и выявлены признаки, потенциально способствующие определению у пациентов того или иного кластера приверженности. Задачей данного раздела является разработка анкет, совместное заполнение которых больным и лечащим врачом позволяло бы выявлять у пациента факторы риска формирования неприверженности АРВТ с целью ее прогнозирования.

■ Антиретровирусная терапия на сегодняшний день представляет собой эффективный способ подавления активности ВИЧ, АРВТ позволяет на неопределенно долгий срок продлить жизнь инфицированному ВИЧ человеку

Для достижения поставленной цели вначале проведена оценка факторов риска субъективно отмеченных больными в процессе анкетирования и ассоциированных, с высоким риском развития неприверженности АРВТ.

Каждый из этих вариантов ответов являлся частью того или иного теста. Формулировка и способ оценки всех информативных сведений, что заполняется лично пациентом, представлены в *таблице 1*. Как следует из таблицы, общая сумма баллов может колебаться от 5 до 14 баллов, при этом, чем выше сумма баллов, тем выше приверженность больного ВИЧ-инфекцией АРВТ. Это дает возможность попытаться определить ту критическую величину суммы баллов анкеты, ниже которой угроза неприверженности АРВТ становится реальной.

Таблица 1. Способ оценки субъективно отмечаемых факторов риска формирования у больных ВИЧ-инфекцией неприверженности АРВТ

№ 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 холост/не замужем и проживаю с родителями 3) Я нахожусь в браке (зарегистрированном или гражданском)	3 балла 1 балл 2 балла
2.	Укажите полученное Вами образование: 1) Окончил высшее учебное заведение 2) Получил среднее профессиональное образование 3) Окончил только среднюю школу	3 балла 2 балла 1 балл
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	3 балла 2 балла 1 балл
4.	Проводилась ли замена препаратов для лечения ВИЧ-инфекции с момента назначения антиретровирусной терапии: 1) Нет 2) Да	2 балла 1 балл
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	3 балла 2 балла 1 балл
Максимальная сумма баллов		14
Минимальная сумма баллов		5

При высокой приверженности АРВТ сумма баллов, как правило, составляет 11–12. Этому правилу отвечают данные 129 больных (72%), отнесенных нами ранее к кластеру 1. Различия между кластерами 2 и 3, характеризующими умеренную приверженность и неприверженность АРВТ, не столь отчетливы. Во всяком случае сумма ≤ 10 баллов уже может расцениваться как фактор риска неприверженности АРВТ. Этому критерию возможной неприверженности удовлетворяют 70% больных из кластера 2 и 91% пациентов кластера 3.

Таким образом, заполняемая самим пациентом часть анкеты по определению приверженности АРВТ позволяет прогнозировать у больных приверженность при сумме баллов субъективной оценки ≥ 11 , а неприверженность к лечению, если сумма баллов анкеты окажется ≤ 10 , при этом чем ниже балл, тем выше риск неприверженности.

Оценка отмечаемых лечащим врачом факторов риска неприверженности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией

Из многочисленных патологических состояний, которые регистрируются клинически у больных ВИЧ-инфекцией, взаимосвязь с приверженностью АРВТ проявляли периферическая полинейропатия и лихорадка неясного генеза. Что касается значения лабораторных признаков ВИЧ-инфекции, взаимосвязанных с неприверженностью АРВТ, то к ним были отнесены анемия и уровень вирусной нагрузки в крови боль-

ных. Была сделана попытка количественной оценки этих признаков. Если у больного все три признака отсутствуют, то его состояние оценивается в 4 балла, при наличии 1 признака из 3-х – в 3 балла, наличие 2-х из указанных признаков позволяет поставить 2 балла, наконец, при наличии всех трех признаков ставится оценка 1 балл. К этим баллам прибавляется балл оценки вирусной нагрузки ВИЧ (табл. 2).

Роль вирусной нагрузки во влиянии на приверженность АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией была не столь однозначной, поскольку негативное влияние этого фактора было связано с определенным диапазоном вирусной нагрузки – от 100 тыс. до 500 тыс. копий/мл. У больных, у которых вирусная нагрузка не определялась, этот фактор оценивался в 3 балла, при наличии вирусной нагрузки вне указанного диапазона – 2 балла, а в интервале вирусной нагрузки 100–500 тыс. копий/мл – 1 балл.

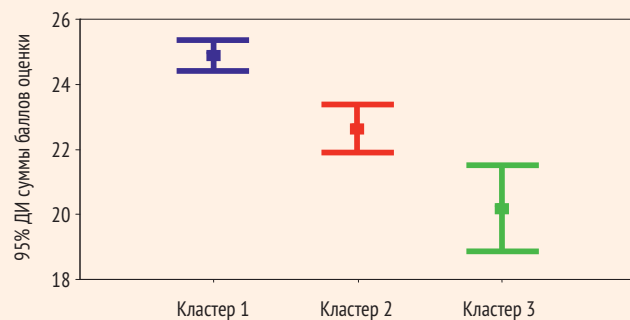
Указанный подход позволял определять общую сумму баллов от 2 до 7. Доверительные интервалы в 95% для кластеров 1 (высокая приверженность АРВТ) и 2 (умеренная приверженность АРВТ) довольно близки друг к другу и превышают 5,5 баллов. В этот интервал попадают данные 133 больных ВИЧ-инфекцией 1-го кластера (74%) и 43 пациента из 2-го кластера (62%). В 3-м кластере 95% доверительные интервалы ≤ 6 баллов регистрируют практически у всех больных.

Существенный вклад в оценку степени приверженности АРВТ принадлежит психологическому тестированию. При этом прогностическое значение могло иметь определение копинг-стратегии пациента и результаты его тестирования по шкале Шихана. Методика «Индикатор стратегии преодоления эмоционального стресса» (Amirchan, 1990) адаптирована Н.А. Сирота, В.М. Ялтонским в 1999, представляет собой краткий, состоящий из 33 пунктов-утверждений самооценочный опросник, определяющий структуру ассоциированного

Таблица 2. Способ оценки объективно выявляемых факторов риска формирования у больных ВИЧ-инфекцией неприверженности АРВТ

№ п/п	Информативный клинико-лабораторный признак	Критерии оценки	Способ оценки
1.	Полинейропатия (баллы Северо-Американской шкалы)	Отсутствуют все 3 признака Отсутствуют 2 признака из 3 Отсутствует 1 признак из 3 Имеются все 3 признака	4 балла
2.	Лихорадка неясной этиологии (продолжительность)		3 балла
3.	Анемия (степень выраженности)		2 балла
4.	Вирусная нагрузка (критериальный диапазон от 100 тыс. до 500 тыс. копий/мл)	Нет вирусной нагрузки Вирусная нагрузка за пределами критериального диапазона Вирусная нагрузка в пределах критериального диапазона	3 балла 2 балла 1 балл
Максимальная сумма баллов			7
Минимальная сумма баллов			2

Рисунок 1. 95% доверительные интервалы сумм баллов оценки приверженности АРВТ в разных кластерах



со стрессом поведения. На бланке, выдаваемом больному, предоставлено несколько возможных путей преодоления проблем, неприятностей. Человеку предлагается вспомнить об одной из серьезных проблем, с которыми он(а) столкнулся за последний год и которая заставила пациента изрядно беспокоиться.

Из многочисленных патологических состояний, которые регистрируются клинически у больных ВИЧ-инфекцией, взаимосвязь с приверженностью АРВТ проявляли периферическая полинейропатия и лихорадка неясного генеза

Трехстадийный факторный анализ разнообразных ситуационно-специфических копинг-ответов на стресс позволил выделить следующие базисные копинг-стратегии: (1) разрешение проблем, (2) поиск социальной поддержки, (3) избегание (уклонение).

Определение индикатора для расшифровки базовой стратегии того или иного человека с точки зрения его поведенческих реакций в ответ на эмоциональный стресс проводилось отдельно по 3 шкалам: шкале 1, касающейся установки человека на принятие решений; шкале 2, оценивающей поиск социальной поддержки; шкале 3, характеризующей избегание принятия решений. Определенные различия при оценке приверженности АРВТ в разных кластерах по 3 шкалам имеются, но их информативность не была высокой.

Иная ситуация складывается при попытке определить межкластерные различия для характеристики приверженности АРВТ по результатам оценки шкалы Шихана, отражающей уровень тревоги больных.

Оценка шкалы Шихана предполагает, что число баллов выше 30 ассоциировано с аномальной тревожностью. Дальше – чем меньше приверженность АРВТ, тем выше тревожность, которая достигает довольно высоких величин в кластере 3 с отсутствием приверженности. Таким образом, в принципе шкала Шихана действительно вполне может входить в предлагаемую нами схему определения приверженности АРВТ в части психологических исследований. Однако предлагаемая схема построена по принципу – чем выше балл, тем выше приверженность, в связи с чем включение в нее шкалы Шихана при той оценке, которая для нее существует, не может быть суммирована с результатами остальных тестов.

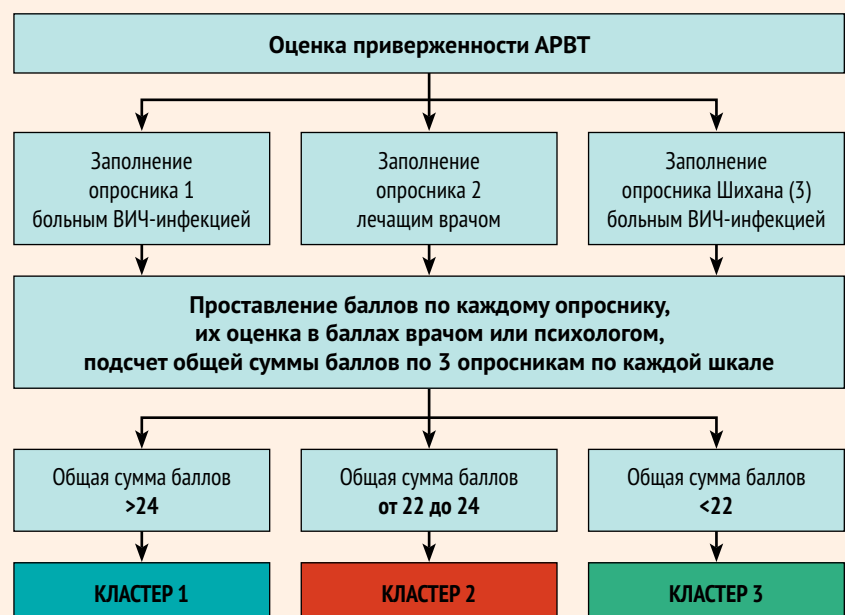
В связи с этой особенностью было решено принять следующий способ оценки шкалы Шихана для использования ее при оценке приверженности АРВТ. При нормальном уровне тревожности ≤ 30 баллов результат оценивается в 9 баллов по нашей шкале (шкале Шихана для оценки приверженности АРВТ у ВИЧ-инфицированных), уровень тревожности на уровне 31–40 баллов оценивается в 6 баллов, а выше 40 – в 3 балла.

При предложенном способе оценки шкалы Шихана различия между кластерами (95% доверительный интервал) достоверны ($p < 0,05$), особенно между высокой приверженностью (кластер 1) и ее отсутствием (кластер 3). Более того, поменялись критерии оценки (чем выше приверженность, тем выше балл) и стали сопоставимы с другими данными – на основе субъективной анкеты пациента и оценки лечащего врача.

Следующей оценивалась общая оценка приверженности АРВТ

95% доверительные интервалы по сумме баллов приверженности АРВТ и их соответствию кластерам представлены на рисунке 1.

Рисунок 2. Алгоритм трехкомпонентной оценки приверженности АРВТ на основе 3 разработанных опросников у больных ВИЧ-инфекцией



Как следует из *рисунка 1*, полученная сумма баллов, являющаяся результатом опроса больных ВИЧ-инфекцией, данных их врачебной оценки по некоторым клинико-лабораторным данным, психологической характеристики степени тревожности с помощью шкалы Шихана, позволяет довольно четко распределять больных по степени приверженности АРВТ на модели их кластерной принадлежности.

Судя по диапазонам значений 95% доверительных интервалов сумм баллов, оценка выше 24 баллов характерна для кластера 1, т. е. высокой приверженности АРВТ. При оценке 22–24 балла более вероятно умеренная приверженность АРВТ, т. е. принадлежность к кластеру 2. Оценка менее 22 баллов является маркером отсутствия приверженности АРВТ (кластер 3).

■ Оценка шкалы Шихана предполагает, что число баллов выше 30 ассоциировано с аномальной тревожностью. Далее – чем меньше приверженность АРВТ, тем выше тревожность, которая достигает довольно высоких величин в кластере 3 с отсутствием приверженности

Наличие такой градации, определяющей маркеры степени приверженности, проверялось далее с позиций чувствительности, специфичности и диагностической точности. Диагностическая точность предлагаемого способа определения приверженности АРВТ для всех трех кластеров находится на достаточном уровне, поскольку составляет более 70%. Наиболее эффективный результат установлен для определения принадлежности к кластеру 1, в то время как для кластеров 2 и 3 чувствительность теста была невысока при достаточной диагностической точности.

Полученные данные были положены в основу разработанного нами алгоритма определения приверженности антиретровирусной терапии, представленного на *рисунке 2*.

Таким образом, в результате проведенных исследований удалось разработать способ оценки приверженности АРВТ, основанный на совместной работе пациента и лечащего врача с использованием рекомендованных для этой цели опросников.

■ ВЫВОДЫ

1. На основе выявленных факторов риска формирования неприверженности антиретровирусной терапии удалось разработать анкеты и новый способ оценки шкалы Шихана, совместное заполнение которых больным и лечащим врачом позволяет прогнозировать у пациента степень приверженности АРВТ.

2. Заполняемая самим пациентом часть анкеты по определению приверженности АРВТ позволяет прогнозировать у больных приверженность при сумме баллов субъективной оценки ≥ 11 , а неприверженность к лечению, если сумма баллов анкеты окажется ≤ 10 , при этом чем ниже балл, тем выше риск неприверженности.

3. Заполняемая лечащим врачом часть анкеты по определению приверженности АРВТ позволяет прогнозировать у больных высокую или умеренную приверженность АРВТ при оценке выше 5,5 баллов и неприверженность лечению – ниже этой величины.

4. Шкала Шихана при рекомендуемой оценке в баллах по степени отсутствия тревожности позволяет при величинах выше 6 баллов предполагать у больных ВИЧ-инфекцией высокую или умеренную приверженность АРВТ, а при значениях 3 и 6 баллов прогнозировать неприверженность лечению.

5. Наиболее эффективным способом прогнозирования степени приверженности АРВТ является определение суммы баллов по результатам всех трех опросников. Оценка выше 24 баллов характерна для высокой приверженности АРВТ, при оценке 22–24 балла более вероятно умеренная приверженность АРВТ, оценка менее 22 баллов является маркером неприверженности АРВТ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfe D. Paradoxes in antiretroviral treatment for injecting drug users: access, adherence and structural barriers in Asia and the former Soviet Union [Text]. *Int J Drug Policy*, 2007, Aug, 18 (4): 246-54.
2. Vlahov D. Access to highly active antiretroviral therapy for injection drug users: adherence, resistance, and death [Text]. Celentano DD. *Cad Saude Publica*, 2006, Apr, 22 (4):705-18.
3. Бикмухаметов Д.А. Антиретровирусная терапия: вопросы приверженности лечению [Текст]. В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, О.А. Назарова. *Инфекционные болезни*, 2007, 5 (2): 48-54.
4. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ». Информационный бюллетень №33.