

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи



Юнес Хайсам

**Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ организации
антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов в Сирийской
Арабской Республике**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Экономическое значение ВИЧ-инфекции	26
1.2. Антитретровирусная терапия: современные возможности ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Эпидемиологическое исследование	42
2.2. Методика проведения фармакоэпидемиологического анализа.....	42
2.3. Оценка безопасности и переносимости схем лечения	45
2.4. Методика проведения фармакоэкономического анализа	46
2.5. Оценка качества жизни.....	48
2.6. Методика статистического анализа.....	50
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	51
3.1. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией	51
3.2. Анализ данных сероэпидемиологических исследований	56
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ.....	67
4.1. Анализ эффективности антитретровирусной терапии у ВИЧ- инфицированных пациентов в Сирийской Арабской Республике.....	67
4.2. Причины изменения схем первой линии антитретровирусной терапии... .	73
4.2.1. Нежелательные побочные реакции, как причина изменения схемы антитретровирусной терапии.....	74
4.2.2. Клинические проявления нежелательных побочных реакций антитретровирусной терапии.....	76

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	81
5.1. Результаты оценки стоимости антиретровирусных препаратов, используемые в терапии ВИЧ-инфекции по ценам бюджетной закупки	81
5.2. Результаты анализа стоимости применяемых схем антиретровирусной терапии	83
5.3. Оценка затрат, возникающих при изменении схем антиретровирусной терапии	86
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖИТЕЛЕЙ СИРИИ.....	92
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) приобрело значение одной из острых глобальных проблем современного общества во всем мире. Повсеместная распространенность, обусловленная высоким риском передачи ВИЧ; длительное хроническое течение; развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и тяжелой СПИД-ассоциированной патологии; неблагоприятный прогноз по излечению; отсутствие средств специфической профилактики и т.д. - далеко не полный перечень характеристик, которые позволяют рассматривать эпидемию ВИЧ-инфекции / СПИДа как одну из актуальных медико-социальных, экономических, демографических и политических проблем человечества [37].

Большинство исследований эпидемии ВИЧ на Ближнем Востоке и в Северной Африке (БВСА) проведены в последние несколько лет. Прогресс является следствием совместных усилий национальных программ, международных организаций, а также научной общественности, которые направлены на решение проблемы недостаточности данных о ВИЧ в этом регионе. Одним из наиболее значимых достижением стало увеличение числа исследований в области эпидемиологического надзора во многих странах. Десятки комплексных биоповеденческих эпидемиологических надзоров (Bio-Behavioral Surveillance Survey (IBBSS)) были проведены с использованием самых современных методологий отбора проб для труднодоступных ключевых групп населения с высоким риском [135, 136]. Однако динамика ВИЧ в БВСА регионе все еще недостаточно исследована, а доступность данных сильно варьирует в зависимости от конкретного государства.

Регион Ближнего Востока и Северной Африки (БВСА) характеризуется ростом числа новых случаев СПИДа, хотя этот регион по-прежнему

характеризуется низкой распространенностью ВИЧ по сравнению с остальным миром. Согласно данным объединённой программы Организации Объединённых Наций ВИЧ-инфекции/СПИДа (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS-UNAIDS (2018 г.)), число новых случаев ВИЧ-инфекции на Ближнем Востоке и в Северной Африке увеличилось на 12% по сравнению с 2010 г., а число смертей вследствие СПИДа - на 11% 1-10. Общая численность людей, живущих с ВИЧ, в регионе Ближнего Востока и Северной Африки на конец 2017 года составляет около 222 000, а средние данные по населению региона составляют 381 млн. человек. Достижение целей Программы ООН по ВИЧ / СПИДу (UNAIDS) 90–90–90, по-прежнему сталкивается с трудностями в европейских странах и Северной Америке, в регионе Ближнего Востока и Северной Африки ситуация является по многим показателям более критической. Только 50% людей, живущих с ВИЧ, на Ближнем Востоке и в Северной Африке на конец 2017 года знали о своем ВИЧ-статусе, и разрыв в достижении 90% из программы составил 87 100, антиретровирусная терапия (АРВТ) была предоставлена только 29% пациентов с ВИЧ, и вирусная супрессия была достигнута у 22% пролеченных пациентов. Эти данные отражают сложную ситуацию во всем регионе БВСА, при этом необходимо учитывать влияние стран с достаточно высокими показателями благосостояния внутри региона [57, 91, 92, 134, 143, 168, 207, 212].

Отношение общего числа людей, живущих с ВИЧ в регионе БВСА, на конец 2017 года по сравнению с уровнем заболеваемости ВИЧ на 1000 человек (согласно опубликованным данным UNAIDS) имеет следующий вид: Алжир - 14000 (0,03 на 1000), Бахрейн <500 (0,04 на 1000), Джибути - 9100 (0,61 на 1000), Египет - 16000 (0,02 на 1000), Исламская Республика Иран - 60000 (0,06 на 1000), Кувейт - 540 (0,05 на 1000), Ливан - 2200 (0,03 на 1000), Марокко - 20000 (0,03 на 1000), Сомали - 11000 (0,03 на 1000), Судан - 51000 (0,12 на 1000) и Тунис - 3000 (0,03 на 1000). Данные по другим странам региона БВСА недоступны по различным причинам, при этом ситуация в некоторых из этих стран может привести к взрыву ВИЧ в регионе БВСА в будущем, в особенности это актуально для территорий военных

конфликтов, ярким примером которых служит Сирийская Арабская Республика (САР) в регионе БВСА [122, 157, 159, 225, 226].

Степень разработанности темы исследования

Фармакоэкономические исследования ВИЧ-инфекции проводились такими учеными, как Schackman B.R., Levy A.R., Walensky R.P., Freedberg K.A. и другие.

Ягудина Р.И. с соавторами проводили фармакоэкономическое моделирование антиретровирусной терапии (АРВТ) и изучали методологические основы анализа «влияния на бюджет». Стоимость терапии ВИЧ-инфицированных изучали Мирошников А.Е., Ларин А.Б., Белоусов Ю.Б. и другие.

Ягудина Р.И. и Бабий В.В. смоделировали исходы применения антиретровирусных препаратов разработали и представлены Результаты доступности антиретровирусных препаратов и в работах.

Торопов С.Э. предложил «алгоритм анализа неэффективных затрат при резистентности к терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Автор приводит методику моделирования на основе «дерева решений» для оценки долгосрочного влияния выбора схемы терапии первой линии на бюджет системы здравоохранения» [48]. Результаты клинико-экономического анализа методами «стоимость-эффективность» и «стоимость-полезность», а также анализа тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в реальной клинической практике с фиксацией ошибок лечения приводит Мирошников А. Е.

В современных условиях активно развивается направление фармакоэкономики и эффективности лекарственных средств. В разработку данных направлений большой вклад внесен Белоусовым Ю. Б., Глембоцкой Г. Т., Гущиной Ю. Ш., Зыряновым С. К., Лоскутовой Е. Е., Мошковой Л. В., Петровым В. И., Яворской З. К. Е. М. Бирюкова разработала модель совершенствования лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам и программный комплекс, внедренный на базе «Центра СПИД».

Колбиным А. С., Мусатовым В. Б., Яковлевым А. А., Назаровой А. М. проведена клиникоэкономическая оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции. Авторы показали, что контролируемое прерывание АРВТ на стадии первичной ВИЧ-инфекции – это перспективный метод, позволяющий минимизировать прием антиретровирусных препаратов и избежать развития нежелательных побочных реакций без снижения качества жизни. Вопросы развития побочных эффектов и оптимизации высокоактивной антиретровирусной терапии исследовались такими учеными, как Захарова Н. Г., Минин П. В. и Степанова Е. В.

Вместе с тем, отсутствие в настоящее время проведенных комплексных эпидемиологических, фармакоэпидемиологических, фармакоэкономических и социологических исследований схем АРВТ в Сирийской Арабской Республике, которые бы позволили обосновать рациональность схем антиретровирусной терапии, а также их влияния на стоимость лечения пациентов ВИЧ свидетельствует об их актуальности.

Цель и задачи исследования

Цель работы - охарактеризовать структуру ВИЧ-инфицированных пациентов в Сирии и разработать рекомендации по оптимизации антиретровирусной терапии на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Сирии по основным эпидемиологическими признакам (многолетняя динамика, тенденции, распределение по возрасту и полу, ведущие пути и факторы передачи ВИЧ, летальность и т.д.), проанализировать данные сероэпидемиологических исследований и степень охвата популяции диагностикой.

2. Изучить структуру назначений АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов в Сирийской Арабской Республике, а также анализ частоты замены схем АРВТ и их причин.

3. Оценить клиническую эффективность используемых схем АРВТ с использованием динамики показателей CD4, CD8 клеток и их отношения.

4. Провести фармакоэкономический анализ (затраты-эффективность) используемых в Сирии схем АРВТ, а также оценку затрат, при изменении схем АРВТ.

5. Провести анализ качества жизни у людей, живущих с ВИЧ в САР в зависимости от схемы АРВТ.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые проведено комплексное эпидемиологическое, фармакоэпидемиологическое, фармакоэкономическое и социологическое исследование схем АРВТ в Сирийской Арабской Республике.

С использованием динамики показателей CD4, CD8 клеток и их отношения проведен анализ эффективности стартовой антиретровирусной терапии, а также частота и структура возникающих при ее применении побочных эффектов.

Определены основные причины, приводящие к модификации основных схем антиретровирусной терапии и оценена рациональность отмены или модификаций стартовой терапии.

На основе метода «затраты-эффективность» изучена экономическая эффективность используемых в Сирии схем антиретровирусной терапии, а также оценены затраты, при изменении схем АРВТ.

В ходе исследования получены следующие результаты:

- Эпидемиологические данные картины ВИЧ инфекции в Сирии;

- Параметры клинической эффективности режимов антиретровирусной терапии, применяемых в Сирии;
- Перечень наиболее значимых характеристик популяции, получающей АРВТ в Сирии;
- Параметры фармакоэкономической эффективности используемых в Сирии режимов АРВТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость исследования состоит в изучении влияния модификаций схем антиретровирусной терапии при развитии побочных эффектов на увеличение затрат. Разработаны предложения по оптимизации антиретровирусной терапии. Настоящее исследование может использоваться для улучшения качества фармацевтической помощи ВИЧ-инфицированным жителям Сирийской Арабской Республики.

Методология и методы исследования

Исследование включало использование эпидемиологического метода с применением математической статистики. На первом этапе анализировались динамические изменения заболеваемости ВИЧ-инфекцией с использованием количественных и качественных статистических показателей. Исследование проводилось в формате ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа.

На втором этапе был предложен алгоритм действий, включавший характеристику социо-демографического профиля пациентов, частоту изменений в схемах лечения, оценку безопасности терапии и другие параметры. Фармакоэпидемиологические исследования предполагали оценку безопасности проводимой терапии.

На третьем этапе проводилась оценка частоты возникновения побочных эффектов антиретровирусных препаратов, степени их выраженности с использованием специальных шкал токсичности. Анализировались причины замены препаратов и их влияние на результаты лечения.

На четвертом этапе была применена методика оценки стоимости назначенных препаратов, анализ затрат при изменении схем лечения, а также выявление стоимости применяемых схем лечения.

На пятом этапе проводилась оценка качества жизни пациентов с помощью опросника «Health Status Survey» (SF-36), который оценивал различные аспекты здоровья и благополучия пациентов. Результаты анализировались с учетом демографических и клинических данных.

Исследование включало также статистический анализ данных с использованием программы Statistica для расчета ряда параметров, включая среднее значение, медиану, стандартное отклонение и др.

Таким образом, в исследовании была использована многоэтапная комплексная методология, включавшая следующие подходы:

Эпидемиологический анализ:

- Анализ динамических изменений заболеваемости;
- Применение описательно-оценочных и аналитических приемов эпидемиологического метода исследования;
- Оценка комплекса количественных и качественных статистических показателей, характеризующих эпидемический процесс ВИЧ-инфекции (заболеваемость, распространенность, смертность, летальность, структура путей инфицирования и др.);
- Проведение ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа;
- Изучение медицинской документации пациентов, включая социодемографические, клинические и лабораторные данные, а также информацию о предполагаемом пути заражения ВИЧ.

Оценка схем антиретровирусной терапии (АРВТ):

- Характеристика социодемографического профиля и клинических показателей пациентов на момент начала лечения;
- Определение частоты внесения изменений в назначенные схемы АРВТ;
- Выявление причин, послуживших основанием для замены схем АРВТ;
- Расчет длительности применения пациентами последовательно назначаемых схем АРВТ;
- Оценка безопасности проводимой АРВТ-терапии.

Фармакоэпидемиологический анализ:

- Определение частоты назначения антиретровирусных препаратов и их комбинаций;
- Расчет частоты возникновения побочных эффектов антиретровирусных препаратов;
- Анализ корреляции между применением препаратов и возникновением нежелательных реакций;
- Использование шкалы степеней токсичности DAIDS и рекомендаций международных организаций для оценки выраженности побочных эффектов.

Фармакоэкономическая оценка:

- Оценка стоимости назначенных антиретровирусных препаратов;
- Анализ стоимости применяемых схем АРВТ;
- Расчет затрат, возникающих при изменении схем АРВТ с учетом причины замены;
- Выявление стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в исследуемой группе.

Оценка качества жизни:

- Использование опросника «Health Status Survey» (SF-36);

Статистический анализ:

- Расчет средних арифметических значений, медиан, стандартных отклонений количественных показателей в пакете Statistica.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты исследования внедрены в учебную и практическую работу кафедры общей и клинической фармакологии, кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ФГАОУ ВО «РУДН»).

Положения, выносимые на защиту

1. Доминирующим путем заражения ВИЧ в Сирии является передача при сексуальном контакте (62,8% - гетеросексуальные контакты и 10,5% - гомосексуальные контакты).

2. Динамика показателя летальности среди ВИЧ-инфицированных лиц свидетельствует о тенденции снижения: в 2018 году умерли 5,3% людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 2020 году – 1,2%, т.е. в 4,4 раза, что связано с расширением охвата антиретровирусной терапии и с ожидаемым увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных лиц.

3. В половине случаев в Сирийской Арабской Республике в 2018 г. применялась фиксированная комбинация тенофовира, эмтрицитабина и эвафиренза (tenofovir+emtricitabine+ efavirenz (TDF+FTC+EFV)) у 50,32% (n=155); азидотимидина, 3-тиацидина (ламивудина) и невирапина (azidothymidine + 2',3'-DIDEOXY-3'-THIACYTIDINE + NEVIRAPINE (AZT+3TC+NVP)) – у 30,84% (n=95); ставудина, абакавира, ламивудина (stavudine+abacavir+lamivudine (D4T+ABC+3TC)) – у 7,47% (n=23); тенофовира, эмтрицитабина и лопинавира (tenofovir+emtricitabine+lopinavir (TDF+FTC_LPV/r)) – у 5,19% (n=16); азидотимидина, ламивудина и лопинавира (azidothymidine + 2',3'-DIDEOXY-3'-THIACYTIDINE + lopinavir (AZT+3TC+LPV/r)) – у 3,25% (n=10); ламивудина

(детский), абакавира и лопинавира (lamivudine child+abacavir+lopinavir (3TC child+ABC+LPV/r)) – у 1,95% (n=6); лопинавира, абакавира и ламивудина (lopinavir+abacavir+lamivudine (LPV/ r+ABC+3TC)) – у 0,97% у 1 пациента (n=1).

4. Использование четырех основных схем АРТ - Viraday (TDF-FTC-EFV) в 31,8%, Duovir-N (AZT+3TC+NVP) в 50,5%, Truvada + Kaletra (TDF+FTC+LPV/r) в 12,7%, и Duovir + Kaletra (AZT+3TC+LPV/r) в 5,0 % - демонстрирует оптимальные результаты именно для Viraday, особенно с учетом среднего соотношения CD4/8 (0,74 + 0,57).

5. Выявлена высокая частота замены схем – в 78,25% случаев, наиболее частой причиной замены являлись нежелательные побочные реакции – 48,55%. Всего было произведено 159 замен препаратов. Чаще всего требовали замены препараты первой линии, 81 препарат относился к группе НИОТ - 50,94%, 47 препаратов - ингибиторы протеазы (29,56%) и 31 препарат ННИОТ (19,50%).

6. Средняя стоимость первой назначенной схемы АРВТ на основе 2НИОТ + ИП в 2 раза выше средней стоимости схем на основе 2НИОТ + ННИОТ. Установлено, что при замене первоначально назначенной схемы антиретровирусной терапии затраты на лекарственное обеспечение пациентов увеличивались (на 10017,4 руб./месяц в среднем на 1 пациента, менявшего схему).

7. Показатели качества жизни пациентов с ВИЧ зависят от схемы АРВТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, в том числе следующим направлениям исследований согласно пунктам 18. (Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний); 19. (Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости

болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении)) и другие виды исследований. 20. (Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Степень достоверности и апробация результатов

Структура представленной диссертации, объем выполненных результатов, использованные методы исследования полностью соответствуют целям и задачам работы. Результаты исследования получены на реальных проверенных данных и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации. Результаты исследования и научные положения, сформулированные в работе основаны на достоверной статистической обработке. Выводы построены строго на результатах представленного исследования.

Апробация работы состоялась 21.12.2022 г. на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном участии автора на этапе разработке дизайна исследования, в формировании базы данных (создание компьютерной базы данных по пациентам для дальнейшего статистического анализа), выполнении практической части фармакоэкономического исследования, изучении и интерпретации полученных результатов, написании текста диссертации, в подготовке основных научных публикаций по выполненной работе. Вклад автора является весомым и значимым на всех этапах исследования от

обозначения цели и постановки задач до практической реализации исследования, изучения результатов и предложенных практических рекомендаций. Автор лично участвовал в апробации диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе: 4 научные статьи в журналах, входящих в международные базы данных Scopus-2 и Web of Science-2; 1 научная статья в журнале, входящем в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья – в иных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, изложенных на 142 страницах машинописного текста; содержит 31 таблицу и 10 рисунков. Список литературы включает 226 литературных источников, из которых 170 на иностранном языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Согласно данным статистики ЮНЭЙДС за 2018, общемировое число людей, живущих, с ВИЧ (ЛЖВ) составило 37900000 человек: 36200000 взрослых, 1700000 детей (в возрасте до 15 лет). Лечение в пределах антиретровирусной терапии получали 23300000 человек. Число новых случаев заражения ВИЧ составило 1700000. Число людей, умерших от сопутствующих СПИДу болезней, составило 770 тыс. человек. С начала эпидемии ВИЧ заразились 74900000 человек. В 2018 около 8100000 людей не знали о том, что они живут с ВИЧ. В 2018 доступ к антиретровирусной терапии имели 23,3 млн ЛЖВ, по сравнению с 7700000 в 2010 г. [3, 11, 118, 124].

В 2018 году количество новых случаев заражения ВИЧ снизилось до 1700000 по сравнению с 2900000 в 1996 г., а показатель новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди взрослых, по оценкам, снизился на 16,0% с 2010, с 2,1 млн до 1700000. На ключевые группы риска и их сексуальных партнеров приходится 54,0% новых случаев заражения ВИЧ по всему миру. Риск заражения ВИЧ в 22 раза выше среди мужчин, имеющих половые связи с мужчинами; в 22 раза выше среди потребителей инъекционных наркотиков; в 21 раз выше среди лиц, которые работают в секс-индустрии; в 12 раз выше среди трансгендерных лиц [42, 171].

Основной причиной летальности среди ЛЖВ, является туберкулез, на него приходится около одной трети случаев смерти, связанных со СПИДом [61, 200, 211]. В 2017 примерно 10 млн человек заболели туберкулезом, примерно 9,0% из них жили с ВИЧ. По оценочным данным, 49,0% ЛЖВ и туберкулезом не знают о коинфекции и поэтому не получают лечения [11].

ЮНЭЙДС представлены каскадные цели для преодоления эпидемии ВИЧ. Согласно которых, в 2020 90,0% всех ЛЖВ должны знать о своем статусе; 90% всех ЛЖВ должны постоянно принимать АРВТ; у 90,0% людей, принимающих АРВТ должно наблюдаться уменьшение вирусной нагрузки [147].

В 2017 в США ВИЧ впервые выявили у 38739 человек. Согласно статистическим данным 2015 г., официально зарегистрировано в США 1122900 ЛЖВ (подростки и взрослые). В указанном государстве среди количества всех ЛЖВ 63,0% получили АРВТ, а в 51,0% отмечали уменьшение вирусной нагрузки [92]. В течение 2017 в 30 государствах ЕС и Европейской экономической зоны (всего входит 31 страна) было выявлено 25353 случая заражения ВИЧ (6,2 на 100 тыс. нас.). Более других новых случаев заражения ВИЧ выявлено в Эстонии и Латвии (соответственно 16,6 и 18,8 на 100 тыс. нас.), а в Словении и Словакии определены самые низкие показатели (соответственно, 1,9 и 1,3 на 100 тыс. нас.) [136].

Удовлетворительной была ситуация в 2017 с распространением ВИЧ в Соединенном Королевстве: диагностировано 4363 случаев ВИЧ инфицирования, а количество ЛЖВ составляло 101600 человек. Подтверждение ВИЧ / СПИД в Великобритании в 2017 было в 92,0% ЛЖВ, из них АРВТ постоянно употребляли 98,0%, а у 97,0% лиц вирусная нагрузка уменьшена [120].

Регион Ближнего Востока и Северной Африки (БВСА) характеризуется ростом числа новых случаев СПИДа, однако, в регионе БВСА следует отметить низкую распространенность ВИЧ по сравнению с другими странами. Согласно данным UNAIDS (2018 г.), число новых случаев ВИЧ-инфекции на Ближнем Востоке и в Северной Африке увеличилось на 12% по сравнению с 2010 г., а число смертей вследствие СПИДа - на 11% [62, 73, 121, 210, 215]. Общая численность людей, живущих с ВИЧ, в регионе Ближнего Востока и Северной Африки на конец 2017 года составляла около 222 тыс., а средние данные по населению региона составляют 381 млн. человек [151, 165, 224].

Наиболее типичной чертой в странах БВСА является рост эпидемии ВИЧ среди лиц потребляющих инъекционные наркотики (ПИН), мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), и, в меньшей степени, женщин, работающих в сфере оказания секс-услуг (ЖСУ) [77, 189, 208, 209]. В нескольких странах БВСА, включая Афганистан, Египет, Марокко и Пакистан появляются

концентрированные эпидемии ВИЧ среди ПИН. Показатель распространенности ВИЧ среди ПИН неуклонно возрастал в ходе повторных раундов эпиднадзора в Пакистане с 10,8% в 2005 году до 37,8% в 2011–2012 годах [97, 167, 170-174], и в Египте с 0,6% в 2006 году до 6,7% в 2010 году [85, 86, 144].

Иран в настоящий момент является страной, где эпидемия среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, отмечена на национальном уровне и в настоящее время составляет около 15% [123, 128, 145]. Во время первого IBSS, проведенного в Ливии в 2010–2011 гг., в Триполи был зарегистрирован самый высокий уровень распространенности ВИЧ среди ПИН в БВСА регионе - 87,2% [114, 169]. Хотя эпидемия среди ПИН в Ливии была задокументирована лишь недавно, она, по-видимому, началась в конце 1990-х годов [79-81, 167, 169].

В нескольких странах БВСА региона с недостаточными данными эпидемиологического надзора, таких как Бахрейн и Саудовская Аравия, растущий вклад употребления инъекционных наркотиков в общее число зарегистрированных случаев свидетельствует о значительной передаче ВИЧ среди ПИН [137]. В некоторых странах, включая Иорданию, Ливан, Палестину и Сирию, отмечается невысокая передача ВИЧ среди ПИН, согласно данным эпидемиологического надзора и уведомлений о случаях заболевания [167].

Аналогичная картина новых эпидемий ВИЧ наблюдается среди MSM-[63]. После нескольких лет ограниченной передачи показатель распространенности ВИЧ среди MSM заметно увеличился к 2003 году [154]. Хотя распространенность ВИЧ остается на достаточно низком или промежуточном уровне (как правило, ниже 10%), новые концентрированные эпидемии среди MSM были недавно зарегистрированы в нескольких странах, включая Египет, Марокко, Пакистан, Судан, Тунис и Йемен [67, 113]. Распространенность ВИЧ среди трансгендерных лиц в Пакистане неуклонно прогрессирует с 0,8 до 7,2% в период с 2005 по 2011–2012 гг. [131-133]. Аналогичным образом, в Тунисе распространенность ВИЧ среди MSM увеличилась с 4,9% в 2009 году до 13,0% в 2011 году [156]. Отчеты о случаях заболевания также указывают на то, что относительный вклад MSM в передачу

ВИЧ увеличивается в ряде стран, таких как Египет, Иордания, Ливан, Оман и Сирия [167].

Для ЖСУ в странах региона БВСА значительной распространенности ВИЧ, в целом, не было задокументировано. Самая высокая распространенность данного показателя отмечалась в Джибути - до 20,0% в обследованиях на базе учреждений в 2007–2009 гг. Концентрированные эпидемии ВИЧ среди ЖСУ обнаруживаются, по крайней мере, в некоторых частях Ливии, Марокко, Сомали и Судана. В Восточном Судане было обнаружено, что 5,0% и 7,8% ЖСУ в двух городах инфицированы ВИЧ [112, 146, 150, 204, 214]; а в Триполи, Ливия, заражены 15,7% [112, 167].

В целом, в регионе нельзя отметить быстрого роста эпидемии ВИЧ-инфекции среди ЖСУ, и в некоторых странах эпидемия среди данного контингента, по-видимому, стабильна при относительно низкой распространенности. В Марокко, в виде исключения, можно выделить вспышку эпидемии в Агадире [150, 204, 206], но, в целом, показатели заболеваемости ВИЧ не превышают уровень в 2%, который в течение более десяти лет сохраняется на данной территории [167, 204].

Несмотря на общую относительно низкую распространенность ВИЧ среди ЖСУ в регионе, коммерческие гетеросексуальные услуги, по-видимому, являются основной движущей силой заболеваемости ВИЧ, по крайней мере, в нескольких странах, что, вероятно, связано с большим размером этих сетей по сравнению с численностью ПИН и MSM. Модельный анализ способов передачи ВИЧ в Марокко обнаружил, что, коммерческие гетеросексуальные услуги обуславливали примерно половину заболеваемости ВИЧ, несмотря на довольно низкую распространенность ВИЧ среди ЖСУ (около 2%) [167, 204].

В некоторых странах неясно, какая наблюдаемая распространенность ВИЧ среди ЖСУ действительно отражает заражение в результате гетеросексуального контакта по сравнению с результатом употребления инъекционных наркотиков. Эта ситуация особенно характерна для стран с большими эпидемиями среди ПИН.

В Иране около 15% ЖСУ сообщили об употреблении инъекционных наркотиков [126], и они были в три раза чаще инфицированы ВИЧ по сравнению с ЖСУ, которые никогда не употребляли инъекционные наркотики [126]. Вполне вероятно, что большинство случаев заражения ВИЧ среди ЖСУ в Иране может быть вызвано инъекцией наркотиков, а не передачей их половым путем [142, 167].

Для значительной части стран региона БВСА последние данные подтверждают очень низкую распространенность ВИЧ среди ЖСУ, что особенно характерно для Афганистана, Египта, Иордании, Ливана, Пакистана, Туниса и Йемена [63, 127, 167].

В разных странах региона наблюдается большая неоднородность в отношении того, какие ключевые группы населения пропорционально затронуты эпидемией, относительно других [63]. Большинство случаев передачи ВИЧ в Иране и Пакистане, по-видимому, обусловлены крупными эпидемиями ВИЧ-инфекции среди ПИН в этих странах. Данная ситуация, однако, не типична для Ливана и Туниса, где передача ВИЧ среди MSM, по-видимому, является доминирующей. Аналогичным образом, существенная распространенность ВИЧ обнаруживается среди ЖСУ в Джибути и, возможно, в Сомали, что в целом не характерно для других стран БВСА [167].

Крупные эпидемии ВИЧ обнаруживаются среди ПИН в трех соседних странах - Иране, Пакистане и Афганистане. Сходство вирусных подтипов между этими странами предполагает циркуляцию вируса через национальные границы по маршрутам торговли наркотиками в этой части региона БВСА [59, 103, 140]. Эпидемия, которая началась в Иране, возможно, переместилась оттуда в Пакистан и Афганистан. Считается, что ВИЧ мог попасть в популяцию ПИН в Афганистане после возвращения афганских беженцев из Ирана [59, 125, 139, 167]. Эпидемия в Ливане, по-видимому, в значительной степени ограничивается MSM; а в Афганистане и Иране - ПИН [164]. Такая ситуация может быть связана с относительно недавним характером эпидемий в этих странах, где ВИЧ-инфекция

еще не была преодолена и распространена среди других ключевых групп населения [167].

В других странах, однако, эпидемия уже затронула более чем одну ключевую группу населения, причем, начинаясь в одной ключевой группе населения, она переходит в другие, через пересекающееся рискованное поведение. Такая ситуация наблюдается в Пакистане и Египте. В Пакистане эпидемия ВИЧ среди мужчин-работников секс-бизнеса и трансгендерных лиц отражала проявление эпидемии среди ПИН [130-133, 167, 188]. Поведенческие данные подтвердили совпадение рискованного поведения со значительной долей мужчин-работников секс-бизнеса и транссексуалов, которые сами являются ПИН или имеют сексуальных партнеров из популяции ПИН [130, 167]. Данные молекулярной эпидемиологии также связывают подтип вируса ВИЧ среди ПИН в Пакистане с таковым среди MSM, что позволяет предположить, что эпидемия среди MSM могла быть вызвана эпидемией среди ПИН [188]. Сходная картина, противоположной направленности наблюдалась в Египте, где зарождающаяся эпидемия ВИЧ среди ПИН, по-видимому, была обусловлена эпидемией, возникшей раньше среди MSM [167]. Эта гипотеза подтверждается поведенческими данными, которые указывают на значительное совпадение рискованного поведения между MSM и ПИН в Египте.

Последние данные свидетельствуют о географической неоднородности внутри стран в передаче ВИЧ. В некоторых случаях эпидемия затрагивает ключевую группу населения только в одном населенном пункте, а в других случаях различные географические регионы страдают от эпидемий в ключевых группах населения. Марокко являет собой пример того, что эпидемия среди популяции ПИН локализована в Северном Марокко, особенно в Надоре, с высокой распространенностью ВИЧ - 25,1% [150, 167, 206]. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют об ограниченном бремени ВИЧ-инфекции среди ПИН в остальной части страны. Тем не менее, передача ВИЧ половым путем сосредоточена на юге страны, особенно в Агадире, где ВИЧ распространен среди

ЖСУ и МСМ. Установлено, что распространенность ВИЧ в Агадире составляет 5,1% среди ЖСУ [138] и 5,6% среди МСМ [150, 167].

Судан является еще одним примером географического неравенства в распространенности ВИЧ среди ЖСУ. В широкомасштабном национальном опросе, проведенном в 2011 году, в Восточном Судане были обнаружены концентрированные эпидемии ВИЧ среди ЖСУ (распространенность ВИЧ 5,0–7,7%), тогда как в других зонах было обнаружено ограниченное бремя инфекции (распространенность ВИЧ 0,0–1,5%) [5, 146]. Неоднородность передачи наблюдается в других странах БВСА, но не всегда может отражать истинную гетерогенность, а также полный национальный эпидемиологический надзор (эпиднадзор) за ВИЧ. Пространственная неоднородность передачи ВИЧ может объясняться недавним характером эпидемий в странах БВСА [167]. ВИЧ-инфекция, которая затрагивает одну ключевую группу населения в определенном месте, зачастую не достигает той же основной группы населения в других частях страны.

Выявление скрытых эпидемий ВИЧ среди ключевых групп населения остается давней проблемой для исследований и программ по ВИЧ в регионе БВСА. На основании недавней оценки, только четыре из 23 стран БВСА квалифицировались как имеющие функционирующие системы эпиднадзора, способные отслеживать возникающие эпидемии ВИЧ [71]. Предыдущий опыт в регионе показал, что существуют скрытые эпидемии ВИЧ, которые обнаруживаются только после проведения исследования (IBBSS), иногда слишком поздно, так как распространенность ВИЧ достигает высоких и даже тревожных уровней. Первое исследование IBBSS в Ливии было проведено в 2010–2011 гг., выявив серьезную эпидемию среди ПИН, распространенность которой составила 87,2%, что является одним из самых высоких показателей в мире [169, 197]. Распространенность среди ПИН в Надоре, Марокко, также была впервые обнаружена в 2008 году в IBBSS и составляла около 25,1% [146, 150, 204]. Аналогично, первые исследования IBBSS, проведенные среди МСМ в Египте и

Тунисе, выявили уже концентрированные эпидемии с распространенностью, превышающей 5% [109, 110]. Эти открытия до тех пор скрытых эпидемий вызвали беспокойство у властей, спустя годы, когда важность сосредоточения внимания на профилактике ВИЧ среди ключевых групп населения не была признана [167].

В нескольких странах БВСА, включая Алжир, Бахрейн, Ирак, Кувейт, Оман, Катар, Саудовскую Аравию, Сирию и Объединенные Арабские Эмираты, данные о заражении ВИЧ представлены недостаточно. Статус эпидемии остается в значительной степени неясным, что не исключает возможности скрытых эпидемий [167].

Для региона БВСА в целом характерно отсутствие адекватной оценки бремени ВИЧ-инфекции. Оценка в регионе, как правило, производится национальными органами, работающими с Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ / СПИДу (ЮНЭЙДС), путем применения устоявшихся математических моделей, используемых в других регионах. Однако характер и объем данных в регионе БВСА не способен продемонстрировать репрезентативный результат применения этих моделей [167].

Неполный ввод данных приводит к сомнительным оценкам заболеваемости. Качество оценки бремени болезней может быть улучшено путем дальнейшего сбора первичных данных среди ключевых групп населения, включая оценки IBBSS и групп риска [205]. Специально разработанные математические модели могут быть подходящими для некоторых стран, учитывая характер имеющихся данных. Хотя в целом для региона БВСА характерна недостаточность данных для обоснования конкретных оценок по моделям ЮНЭЙДС, при этом существуют доступные источники данных, которые обычно не используются при оценке. Примеры включают базы данных по тестированию на ВИЧ и уведомления о случаях заболевания [167].

Недавний прогресс в исследованиях проблематики ВИЧ в регионе БВСА повлек за собой более широкую доступность различных типов источников данных с использованием различных линий фактических данных и методологий

исследования. Более широкий доступ к данным поставил перед заинтересованными сторонами в области ВИЧ новую задачу: согласование явно противоречивых данных. Например, в Тунисе уведомления о случаях заболевания сообщают, что в 2011 году в 87% случаев ВИЧ, заражение произошло при гетеросексуальном сексе, с небольшим вкладом MSM [84, 144]. Исследования IBBSS, однако, выявили ограниченную распространенность ВИЧ среди ЖСУ (0,0–1,2%), но высокую распространенность, до 16,0%, среди MSM [62, 167].

Неясно, почему большая распространенность ВИЧ среди MSM не выражается в большей доле уведомлений о данных случаях [167]. Также остается неясным, как были получены данные о гетеросексуальных случаях, если не выявлено существенное ядро передачи ВИЧ среди коммерческих гетеросексуальных сексуальных сетей. Это очевидное противоречие было также усугублено результатами исследования по моделированию в Тунисе, которое связало большую часть заболеваемости ВИЧ с MSM. Аналогичным образом, данные о случаях заболевания свидетельствуют о наличии значительной передачи ВИЧ среди MSM в Иордании и Ливане; этот факт подтверждается неофициальными данными, представленными заинтересованными сторонами в этих странах. Тем не менее, в обеих странах недавние исследования IBBSS показали ограниченную распространенность ВИЧ среди MSM [62].

Некоторые из этих противоречий могут быть объяснены ограничениями в доступных данных. О некоторых формах путей передачи может не сообщаться в уведомлениях, например, связанных с MSM. В некоторых исследованиях IBBSS, возможно, была выбрана только «видимая» часть ключевой группы населения, и, она не проникла глубоко в саму группу. Таким образом, их результаты не могут быть репрезентативными для более широкой популяции ключевых групп населения. Хотя ограничения в имеющихся данных могут частично объяснить некоторые из этих противоречий, мы полагаем, исходя из совокупности имеющихся данных, что многие из этих противоречий являются парадоксами,

отражающими неполное понимание динамики ВИЧ в некоторых странах региона БВСА [167].

Например, оценки численности ключевых групп населения далеко не адекватны, и их масштабы могут объяснить некоторые из этих противоречий. Существует также поток ВИЧ-инфекции через национальные границы при миграции, и понимание этого процесса может помочь объяснить некоторые противоречия [167].

Сирийская Арабская Республика (САР) занимает большую территорию и 8-е место среди других стран региона БВСА по численности населения, более 18,5 млн. человек. Военные события разрушили все сферы гражданской жизни, что привело к кризису здравоохранения. В 2011 году Сирийская Арабская Республика была одной из шести стран в регионе БВСА, которые представили данные о количестве CD4 клеток у вновь диагностированных пациентов с ВИЧ на момент постановки диагноза ВИЧ (период три месяца), хотя число этих случаев было крайне низким, 6% [72, 75, 76].

Учитывая развитие ситуации с ВИЧ и СПИДом с 2014 года, для государственной системы здравоохранения существует сложная проблема, которая может привести к быстрому росту новых случаев заражения ВИЧ и увеличению смертности среди пациентов со СПИДом. Предпринятые попытки оценить проблему ВИЧ и СПИД в Сирийской Арабской Республике показывают усилия сирийской системы здравоохранения по управлению этой категорией пациентов даже под давлением войны. В настоящее время представляется актуальным исследовать структуру популяции ВИЧ-положительных пациентов в Сирии, оценить эффективность используемых схем АРТ, определить уровень диагностики и его соответствие мировым стандартам и выработать рекомендации по оптимизации ведения данной категории пациентов в условиях современного здравоохранения Сирии [71, 74].

Достоверная статистика по динамике заболеваемости ВИЧ доступна за период 1987-2011 гг. В конце 2011 года общее количество зарегистрированных

случаев ВИЧ (мониторинг начался в 1987 году) составило 762 (441 (58%) - сирийцы и 321 (42%) - иностранцы). Погибло 433 человека, общая численность людей, живущих с ВИЧ, на конец 2011 года составляла 329. Следующие данные имеются за 2017 год - 477 человек, живущих с ВИЧ, и 42 новых случая заражения ВИЧ (Министерство здравоохранения, Дамаск, Сирия).

1.1. Экономическое значение ВИЧ-инфекции

«Вирус иммунодефицита человека является одной из глобальных проблем системы здравоохранения» [117]. «Распространение ВИЧ-инфекции и рост числа больных СПИДом представляют серьезную угрозу национальной безопасности, социальной и экономической стабильности стран. Эпидемия ВИЧ/СПИДа, поражая в основном молодых людей, наносит несоизмеримо больший ущерб обществу, чем любое другое заболевание инфекционного происхождения» [3]. Вирус иммунодефицита человека является одним из факторов ухудшающих демографические показатели, способствуя снижению численности населения и общей продолжительности жизни [3, 4, 20, 50]. «Для экономической сферы жизни общества ВИЧ представляет собой угрозу потери трудоспособных и высококвалифицированных кадров на предприятиях» [5].

Относительно влияния ВИЧ / СПИД на сферу здравоохранения следует отметить, что во многих серьезно пострадавших от ВИЧ / СПИДа странах отставание в развитие сферы здравоохранения наблюдалось еще до возникновения эпидемии. Эпидемия ВИЧ/СПИДа создала множество дополнительных проблем в этой сфере, так как ее следствием стало резкое увеличение расходов на медицинское обслуживание и исчерпание возможностей систем медицинского страхования. При ВИЧ-инфекции, как и при других хронических заболеваниях у пациентов наблюдается так называемый «механизм замкнутого круга», при котором изменения в соматической сфере вызывают психопатологические реакции, приводящие к новым соматическим расстройствам [141, 162, 184]. Растут

расходы на лечение как самого СПИДа, так и условнопатогенных заболеваний, характерных для лиц, иммунная система которых ослаблена ВИЧ / СПИД. Выделение ресурсов на лечение ВИЧ / СПИД означает сокращение финансирования на цели решения других задач в сфере здравоохранения.

Поскольку в результате эпидемии СПИДа правительства стали испытывать все больше трудности с обеспечением медицинского обслуживания в рамках государственного сектора, все большую долю расходов в этой области вынужден брать на себя частный сектор, домохозяйства и каждый отдельный человек [70].

Объем финансирования программ борьбы со СПИДом в 2018 году снизился во всех сегментах: внутренние ресурсы (снижение на 2,0%), ГФ (на 20,0%, что объясняется отклонениями в трехлетнем цикле выдачи субсидий), другие многосторонние каналы (на 2,0%), двусторонние программы правительства США (на 3,0%), двусторонние программы других стран-спонсоров (на 17,0%), благотворительные организации (на 18,0%) и другие международные источники (на 4,0%). Страны с низким и средним уровнем дохода все в большей степени финансируют борьбу со СПИДом своими силами [188].

В период с 2010 по 2018 год инвестиции стран с низким и средним уровнем дохода в борьбу с ВИЧ из собственных ресурсов выросли на 50,0%, в то время как иностранные инвестиции повысились всего на 4,0% [155]. Внутреннее финансирование в странах с низким и средним уровнем дохода в 2018 году составило 56,0% совокупных финансовых ресурсов, хотя этот показатель значительно отличается по регионам. В Восточной и Южной Африке, регионе с высокой степенью распространения ВИЧ, 59,0% ресурсов на борьбу с эпидемией в 2018 году поступили от спонсоров; если исключить из рассмотрения ЮАР, этот показатель возрастает до 80,0%. С 2010 до 2018 года все крупнейшие спонсоры, кроме США, снизили свой вклад в борьбу со СПИДом по прямым двусторонним договорам с другими странами [3].

С учетом некоторых предположений обнаружено, что по сравнению с действующим уровнем помощи, расширение самотестирования ВИЧ будет связано

с 20-летней чистой экономией 75 млн. долларов США и определенной экономией (7 DALY (Disability-adjusted life-years)). Поскольку самостоятельное тестирование экономит деньги и улучшает результаты, это доминирующая стратегия экономии средств, и ее следует принимать независимо от того, насколько мало ресурсов для тестирования на ВИЧ [115, 159, 130].

С повышением уровня финансирования преодоления ВИЧ-инфекции и увеличением количества людей, живущих с ВИЧ, благодаря распространению АРТ, политики сталкиваются со все более жесткими бюджетами для управления текущей эпидемией ВИЧ-инфекции. Анализы экономической эффективности и моделирования должны помочь определить, какие меры против ВИЧ-инфекции могут быть лучшими.

Математическое моделирование стало ценным инструментом для анализа динамики инфекционных заболеваний и для поддержки разработки стратегий. Основная конвергенция заключается в динамике инфекционных заболеваний, анализе закономерностей передачи инфекции в различных популяциях и методах оценки эффективности стратегий борьбы с заболеваниями [56, 148, 163].

Заболеваемость остается чрезвычайно высокой среди определенных групп населения и в странах считают профилактику ключевой мерой для контроля над распространением ВИЧ. Должны быть подробно рассмотрены концепции моделирования и методологии экономической эффективности и изучены результаты анализов экономической эффективности АРТ. Как указано в Национальной стратегии по ВИЧ / СПИДу США, успешное лечение ВИЧ-инфекции приводит к снижению вирусной нагрузки в обществе, способствуя меньшей заболеваемости и распространенности ВИЧ [41, 216].

Управление «случаями ВИЧ» является важным инструментом в реализации стратегии, а также имеет решающее значение для текущих усилий по «Прекращению СПИДа», которые предусматривают расширенное тестирование, привлечение ухода и соблюдения АРТ для контроля и предупреждения ВИЧ-инфекции [101, 217].

Понятие эффективности сектора здравоохранения и связанные с этим вопросы, такие как экономическая эффективность и соотношение цены и качества - являются одними из наиболее обсуждаемых аспектов эффективности здравоохранения. Эти концепции имеют цель определить, насколько вклады в систему здравоохранения в форме расходов и других ресурсов используются для обеспечения определенных целей системы здравоохранения. Большинство специалистов согласны с тем, что достижение эффективности в сфере здравоохранения должно быть главной целью политиков и менеджеров [118].

Большинство опубликованных исследований показывают экономическую эффективность, однако, не все вмешательства доступны любому государству в равной степени. Исследования комбинированных стратегий и методологий, учитывающих готовность к оплате и влиянию на бюджет должны быть продолжены [104-107]. Расширенное тестирование на ВИЧ может быть более рентабельным у больных как следствие сокращения времени, более высокого уровня приема пациентов, и меньших расходов на диагностические тесты [35]. Поскольку стоимость новой диагностики ВИЧ уменьшается при повышении уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией, стоит расширить тестирование на ВИЧ в зонах с высоким уровнем распространенности [183, 191].

Уровень ВИЧ сильно варьируется в зависимости от пола, возраста и рискованного поведения. Наличие у врача объективной и актуальной информации о индивидуально-личностных характеристиках пациента является важным компонентом в оказании медицинской помощи ЛЖВ [8].

Доказано, что, в отличие от других инфекций, ВИЧ / СПИД имеет сложный эпидемический процесс, значительная часть которого скрыта в течение длительного времени [12]. ВИЧ-инфекция не воспринимается как сугубо медицинская проблема, ей придан статус социально значимой болезни, распространенность которой зависит в основном от социально-экономического состояния государств и территорий [89, 90]. Опасность ВИЧ для общества заключается в инфицировании преимущественно людей трудоспособного и

репродуктивного возраста, что существенно ограничивает их производительность, ухудшает демографические индикаторы стран.

С экономической точки зрения внедрение АРВТ предполагало увеличение общих затрат на лечение, что связано с увеличением продолжительности жизни у пациентов. Стоимость лечения пациента в течение периода его жизни заметно возрастает. Однако, в отличие от других заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, психические заболевания или болезнь Альцгеймера, проводилось небольшое число исследований стоимости ВИЧ. Таким образом, по-прежнему существуют вопросы в отношении ежегодных затрат на лечение пациентов и неоднородности этих затрат между различными странами, а также их влияния на бюджет здравоохранения. Кроме того, также представляет интерес элемент распределения общих затрат на здравоохранение и затрат на пациента в зависимости от стадии заболевания и уровня защиты (лимфоцитов) пациентов [153].

Тем не менее, важно также подчеркнуть, что новые методы лечения привели к соответствующим изменениям на рынке труда среди лиц с диагнозом ВИЧ. В работе Oliva J. и др. [172] сравнивались исследования, проведенные в странах с высоким уровнем дохода в 90-е годы, с исследованиями, в которых использование АРВТ было расширено, существовали значительные различия в отношении воздействия на рынок труда. Точнее, исследования, проведенные в 80-х и начале 90-х годов в странах с высоким уровнем дохода, показали, что диагноз ВИЧ сильно повлиял на трудоустройство [150, 157, 187, 195, 201, 213]. Терапевтический прогресс, достигнутый с середины 90-х годов, существенно изменил эту тенденцию, улучшив состояние занятости ВИЧ-положительных лиц [69, 95, 179, 192, 222, 223].

В последние годы, по-прежнему отмечается серьезное экономическое воздействие и социальные издержки, связанные с данной группой населения. Накопленные случаи ВИЧ / СПИДа, негативные последствия для здоровья и

высокая стоимость лечения указывают на то, что данная проблема является приоритетной для всех правительств в разных странах [158, 203, 218-220, 224].

Несмотря на эффективность АРВТ в отношении подавления вирусной нагрузки, проблема оценки эффективности данной терапии остается высоко актуальной, в том числе, оценки фармакоэкономической эффективности. Наиболее оптимальным методом в данном случае является такой метод анализа, как затраты-эффективность, позволяющий увязать в единое целое показатели клинической эффективности препарата и стоимость достижения данной эффективности [14]. Проведение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований позволит оптимально исследовать имеющиеся ресурсы на лечение ВИЧ-инфекции в Сирийской Арабской Республике [21].

1.2. Антиретровирусная терапия: современные возможности ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией

Антиретровирусная терапия - неотъемлемый компонент программы предоставления комплексной медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ, наряду с профилактикой и лечением оппортунистических инфекций, паллиативной помощи. ВИЧ-инфекция является приоритетной проблемой для органов здравоохранения во всех странах мира [10, 17-20]. Хотя ситуация в развитых и развивающихся странах различна, данное заболевание создает большую нагрузку на систему здравоохранения в зависимости от количества необходимых ресурсов.

«В настоящее время медицина не располагает лекарственными препаратами, которые бы позволили полностью вылечить человека от ВИЧ-инфекции, поэтому основной метод лечения ВИЧ/СПИДа – это антиретровирусная терапия, позволяющая контролировать развитие болезни. При раннем начале терапии наряду с улучшением клинического прогноза происходит повышение эпидемиологической безопасности при ВИЧ-инфекции» [24, 26, 31, 40].

«Основными целями терапии являются улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности у ВИЧ-инфицированных, уменьшение финансовых затрат, связанных с лечением» [46, 47]. «Важный принцип АРВТ – непрерывный прием медикаментов с минимизацией побочных эффектов» [13]. «Рекомендуется использовать менее токсичные схемы лечения с фиксированными дозами препаратов при назначении АРТ» [5, 7–9, 111].

«Разнообразными являются побочные эффекты применяемых антиретровирусных средств, они могут проявляться как нежелательные реакции, изменяющие результаты клинико-лабораторной диагностики (КЛД), влияя на обменные и метаболические процессы в организме пациента» [13, 18, 25]. «В результате развития нежелательных эффектов полипрогмазии происходит ухудшение состояния больного» [175]. «Поэтому актуальной и важной является разработка предложений по оценке безопасности и токсичности АРВТ, которые направлены на оптимизацию выбора, назначения и использования медикаментов» [192].

Сложность выбора схемы терапии заключается в применении комбинации лекарственных средств (ЛС), состоящей из 2–5 антиретровирусных препаратов, каждый из которых обладает токсичностью, нежелательными реакциями. Увеличение числа применяемых препаратов АРВТ влияет на рост факторов, которые необходимо учитывать при назначении схем лечения для конкретного пациента. К ним относятся показатели состояния и особенности самого пациента, а также свойства отдельных лекарственных препаратов. Необходим выбор наиболее эффективной и безопасной схемы лечения» [32, 149, 175].

Это подразумевает довольно много актуальных вопросов для лиц, принимающих решения. Несмотря на то, что экономические оценки АРТ показали, что это экономически эффективное лечение, это не означает, что вопросы экономической оценки более не рассматриваются при оценке новых антиретровирусных препаратов и их новых комбинаций. Появление новых и более дорогих лекарств подчеркивает важность того, чтобы лица, принимающие

решения, изучали и прилагали больше усилий в распределении ресурсов из-за распределения возникающих новых затрат [39, 60, 78, 106, 216, 150, 166, 169, 200, 212].

ВИЧ-инфекция в настоящий момент рассматривается как пандемия: с начала идентификации, около 39 миллионов человек умерли от ВИЧ-инфекции, в настоящее время более 35 человек живут с ВИЧ-инфекцией. К 2019 г. распространенность ВИЧ / СПИДа возросла благодаря прогрессу в лечении, позволяющему пациентам дольше жить с ВИЧ. Были предприняты усилия по определению СПИДа в области образования, профилактики и исследований в целях снижения передачи и лечения вируса [7, 50, 98–100, 110, 112, 116].

Усилия в развитых странах привели к улучшению показателей смертности, качества жизни и скорости передачи инфекции; распространенность ВИЧ и СПИДа во всем мире резко отличается: в Африке к югу от Сахары примерно 25 миллионов человек всех возрастов живут с ВИЧ [68, 149, 194]. Разработка эффективных препаратов, воздействующих напрямую на ВИЧ, антиретровирусных препаратов, а также появление доказательств эффективности антиретровирусной терапии привели к значительному снижению показателей смертности и частоты возникновения оппортунистических инфекций.

В США в период 1994–1995 гг. ВИЧ-инфекция представляла основной источник смертности для людей трудоспособного возраста, 25–44 лет, при этом к 2009 г. практика применения АРВТ привела к фиксации «менее 5% смертей от ВИЧ/СПИД в указанной возрастной группы. Увеличение такого показателя как нормальная ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящий момент является значимым параметром. По данным ART-СС, проанализировавшей данные 14 крупных когортных исследований, ожидаемая продолжительность жизни 20-летнего ВИЧ-инфицированного пациента возросла с 36,1 (в 1996–1999 годах) до 49,4 лет (в 2003–2005 годах)» [158, 194].

С современных позиций, базисом терапии ВИЧ является применение одновременно нескольких антиретровирусных препаратов в сочетаниях,

оптимизирующих их фармакокинетику и фармакодинамику [156]. Тем не менее, имеющиеся антиретровирусные препараты не могут обеспечить полной элиминации ВИЧ в организме инфицированного пациента, но дают возможность снизить «вирусную нагрузку ниже порога определения - 50 копий/мл и повысить количество CD4⁺ лимфоцитов, а также предотвратить прогрессирование вторичных заболеваний» [8, 16, 27, 129, 193]. Следуя рекомендациям ВОЗ, основная задача антиретровирусной терапии состоит в увеличении продолжительности жизни пациента и повышения ее качества [28].

Антиретровирусная терапия включает комбинированное назначение препаратов, выделяют терапию первой, второй и т. д. линий. Актуальными комбинациями АРВТ являются нуклеозидный аналог в сочетании с ингибитором протеазы, интегразы или ингибиторы проникновения [8, 28] Рекомендации ВОЗ, а также министерств здравоохранения различных государств Европы и Северной Америки учитывают также показатели фармакоэкономической эффективности АРВТ, наряду с безопасностью [27, 30, 34, 39, 160, 161]. Схемы АРВТ 2 и 3-й линии используют препараты, применяемые в случае неэффективности 1-й линии [24, 196].

«Как показывают имеющиеся фактические данные, более раннее начало лечения обеспечивает двойное преимущество увеличения продолжительности здоровой жизни людей и резкого снижения риска передачи вируса другим людям. Проведение лечения в более ранние сроки способствует также упрощению операционных требований, предъявляемых к профилактическим программам» [88]. «Единая схема приема одной таблетки комбинированного препарата один раз в день теперь рекомендуется всем взрослым, живущим с ВИЧ, в том числе страдающим туберкулезом, гепатитом и другими сопутствующими инфекционными заболеваниями» [88, 218].

«Новые клинические рекомендации способствуют расширению круга лиц, отвечающих критериям проведения АРВТ, при этом пороговое содержание клеток CD4, являющееся показанием для начала лечения взрослых, подростков и детей

старшего возраста, составляет 500 клеток/мм³ или менее. Первоочередное внимание уделяется лицам с тяжелым течением или на поздней стадии заболевания, вызванного ВИЧ, а также лицам, у которых количество CD4 составляет 350 клеток/мм³ или менее» [36]. «В некоторых группах людей рекомендуется начинать проведение АРВТ при любом количестве клеток CD4, включая лиц с активной формой туберкулеза (ТБ), живущих с ВИЧ; лиц, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ), страдающих тяжелым хроническим заболеванием печени; ВИЧ-позитивных партнеров в серодискордантных парах; беременных и кормящих грудью женщин; а также детей в возрасте до пяти лет» [33, 111]. «По мере возможности рекомендуется обеспечивать гармонизацию схем АРВТ для взрослых и детей, используя новую предпочтительную схему АРВТ первого ряда. Подчеркивается необходимость прекращения использования ставудина (D4T) в схемах антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков» [9, 13].

«У большинства взрослых и детей количество клеток CD4 увеличивается с началом проведения АРВТ и первыми признаками восстановления иммунитета. Как правило, такое увеличение отмечается в течение первого года лечения, стабилизируется при выходе показателей на плато и затем продолжает нарастать на протяжении второго года. Однако подавление иммунитета в тяжелой форме может продолжаться у некоторых индивидуумов, когда не происходит существенного увеличения количества клеток CD4 на фоне лечения, особенно у лиц с очень низким количеством клеток CD4 на момент начала АРВТ. Неудачная попытка добиться некоторого восстановления количества клеток CD4 должна настораживать медицинского работника относительно потенциальных проблем с соблюдением режима или отсутствия первичного ответа на АРВТ, и следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения курса профилактики оппортунистических инфекций, например профилактического лечения котримоксазолом» [30, 59, 211].

«Тактика ведения пациентов на антиретровирусной терапии на протяжении всего лечения препаратами, которое может длиться несколько лет и даже десятков лет, нужно записывать все данные анамнеза и осмотра, сведения о проводившейся антиретровирусной терапии, результатах лабораторных и других исследований, а также социальных условиях. Эти записи важны не только для пациента, но и для ретроспективных исследований. Для сбора и хранения информации рекомендуется использовать компьютеризированные системы, особенно на уровне лечебных учреждений» [169].

«Необходимо обеспечить конфиденциальность медицинской информации. Лучше всего, если помощь ЛЖВ оказывает комплексная медицинская бригада. Ядро такой бригады составляют врач (зачастую инфекционист) и медицинская сестра, которые занимаются координацией и оказанием медицинской помощи пациенту, а также социальный работник, занимающийся решением немедицинских вопросов. Каждый из членов бригады выполняет определенные функции, которые дополняют друг друга. Кроме того, ЛЖВ должны иметь доступ к другим специалистам и группам само - и взаимопомощи. Оказание медицинской помощи ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию, сложный пожизненный процесс, сконцентрированный на их потребностях. Он должен включать:

- клиническое наблюдение за эффективностью антиретровирусной терапии и побочными эффектами препаратов;
- развитие или обострение сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут требовать соответствующей помощи или лечения;
- постоянное обеспечение необходимыми консультациями;
- поддержание в пациенте приверженности лечению и постоянное предупреждение и лечение оппортунистических инфекций (ОИ), инфекций, сочетанных с ВИЧ, в том числе туберкулеза и вирусных гепатитов, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и иных сопутствующих заболеваний;
- психологическую и социальную поддержку по мере необходимости;

- своевременное направление в соответствующие службы для обеспечения непрерывности помощи и лечения, если медицинское учреждение само не способно оказать необходимые услуги» [2, 6, 157].

«Результат вирусной нагрузки сообщают либо в виде количества копий/мл, либо в виде значения десятичного логарифма (lg). Статистически значимым изменением вирусной нагрузки считают изменение более чем в 3 раза или более чем на 0,5 lg. Первое исследование вирусной нагрузки после начала терапии необходимо провести через 4–8 недель. Оптимальным снижением вирусной нагрузки в ответ на терапию считают снижение на 1,5–2,0 lg через 4 недели лечения» [87, 101].

«У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов с эффективной терапией достичь полной вирусной супрессии (менее 50 копий РНК ВИЧ/ мл) обычно удается на 12–24 неделе лечения. Если вирусная нагрузка однажды снизилась до неопределяемого уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом 4–8 недель показало, что она вновь возросла до определяемых значений, существует риск вирусологической неэффективности лечения. Чаще всего это свидетельствует о развитии лекарственной устойчивости ВИЧ и требует скорейшего изменения схемы лечения. Небольшие подъемы вирусной нагрузки от неопределяемого уровня до 50–200 копий/мл («всплески») могут регистрироваться и без развития устойчивых вариантов вируса, но, тем не менее, это должно стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения. В подобной ситуации может быть полезен терапевтический лекарственный мониторинг концентрации препаратов в сыворотке. Все ЛЖВ, принимающие специфическое лечение, должны находиться под регулярным наблюдением квалифицированных медицинских работников, курируемых специалистом по лечению ВИЧ-инфекции» [136].

В настоящее время в мире широко проводятся фармакоэпидемиологические исследования ЛС и схем лечения. Методы фармакоэпидемиологического анализа применялись при проведении антигипертензивных исследований,

антитромботических и нейропротекторных ЛС, антибиотиков, альфа-интерфероны. Фармакоэпидемиологические исследования ПЦЛЗ были проведены группой русских ученых Ягудиной Р.И., Куликовым А.Ю., Арининой Е.Е [126].

В международной практике как эффективный инструмент определения альтернативных схем терапии является фармакоэкономический анализ. Результаты фармакоэпидемиологических исследований являются основой для проведения дальнейших фармакоэкономических исследований [141]. Целью этих исследований является внедрение фармакоэкономически обоснованных схем фармакотерапии, предусматривающей рациональное использование средств и получение максимального фармакологического эффекта [31, 54, 93–95, 126, 141, 152]. Особенно остро проблема выбора ЛС выступает в условиях ограниченного финансирования, фармакоэкономические исследования и их результаты способствуют оптимизации затрат и повышению эффективности фармацевтической помощи популяции [38, 118, 152, 186, 198, 199].

В странах Европы и США результаты фармакоэкономических исследований обязательны перед включением ЛС в формуляр. Именно фармакоэкономические исследования сравнивают различные схемы лечения и позволяют внедрить в практическую медицину и фармацию схемы с максимальным терапевтическим эффектом при рациональных финансовых расходах. Такой подход позволяет рационально тратить ресурсы, выделенные из государственного бюджета на здравоохранение и уменьшить финансовые расходы больных с лечением.

Ягудина Р.И. и Бабий В.В. смоделировали исходы применения антиретровирусных препаратов разработали и представлены Результаты доступности антиретровирусных препаратов и в работах [51-55].

Алексеевым И.В. проведена «оценка уровня оказания фармацевтической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, а также осведомленности фармацевтических работников об особенностях оказания фармацевтической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. Автор предложил образовательный

модуль «Фармацевтическая помощь ВИЧ-инфицированным пациентам» для подготовки специалистов провизоров» [8].

Торопов С.Э. предложил «алгоритм анализа неэффективных затрат при резистентности к терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. Автор приводит методику моделирования на основе «дерева решений» для оценки долгосрочного влияния выбора схемы терапии первой линии на бюджет системы здравоохранения» [66].

«Результаты клинико-экономического анализа методами «стоимость-эффективность» и «стоимость-полезность», а также анализа тактики ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в реальной клинической практике с фиксацией ошибок лечения» приводит Мирошников А. Е. [7].

«В современных условиях активно развивается направление фармакоэкономики и эффективности лекарственных средств. В разработку данных направлений большой вклад внесен Белоусовым Ю. Б., Глембоцкой Г. Т., Гущиной Ю. Ш., Зыряновым С. К., Лоскутовой Е. Е., Мошковой Л. В., Петровым В. И., Яворской З. К.» [20].

«Е. М. Бирюкова разработала модель совершенствования лекарственной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам и программный комплекс, внедренный на базе Центра СПИД» [6].

«Колбиным А. С., Мусатовым В. Б., Яковлевым А. А., Назаровой А. М. проведена клиникоэкономическая оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции. Авторы показали, что контролируемое прерывание АРВТ на стадии первичной ВИЧ-инфекции – это перспективный метод, позволяющий минимизировать прием антиретровирусных препаратов и избежать развития нежелательных побочных реакций без снижения качества жизни» [13].

В работах Захарова Н. Г., Минин П. В. и Степанова Е. В. исследовались «вопросы развития побочных эффектов и оптимизации высокоактивной антиретровирусной терапии» [57, 65].

«Важный вклад в изучение аспектов фармакоэкономики ВИЧ-инфекции внесли A. R. Levy, K. A. Freedberg, R. P. Walensky, B. R. Schackman [21, 109, 118, 212].

Проведенное фармакоэкономическое исследование является мощным элементом доказательной базы для лекарственных средств, помогает принять экономически выгодные решения для получения максимального эффекта для здоровья и качества жизни больных.

Несмотря на эффективность АРВТ в отношении подавления вирусной нагрузки, проблема оценки эффективности данной терапии остается высоко актуальной, в том числе, фармакоэпидемиологического анализа и оценки фармакоэкономической эффективности.

Проведение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований позволит оптимально исследовать имеющиеся ресурсы на лечение ВИЧ-инфекции в Сирийской Арабской Республике [21].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на Кафедре фармакологии, клинической фармакологии медицинского института РУДН. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

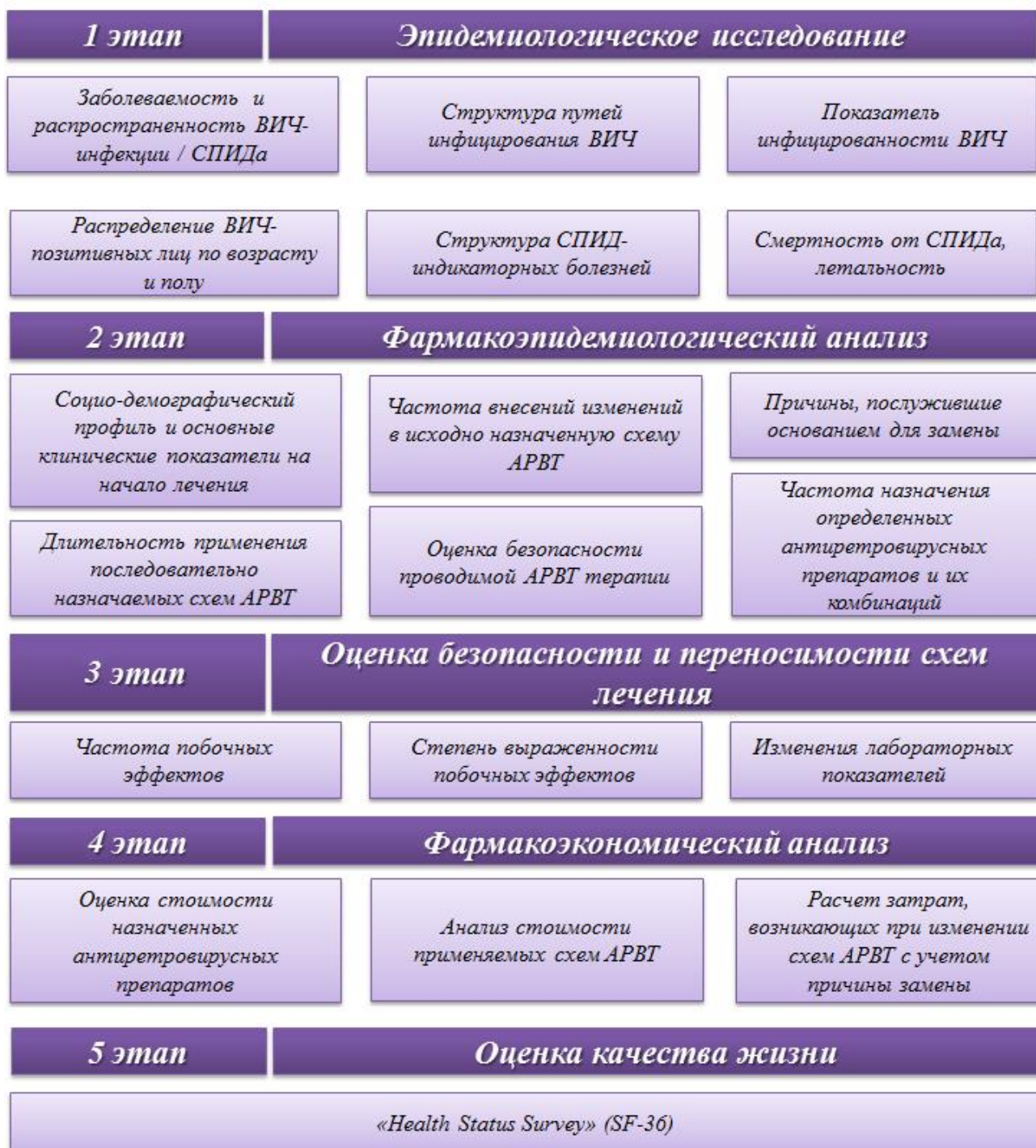


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

2.1. Эпидемиологическое исследование

На первом этапе, при определении тенденций развития эпидемического процесса (ЭП) ВИЧ-инфекции, анализе динамических изменений заболеваемости применяли комплекс описательно-оценочных и аналитических приемов эпидемиологического метода исследования в сочетании с методами математической статистики. В анализ включили комплекс количественных и качественных статистических показателей, характеризующих ЭП ВИЧ-инфекции:

- заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции / СПИДа,
- смертность от СПИДа, летальность,
- структура путей инфицирования ВИЧ,
- показатель инфицированности ВИЧ,
- структура СПИД-индикаторных болезней,
- распределение ВИЧ-позитивных лиц по возрасту и полу,
- данные распространения ВИЧ [10].

Исследования проводились в формате ретроспективного и оперативного (текущего) эпидемиологического анализа. Анализ медицинской документации пациентов из Национального центра включал социодемографические параметры, клинические и лабораторные данные, данные по предполагаемому пути заражения ВИЧ-инфекцией. Оценивались, как особо важные параметры: стадия и фаза ВИЧ, исходные иммунологические параметры и их динамика, наличие сопутствующих патологий (оппортунистические заболевания и другие).

2.2. Методика проведения фармакоэпидемиологического анализа

Для реализации поставленных задач на втором этапе исследования был предложен следующий алгоритм действий:

- характеристика социо-демографического профиля и основных клинических показателей исследуемой группы пациентов на момент начала лечения;
- определение частоты внесений изменений в исходно назначенную схему АРВТ;
- выявление распространенных причин, послуживших основанием для замены;
- расчет длительности применения пациентами последовательно назначаемых схем АРВТ;
- оценка безопасности проводимой АРВТ терапии;
- определение частоты назначения определенных антиретровирусных препаратов и их комбинаций.

В исследуемой популяции были изучены наиболее частые причины изменения исходно назначенной терапии, как в случае замены первой назначенной схемы АРВТ, так и в отношении всего рассмотренного периода. Кроме того, рассчитывали какой части когорты и как часто требовалось вносить изменения в назначенную схему терапии.

Следующим шагом нашего исследования было определение продолжительности применения каждой из схем АРВТ, назначенной пациенту: по количеству дней от момента назначения схемы до момента внесения каких-либо изменений, либо в случае удачного исхода — до момента завершения исследования (01 января 2021 год). В дальнейшем находили среднее и медианное значение продолжительности применения первой, второй и третьей назначенных схем АРВТ, а также определяли через какой период времени в среднем требовалось назначение новой схемы АРВТ.

Для исследуемой группы был проведен анализ частоты назначений врачами антиретровирусных препаратов и их комбинаций. Особый интерес представлял выбор первой схемы АРВТ для пациентов, ранее не принимавших терапию. Кроме

того, анализировали, какие схемы чаще назначали в качестве терапии второго и третьего ряда.

Все описанные выше операции проводились при помощи конструирования запросов SQL-сервера в среде МОА, с последующей обработкой данных в Microsoft Office Excel и статистическом пакете [14].

С целью предотвращения случайно действующих факторов и выявления тенденций развития, вызванные действием только длительных причин, проводили выравнивание динамических рядов методом наименьших квадратов, применяли методы рангового и регрессионного анализа. Количественные измерения изменений в ЭП оценивали по показателю среднего темпа прироста / снижения заболеваемости ($T_{\text{ср.}}$) - процентного отношения между абсолютным приростом показателя данного периода и абсолютным уровнем предыдущего периода:

$$T_{\text{ср.}} = \frac{b}{I_{\text{ср}}} \times 100\%$$

где b - коэффициент, определяющий разницу между теоретическими уровнями заболеваемости за смежные годы; $I_{\text{ср.}}$ - средний интенсивный показатель заболеваемости за ряд лет.

$$b = \frac{\sum(x \times I_{\text{факт}})}{\sum x^2}$$

где Σ - знак суммы, x – измененный для облегчения расчетов интервал, представленный как натуральные числа, симметрично расположенные вверх и вниз относительно 0; $I_{\text{факт.}}$ - показатель заболеваемости на 100 тыс. населения.

$$I_{\text{ср.}} = \frac{\sum I_{\text{факт}}}{n}$$

где n - количество членов интервального ряда.

Для установления связи между явлениями, которые изучались, направленности и силы этой связи применяли метод линейного корреляционного анализа Пирсона с вычетом соответствующего коэффициента и его ошибки (r , mr). Среднюю погрешность коэффициента корреляции вычисляли в зависимости от количества наблюдений: считали большой – $n > 30$ и небольшой – $n < 30$. Сил корреляционной связи оценивали по шкале Чеддока.

$$r = \frac{\sum(d_x \times d_y)}{\sqrt{\sum(d_x^2 \times d_y^2)}}$$

где d_x - отклонение от среднего арифметического первого признака; d_y - отклонение от среднего арифметического второго признака.

2.3. Оценка безопасности и переносимости схем лечения

Так как, фармакоэпидемиологические исследования предполагают оценку связи между определенными воздействиями и событиями, влияющими на здоровье на основе сравнения частоты событий в группах с и без воздействия с помощью аналитических исследований, особый интерес представляла оценка безопасности проводимой терапии. С этой целью на третьем этапе рассчитывали частоту возникновения определенных побочных эффектов антиретровирусных препаратов на основании заключений осмотра и лабораторных исследований, приведенных специалистами в медицинской карте пациента. Кроме того, анализировали какие из используемых препаратов чаще вызывали нежелательные реакции и каким образом это соотносилось с необходимостью замены препарата.

Для определения степени выраженности побочных эффектов использовали международную шкалу степеней токсичности DAIDS, рекомендации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий. Проводили также субъективную оценку выраженности желтухи по 5-бальной шкале.

2.4. Методика проведения фармакоэкономического анализа

Для реализации поставленных задач на четвертом этапе исследования была предложена методика, включающая следующий алгоритм действий:

- оценка стоимости назначенных антиретровирусных препаратов;
- анализ стоимости применяемых схем АРВТ;
- расчет затрат, возникающих при изменении схем АРВТ с учетом причины замены.

В рамках маркетинговой части исследования выявляли стоимость антиретровирусных препаратов, применяемых в исследуемой группе на протяжении всего рассмотренного периода. В ходе работы были проанализированы международные и отечественные стандарты лечения ВИЧ-инфицированных. При проведении маркетингового анализа были рассмотрены только антиретровирусные препараты, применяемые в составе схем АРВТ. В данное исследование не вошли лекарственные средства, применяемые для лечения сопутствующих заболеваний, главным образом ввиду отсутствия точной информации относительно их использования пациентом. При этом стоимость лекарственного препарата оценивалась в системе государственного финансирования. Были использованы данные материалов о закупках антиретровирусных препаратов, предоставленные Министерством здравоохранения, Дамаск, Сирия.

Из аукционной документации были взяты сведения об общем количестве закупленных препаратов и их стоимости по итогам аукциона. Для расчета цен в рублях была осуществлена конвертация валюты по состоянию на 01 января 2021 г. Стоимость партии каждого препарата, согласно контрактной документации, была разделена на количество таблеток в партии для получения цены за одну единицу препарата, а затем умножена на количество единиц препарата в упаковке для получения цены за одну упаковку. Данные вносились в сводную таблицу по всем препаратам в среде Microsoft Office Excel [14].

Следующий шаг нашей работы заключался в расчете стоимости схем АРВТ, назначенных пациентам в исследуемой группе. Для каждого из компонентов схемы определяли стоимость лечения, как:

$$X_i = \frac{P}{Q} \cdot N \cdot L$$

где X_i – стоимость лекарственного обеспечения в течение исследуемого периода;

P – цена за упаковку лекарственного препарата;

Q – количество таблеток в упаковке;

N – кратность приема;

L – исследуемый период лечения.

Данная методика расчета была выбрана по причине того, что в САР при проведении фармакоэкономического анализа не учитываются другие медицинские и не прямые затраты [14].

При проведении исследования за единицу эффективности был принят процент эффективности лечения. Эффективность каждой схемы рассчитали по следующей формуле [14]:

$$X = \frac{(F \cdot 100\%)}{G}$$

где X - эффективность схемы фармакотерапии, %

F - количество эффективных больных в разрезе схемы

G - общее количество больных в разрезе схемы

Для расчета стоимости назначенной схемы АРВТ проводили суммирование стоимостей, входящих в нее компонентов. На основе полученных данных, рассчитывали среднюю стоимость комбинаций определенных классов антиретровирусных препаратов [14].

Для прогнозирования результатов применения различных схем АРВТ в течение пяти лет использовали дисконтирование по каждому году временного горизонта, за исключением первого года:

$$Result_D = Result_{ND} \cdot \left(1 - \left(\frac{DR}{100}\right)\right)^{N-1}$$

где: ResultD – дисконтированный результат;

ResultND – недисконтированный результат;

DR – коэффициент дисконтирования;

N – временной горизонт, лет.

Дисконтирование проводили с использованием одного общего значения коэффициента для затрат и эффективности, рекомендованного ВОЗ при проведении фармакоэкономических исследований до 5 лет, равного 3% [225].

2.5. Оценка качества жизни

На пятом этапе проводили оценку качества жизни (КЖ) с помощью «Health Status Survey» (SF-36), состоящего из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 означает состояние полного здоровья, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным так, что более высокая оценка указывает на наиболее высокий уровень КЖ (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Показатели и Шкалы оценка качества жизни по SF-36 [23]

Показатель	Шкала	Характеристика шкалы
I. Физический компонент здоровья (ФКЗ) (Physical health)	1. Физическая активность (ФА) (Physical Functioning – PF)	Степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос веса и т.д.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
	2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RF)	Влияние физического состояния на повседневную рольную деятельность (работу, исполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
	3. Интенсивность боли (Bodily Pain – BP)	Влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и за его пределами. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
	4. Общее здоровье (General Health – GH)	Оценка больным своего состояния здоровья сейчас и оценка перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.
II. Психологический компонент здоровья (ПКЗ)	5. Жизненная энергия (Vitality – VT)	Чувство себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об усталости пациента, снижении жизненной активности.
	6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	Степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
	7. Рольное функционирование (Role-Emotional – RE)	Степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или иной повседневной деятельности (включая значительные затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничения в выполнении повседневной работы, обусловленные ухудшением эмоционального состояния.
	8. Психическое здоровье (Mental Health – MH)	Настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии

Данные показатели рассчитываются по соответствующим формулам. Статистическая обработка данных опросника SF-36 проведена в соответствии с

инструкцией компании Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования (Россия).

2.6. Методика статистического анализа

Данные для анализа были получены из истории болезни пациентов: демография, регистрационный номер стационарного больного, причины госпитализации, сопутствующие заболевания, диагноз до поступления. Данные были собраны на стандартизированной форме сбора данных (Microsoft Excel® 2016). Предиктивные переменные включали возраст пациента, пол, количество назначенных лекарств, конкретные диагнозы и хронические заболевания до поступления.

Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение, медиана и стандартное отклонение среднего значения. В случае распределения, близкого к нормальному, данные представлялись в виде $M \pm SD$, где M - среднее значение, SD - стандартное отклонение среднего значения. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат с поправкой на правдоподобие.

Оценку достоверности полученных результатов осуществляли с помощью t-критерию Стьюдента (p) для независимых и попарно связанных величин; статистические результаты оценивали на уровне достоверности не более $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование [181], включавшее данные медицинской документации ВИЧ-позитивных пациентов, состоящих на учете в Национальном центре по борьбе с ВИЧ/СПИДом в Дамаске, Сирия, по состоянию на 1 января 2021 г. [49]

Национальные меры по борьбе с ВИЧ / СПИДом в Сирии начались в 1987 году с создания Национальной комиссии по СПИДу, когда в стране еще не было выявлено случаев ВИЧ-инфекции. С того времени, Национальная программа по СПИДу поддержала разработку и реализацию программы и услуг в области профилактики и лечения ВИЧ, включая просвещение по вопросам ВИЧ для широкой общественности и молодежи, добровольное консультирование и тестирование, а также антиретровирусную терапию для людей, живущих с ВИЧ.

Для Сирии по-прежнему характерна эпидемия ВИЧ с низким уровнем распространенности и очень низким уровнем заболеваемости. ВИЧ среди населения в целом, а также среди ключевых групп риска, таких как секс работники (СР) и их клиенты, мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), и люди, употребляющие инъекционные наркотики. Недавние исследования биоповеденческого надзора (IBBSS) только среди этих групп населения выявили два случая ВИЧ-инфекции среди МСМ.

В период с 1987 г., когда были проведены первые тесты на ВИЧ, по декабрь 2014 г. всего было зарегистрировано 787 случаев ВИЧ и СПИДа, из которых примерно 55 процентов были сирийские граждане, остальные 45 процентов были иностранцами (МОН / NAP, 2010-1). Точно так же из общего числа 70 новых случаев ВИЧ, выявленных в 2009 году, 40 (57%) были сирийскими гражданами и 30 (43%) не сирийцами. Большинство этих иностранцев прошли тестирование при

подаче заявления на получение вида на жительство для брака, учебы или работы в Сирии. Следовательно, они не отражают реальную ситуацию с ВИЧ в Сирии, поскольку подавляющее большинство этих иностранцев не проживали в Сирии на момент тестирования на ВИЧ. Всего на конец 2009 года был диагностирован 661 случай, у 240 диагностирован СПИД. Соотношение полов между мужчинами и женщинами среди зарегистрированных случаев ВИЧ в Сирии составляет 3:1.

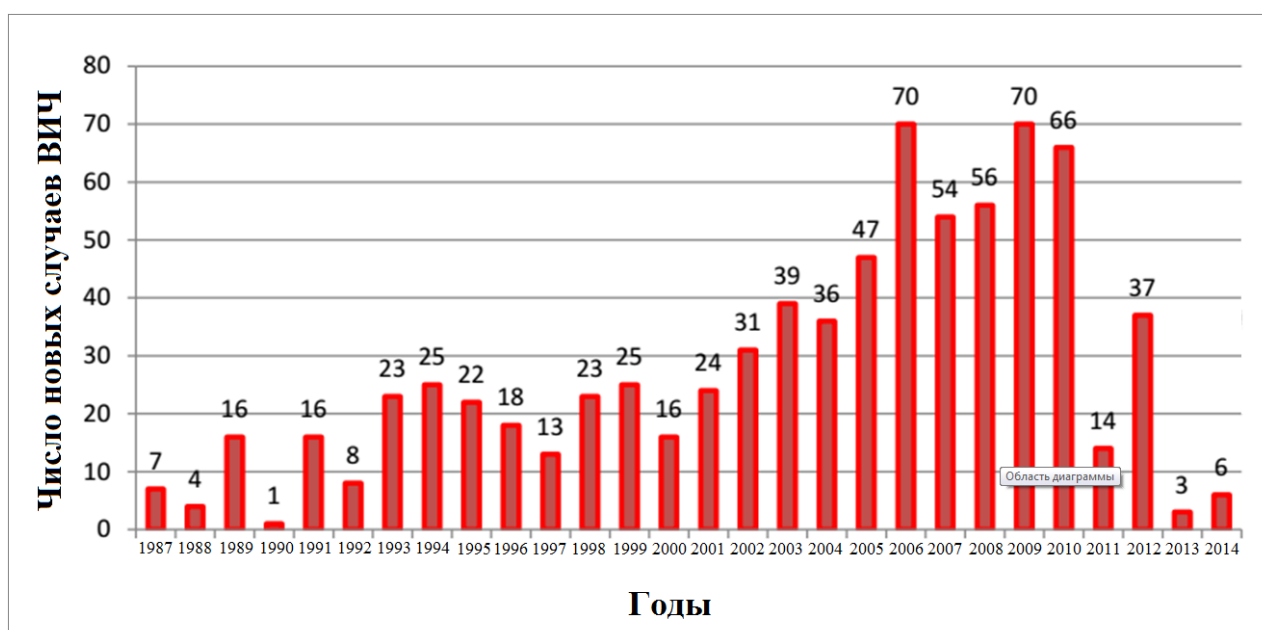


Рисунок 3.1 - Официально зарегистрированные новые случаи ВИЧ и СПИДа, 1987–2014 гг. (МОН / NAP, 2015)

На рисунке 3.1 показано количество официально зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции в период с 1987 по 2014 год: показывает медленный, но неуклонный рост зарегистрированных случаев ВИЧ до 2010 года. Количество зарегистрированных случаев оставалось ниже 25 до 2000 г., в период 2005-2009 гг. количество новых случаев увеличилось до 50-70, за которым последовало резкое падение в 2011 году, что знаменует собой начало нынешнего кризиса в Сирии: количество людей, прошедших тестирование на ВИЧ, резко сократилось на более 70 процентов с 588 606 в 2010 году до 173 666 в 2011 году, что привело к меньшему количеству случаев выявления ВИЧ. Аналогичным образом, в 2013 году было

проведено менее 80 000 тестов на ВИЧ, и только 3 случая ВИЧ были зарегистрированы. Эти цифры показывают, что количество случаев ВИЧ, выявленных за любой год, в основном зависит от количества тестов на ВИЧ, проведенных в этом году. Таким образом, официальное количество новых выявленных случаев ВИЧ, вероятно, будет серьезной недооценкой истинного числа людей, живущих с ВИЧ в Сирии. На 1 января 2021 года в САР было зарегистрирован 1051 случай ВИЧ. За период с 2018 по 2020 гг. выявлено 146 случаев ВИЧ: в 2018 году – 59 случаев (40,41%) в 2019 году – 57 случаев (39,04%) и в 2020 году – 30 случаев (20,55%) [14].

Таблица 3.1 – Динамика заболеваемости ВИЧ в Сирии за 2018-2020 гг.

	2018			2019			2020		
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего
0-14	2	0	2	1	2	3	0	0	0
15-24	8	1	9	7	2	9	5	0	5
25+	33	15	48	37	8	45	19	6	25
всего	43	16	59	45	12	57	24	6	30

Эпидемиологический анализ данных, включающих информацию об общем числе зарегистрированных случаев и путей передачи ВИЧ в Сирии с 1987 по 2014 год, согласно данным Национальной программы по СПИДу (Министерство здравоохранения, Дамаск, Сирия), обнаружил, что доминирующий путь заражения ВИЧ – передача при сексуальном контакте (62,8% - гетеросексуальные контакты и 10,5% - гомосексуальные контакты) (таблица 3.2.). Сходные данные получены и для анализа всех случаев ВИЧ в Сирии за период 2018-2020 гг.. (76,32% - гетеросексуальные контакты и 5,88% - гомосексуальные контакты) (таблица 3.3).

Таблица 3.2 – Структура передачи ВИЧ в Сирийской Арабской Республике (коренное население Сирии, 1987-2014)

Путь передачи ВИЧ	Муж.	РП ВИЧ муж.	Жен.	РП ВИЧ жен.	Итого	%
Гетеросексуальный контакт	169	60,1%	64	71,1%	233	62,8%
Гомосексуалисты и другие мужчины, которые имеют секс с мужчинами (MSM)	39	13,9%	-	0%	39	10,5%
Переливание крови	22	7,8%	9 До 9	10%	31	8,4%
Употребление инъекционных наркотиков	18	6,4%	0.00	0.00	18	4,85%
Передача инфекции от матери ребенку	7	2,5%	11	12,2%	18	4,85%
Неизвестный путь	26	9,3%	6	6,7%	32	8,6%
Итого	281	100%	90	100%	371	100%
Примечание – РП - Распространенность передачи.						

Таблица 3.3 – Пути передачи ВИЧ в Сирийской Арабской Республике

Путь передачи ВИЧ	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гетеросексуальный контакт	477	70,46	331	88,50	878	76,32
Гомосексуалисты и другие мужчины, которые имеют секс с мужчинами (MSM)	59	8,71	0	0	68	5,88
Переливание крови	38	5,61	15	4,01	59	5,09
Употребление инъекционных наркотиков	21	3,10	0	0	24	2,09
Передача инфекции от матери ребенку	14	2,07	15	4,01	31	2,70
Неизвестный путь	68	10,04	13	3,48	91	7,91
Итого	677	100	374	100	1151	100

Анализ структуры передачи ВИЧ в Сирийской Арабской Республике за период 2018-2020 гг представлен в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Пути передачи ВИЧ в Сирийской Арабской Республике за период 2018-2020 гг.

Путь передачи ВИЧ	2018			2019			2020		
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего
Гетеросексуальный контакт	31	13	44	32	9	41	18	5	23
Гомосексуалисты и другие мужчины, которые имеют секс с мужчинами (МСМ)	3	0	3	4	0	4	1	0	1
Переливание крови	2	1	3	4	1	5	3	1	4
Употребление инъекционных наркотиков	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Передача инфекции от матери ребенку	2	1	3	1	2	3	0	0	0
Неизвестный путь	4	1	5	4	0	4	2	0	2
Итого	43	16	59	45	12	57	24	6	30

Высокая частота инфицирования ВИЧ половым путем среди женщин (88,50%) обусловлена закономерными предпосылками: увеличением количества женщин, ведущих рискованный образ жизни; либерализацией сексуальных отношений и коммерциализацией сексуальных услуг. Однако следует отметить, что женщины с ВИЧ в САР, не относящиеся к группам с поведением высокого риска, заразились в основном от своих мужей. Поскольку риск гетеросексуального пути инфицирования передачи возрастает, то и гендерная диспропорция среди инфицированных ВИЧ нивелируется [45].

Кроме того, доминирование мужчин в интимных отношениях и с их стороны игнорирование применения презервативов приводит к тому, что женщины становятся наиболее уязвимыми перед инфекциями передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией. Поэтому гендерное равенство и расширение

возможностей женщин являются основополагающими элементами в снижении уязвимости женщин перед инфицированием ВИЧ-инфекцией [45].

В-третьих, следует подчеркнуть роль по разным причинам необследованных на ВИЧ женщин во время беременности, до и после родов, что связано, в основном, с домашними родами, которые, по-прежнему, практикуются в отдаленных регионах страны [45].

3.2. Анализ данных сероэпидемиологических исследований

Детальный анализ распространения ВИЧ-инфекции среди отдельных групп населения САР, полученного на основе результатов серологического скрининга, позволяет оценить интенсивность ЭП, выявить некоторые дополнительные особенности в его развитии и оценить эффективность проводимых профилактических мероприятий как среди широкого круга населения, так и среди отдельных его групп, уязвимых относительно инфицирования ВИЧ. Сероэпидемиологический мониторинг (СЭМ) распространения ВИЧ отражает объемы и результаты тестирования на ВИЧ-инфекцию. Серологические обследования осуществляются в пределах скрининговых исследований, носят многоэтапный характер (первичные и подтверждающие исследования), однако не сопровождаются документированными персонифицированными данными [29].

На сегодняшний день скрининговые исследования на ВИЧ-инфекцию методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводятся специалистами 10-ти серологических лабораторий учреждений здравоохранения, в регионе с каждым годом расширяется сеть учреждений, где для скрининга на ВИЧ-инфекцию применяются быстрые тесты. Уровень охвата тестированием на ВИЧ имеет тенденцию к росту, а доступность обследования является неограниченной для населения.

До внедрения в 2013 г. форм отчетности по мониторингу эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, результаты сероэпидемиологического

распространения ВИЧ в САР включали число проведенных обследований сывороток крови на маркеры инфицирования ВИЧ, и из них - количество обследований, которыми было подтверждена наличие антител к ВИЧ [185].

Большинство официальных эпидемиологических данных по ВИЧ/СПИДу в Сирии основаны на следующих источниках:

- Регулярный скрининг доноров крови;
- Обязательное тестирование на ВИЧ среди конкретных групп населения (женщины, оказывающие сексуальные услуги (ЖСУ), гомосексуалисты и другие мужчины, которые имеют секс с мужчинами (МСМ) и лица, потребляющие инъекционные наркотики (ПИН)) [42];
- Консультационные центры и добровольные центры тестирования на ВИЧ.

Если при сдаче анализа фиксируется положительный результат, он отправляется в Дамаск для последующей проверки его с помощью теста ELISA или western blot теста. Функционирование этой системы было прервано вследствие военных событий, релевантные данные в широком доступе имеются для временного периода 2009-2014 годы (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Результаты тестирования на ВИЧ в Сирийской Арабской Республике для периода 2009-2014 гг.

Механизм проведения тестирования на ВИЧ	ОЧТ	%	ПТ	%	Заболеваемость ВИЧ в исследуемой когорте
Регулярный скрининг доноров крови	412 073	84,8%	2	2,9%	0,0005%
Обязательное тестирование на ВИЧ	71 648	14.7%	64	91.4%	0,09%
Консультационные и добровольные центры тестирования на ВИЧ	2 089	0.4%	4	5.7%	0,19%
Итого	485 857	100%	70	100%	0,014%
Примечание – ОЧТ - Общее число тестов; ПТ - положительные тесты.					

В течение 2018-2020 гг. в САР было проведено 969567 обследований сывороток крови на наличие антител (АТ) к ВИЧ: 337845 тестов в 2018 году, 366491 в 2019 году и 265231 в 2020 году. Уровень инфицированности рассчитанный из числа проведенных обследований в 2018 г. составил 0,017%, в 2019 г. - 0,016% и в 2020 г. - 0,011%.

Таблица 3.6 – Результаты тестирования на ВИЧ в Сирийской Арабской Республике для периода 2018-2020 гг.

Причина обследования на ВИЧ-инфекцию	2018			2019			2020		
	ОЧТ	ПТ	%	ОЧТ	ПТ	%	ОЧТ	ПТ	%
Сексуальный контакт с лицом со СПИДом	8	7	87,50	10	6	60,00	6	3	50,00
Заклученные	21	1	4,762	3038	2	0,066	12		0,000
Больные с подозрением на СПИД	530	23	4,340	905	15	1,657	432	8	1,852
Добровольное консультирование и тестирование	2174	9	0,414	3880	18	0,464	2713	10	0,369
Ребенок ВИЧ + матери	3	3	100,00	2	2	100,00	1		0,000
Доноры крови	255830	4	0,002	238281	8	0,003	174278	6	0,003
Беременные женщины	0	0	0,000	1	1	100,00	1		0,000
Приезжие	5413	5	0,092	5124	1	0,020	3886	2	0,051
Эмигранты	6882	4	0,058	5095	1	0,020	3250		0,000
Другое / Хирургия /	66984	3	0,004	110155	3	0,003	80652	1	0,001
Общее	337845	59	0,017	366491	57	0,016	265231	30	0,011
Примечание – ОЧТ - Общее число тестов; ПТ - положительные тесты.									

В структуре причин обследования на ВИЧ-инфекцию за исследуемый период преобладали доноры крови: в 2018 г. - 75,72%, в 2019 г. - 65,02% и в 2020 г. - 65,71%.

Географическое распределение случаев ВИЧ в Сирии свидетельствует о том, что большинство людей, живущих с ВИЧ, сосредоточены в крупных городах,

причем почти две трети людей живут с ВИЧ в Дамаске (41%) и Алеппо (23%). Около 10% людей, живущих с ВИЧ в Сирии, были обнаружены в Хомсе, а 5% - в Ас-Суваиде, в последнем городе была выявлена самая высокая заболеваемость ВИЧ в Сирии - 2,7 на 100 000 населения.

За весь период эпидемиологического надзора умерли 301 (26,15%) человек, т.е. более чем каждый четвертый из ЛЖВ. Анализ структуры причин смерти показывает, что значительное число больных с ВИЧ-инфекцией умерли от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа. Среди других причин лидируют ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, что составляет 32,11%, т.е. каждый третий в структуре причин смерти и каждый второй из числа зарегистрированных больных [45].

Динамика показателя летальности среди ВИЧ-инфицированных лиц свидетельствует о тенденции снижения: в 2018 году умерли 5,3% ЛЖВ, в 2020 году – 1,2%, т.е. в 4,4 раза, что связано с расширением охвата АРВТ и с ожидаемым увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных лиц (таблица 3.7) [45].

Таблица 3.7 – Показатель летальности среди ВИЧ-инфицированных с 2018 по 2020 гг. в Сирии

	2018			2019			2020		
	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.	Всего
0-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15+	18	3	21	17	4	21	6	1	7
всего	18	3	21	17	4	21	6	1	7

С момента появления в 1996 году мощной комбинированной антиретровирусной терапии лечения больных с ВИЧ-инфекцией непрерывно совершенствуется. Разработаны новые препараты, имеют новые механизмы действия, лучшую эффективность и активность даже против мультирезистентных

вирусов, с удобной дозировкой и лучшей переносимостью. Применение АРВТ резко снизило ВИЧ-ассоциированную заболеваемость и смертность и превратило клиническое течение ВИЧ-инфекции в хроническое, контролируемое состояние [107]. Кроме того, эффективное лечение ВИЧ-позитивных лиц путем АРВТ является очень эффективным для профилактики передачи ВИЧ половым партнерам.

Однако с помощью современных схем АРВТ полное излечение от ВИЧ-инфекции (эрадикация вируса) невозможно, даже при добавлении схеме терапии новых препаратов с мощной антиретровирусным действием, обеспечивающим вирусологическую супрессию до уровня, не определяемого с помощью современных тест-систем. Поэтому АРВТ назначают для достижения следующих основных целей:

- снижение ВИЧ-ассоциированной заболеваемости, продолжение жизни и повышение ее качества;
- восстановление и поддержка функции иммунной системы;
- максимальное и длительное угнетение вирусной нагрузки;
- профилактика передачи ВИЧ.

Без лечения у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией в конце концов развивается прогрессивная иммуносупрессия, о которой свидетельствует элиминация клеток Т-лимфоцитов (CD4), что приводит к заболеваниям сопровождающим СПИД и преждевременной смерти. Одна из основных целей АРВТ заключается в снижении ВИЧ-ассоциированной заболеваемости и смертности. Она достигается в наибольшей степени, если АРТ максимально подавляет репликацию ВИЧ, то есть если уровень РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) стабильно ниже порога чувствительности стандартных тест-систем, определяющимися клиническими лабораториями. Длительное вирусологическое угнетение улучшает состояние иммунной системы и общее качество жизни, снижает риск осложнений СПИДа и увеличивает продолжительность жизни пациентов [177].

Анализируя представленные данные диагностики в исследуемой популяции, мы обнаружили, что число клеток CD8 было изучено у 85 пациентов (для 31 из них (36,4%) тест проводился более одного раза), число CD4 клеток было определено у 135 пациентов (для 79 из них (58,5%) тест проводился более одного раза). По данным последнего тестирования числа CD8 клеток (для большинства - 62,7% - это было однократное тестирование) среднее значение CD8 составило 856,7 ($\pm 510,6$). Таким же образом, среднее значение числа CD4 клеток составило 449,6 ($\pm 323,0$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Характеристики CD8 и CD4 клеток в изученной популяции ВИЧ-положительных пациентов в Сирии

Параметр	Число CD4 клеток (N = 135)	Число CD8 клеток (N -85)
Мин	10	23
Макс	1954	2577
Медиана	387	770
Стандартное отклонение	323,0	510,6
Среднее значение	449,6	856,7

Следующим шагом была оценка отношения CD4/CD8 в исследуемой популяции. Современные данные доказывают, что это соотношение можно считать потенциальным маркером риска сопутствующих патологических состояний, не связанных со СПИД/ВИЧ (включая сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек и не связанные со СПИД раковые заболевания) [42]. Перевернутое значение отношения CD4/CD8, как было показано, имеет связь с прогнозированием заболеваемости и смертности среди ВИЧ-положительных пациентов.

Целевое значение отношения CD4/CD8 должно быть > 1 в случае проведения антиретровирусной терапии, хотя опубликованные исследования свидетельствуют о том, что скорость достижения этого значения по-прежнему является весьма низкой, встречаясь менее чем у 30% пациентов, получающих антиретровирусную

терапию в течении 5 лет. В нашем исследовании мы использовали для расчета данные тестов CD4 и CD8, проведенных в один и тот же период (в крайнем случае, в течение одного месяца). Общее число пациентов, которые имели сообщения об обоих тестах, составило 85. Среднее значение соотношения CD4/CD8 составило 0,60 ($\pm 0,43$) (таблица 3.9). У 18,8% пациентов (16) соотношение CD4/CD8 составило ≥ 1 (Рисунок 3.2). Среднее значение продолжительности АРВТ составило 7,1 года ($\pm 2,7$) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Отношение CD4/CD8 и продолжительность АРВТ в исследуемой популяции ВИЧ-позитивных пациентов в Сирии

Параметр	Соотношение CD4/CD8	Продолжительность АРТ, лет
Мин	0,01	3
Макс	4,43	17
Медиана	0,38	6
Среднее значение	0,60	7.1
Стандартное отклонение	0,43	2,7

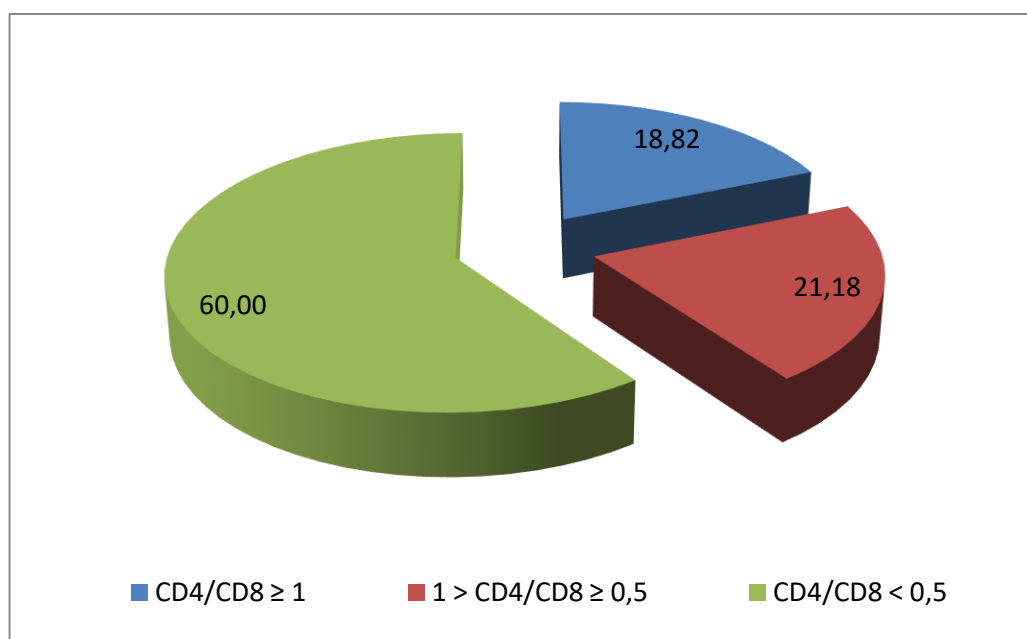


Рисунок 3.2 – Распределение значений отношения CD4/CD8 в исследуемой популяции, %

Вирусная нагрузка была определена у 40 пациентов (из которых только у 5 пациентов определение было сделано более 1 раз и только в 1 случае повторное измерение обнаружило положительную динамику (снижение примерно в 7 раз. В группе пациентов с однократным измерением вирусной нагрузки в 8 случаях результат был отрицательным. Среди популяции пациентов с определенной вирусной нагрузкой среднее значение составило 1476610.4, медиана составила 2308 (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Параметры вирусной нагрузки

Параметр	Вирусная нагрузка
Мин	395.0
Макс	3122905.0
Медиана	22308.0
Стандартное отклонение	6005539.2
Среднее значение	1476610.4

Количество клеток CD4 и CD8, а также вирусная нагрузка были определены только у части популяции ВИЧ-позитивных пациентов, что затрудняет оптимальное управление этой категорией пациентов (Рисунок 3.3) [14].

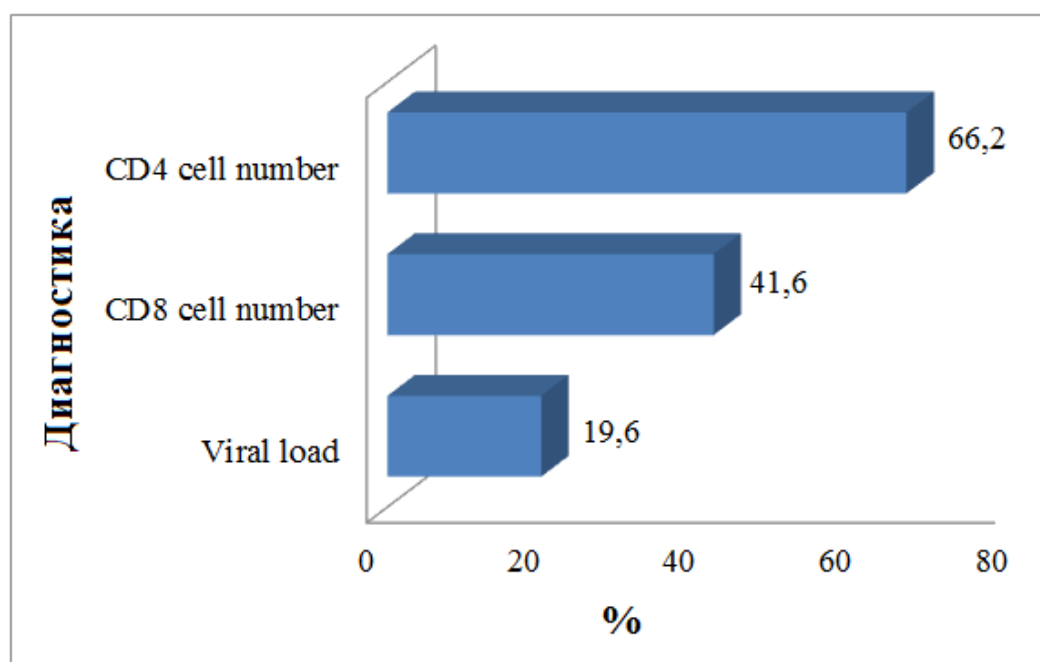


Рисунок 3.3 – Диагностическое покрытие у ВИЧ-инфицированных пациентов, n=308

Анализ АРВТ в исследуемой группе (n=308) показал использование следующих четырех схем:

- Вирадэй - у 31,8% (65 пациентов),
- Дуовир-Н - у 50,5% (103 пациента),
- Трувада и Калетра - в 12,7% (26 пациентов),
- Дуовир и Калетра - в 5,0 % (10 пациентов).

Для пациентов, получавших Viraday (TDF-FTC-EFV) средняя продолжительность АРВТ составила 4,8 ($\pm 2,2$) лет. Среднее число CD8 клеток составило 764,3, среднее число CD4 - 422,1, среднее значение отношения CD4/CD8 для пациента с выполненными тестами по определению обоих параметров, CD4 и CD8, составило 0,74 (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Характеристики пациентов, получавших комбинированную терапию TDF-FTC-EFV

Параметр	CD8 (N= 32)	CD4 (N=56)	Отношение CD4/CD8 (N = 32)	Продолжительность АРТ, лет (N = 65)
Мин	67,0	11,0	0,07	1
Макс	1638,0	1291,0	4,43	13
Медиана	753,0	201,5	0,43	4
Стандартное отклонение	350,3	373,0	0,57	2,2
Среднее значение	764,3	422,1	0,7	4,8

Комбинация антиретровирусных средств в виде препарата Дуовир-Н была основным режимом в исследуемой популяции, средняя продолжительность лечения составила 6,6 (2,4) лет. Средние значения для показателя CD8 составили 934,2, среднее значение числа CD4 клеток составило 466,1, средняя величина отношения CD4/CD8 для пациента с выполненным определением обоих параметров составило 0,42 (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Характеристики пациентов, получавших комбинацию AZT+3TC+NVP

Параметр	CD8 (N= 40)	CD4 (N = 76)	Отношение CD4/CD8 (N = 40)	Продолжительность АРТ, лет (N =103)
Мин	199	10,00	0,01	1,0
Макс	2577	1954,00	1,67	13,0
Медиана	770	409,5	0,35	6,0
Стандартное отклонение	387,7	230,7	0,27	2,4
Среднее значение	934,2	466,1	0,42	6,8

Пациенты, получившие комбинацию TDF-FTC-LPV/r (Truvada и Kaletra), были охарактеризованы средним значением числа CD8 клеток 709,2, среднее значение числа CD4 клеток составило 344,3 и среднее значение величины отношения CD4/CD8 для пациента с рассчитанными показателями CD4 и CD8 - 0,62. Средняя продолжительность использования данной схемы составила 6,4 года (2,7) (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Характеристики пациентов, получавших комбинацию TDF-FTC-LPV/r

Параметр	CD8 (N = 3)	CD4 (N = 26)	Отношение CD4/CD8 (N = 13)	Продолжительно сть АРТ (N = 26)
Мин	223	53	0,16	1,00
Макс	2039	1000	1,78	17, 00
Средний	549	291,5	0,41	5,5
Стандартное отклонение	386,8	193,5	0,44	2,7
Среднее значение	709,2	344,3	0,62	6,6

Комбинация AZT+3TC+LPV/r (Дуовир и Калетра) использовалась меньшинством пациентов, в этой небольшой популяции среднее значение CD8 составило 1272, среднее значение CD4 составило 258,6, среднее значение величины отношения CD4/CD8 в данной когорте пациентов составило 0,32, средняя

продолжительность использования данной комбинации составила 6,0 (3,0) лет (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Характеристики пациентов, получавших комбинацию AZT+3TC+LPV/r

Параметр	CD8 (N = 6)	CD4 (N = 10)	отношение CD4/CD8 (N = 10)	Продолжительность АРТ (N =10)
Мин	489	42	0,06	1,0
Макс	2077	542	1,1	12,0
Средний	1345	213	0,17	5,5
Стандартное отклонение	518,7	147,5	0,26	3,0
Среднее значение	1272	258,6	0,32	6,0

При угнетении ВИЧ под действием АРВТ, возможно, также уменьшаются воспалительные процессы и хроническая активация иммунной системы, которые, как считают, способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, а также заболеваний других органов и систем, что регистрировали в когортных исследованиях. Максимальное и продолжительное угнетение виремии в плазме крови препятствует формированию штаммов с мутациями резистентности, сохраняет популяцию CD4 Т-лимфоцитов и приносит существенную клиническую пользу; все это относится к важным целям лечения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

4.1. Анализ эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ- инфицированных пациентов в Сирийской Арабской Республике

За последние 5 лет в стране отсутствуют объективные и полные данные о ситуации с ВИЧ, система государственного мониторинга не может охватывать регионы с активными военными событиями, а миграция населения как внутри страны, так из нее затрудняет управление ситуацией. Однако, несмотря на военные события, Министерство здравоохранения работает с ВИЧ-позитивными пациентами в рамках Национальной программы по ВИЧ/СПИДу. На уровне государства обеспечивается проведение мероприятий по оказанию помощи данной категории пациентов. Существует утвержденный список антиретровирусных препаратов, гарантированных государством в качестве бесплатных лекарств для пациентов с ВИЧ/СПИДом (Таблица 4.1).

Перечень препаратов, включенных в список препаратов для антиретровирусной терапии, представленных в Сирии, отражает современный подход применения схем, ориентированный на однократный прием лекарственного препарата, содержащего несколько активных ингредиентов, что нацелено на повышение комплаенса пациентов и соответствует параметрам эффективности антиретровирусной терапии, регламентируемым ВОЗ.

Таблица 4.1 – Антиретровирусные препараты, гарантированные государством в рамках оказания помощи больным ВИЧ/СПИДом в Сирии

Viraday	ТЕНОФОВИР (TDF) ЕМТРИЦИТАБИ Н (FTC) ЭФАВИРЕНЗ (EFV)	300 мг 200 мг 600 мг	30 таблеток	Одна таблетка в день
---------	--	----------------------------	----------------	----------------------

Продолжение Таблицы 4.1

Duovir-N	ЛАМИВУДИН (ЗТС) ЗИДОВУДИН (АЗТ) НЕВИРАПИН (NVP)	150 мг 300 мг 200 мг	60 таблеток	Одна таблетка каждые 12 часов
KALETRA	ЛОПИНАВИР/РИ ТОНАВИР (LPV/r)	200 мг/50г	120 таблеток	2 таблетки каждые 12 часов
DUOVIR	ЛАМИВУДИН (ЗТС) ЗИДОВУДИН (АЗТ)	150 мг 300 мг	60 таблеток	Одна таблетка каждые 12 часов
TRUVDA	ТЕНОФОВИР (TDF) ЕМТРИЦИТАБИ Н (FTC)	300 мг 200 мг	30 таблеток	Одна таблетка каждый день

Согласно постулатам Руководства по использованию антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков с ВИЧ (2017 г.) – АРВТ рекомендуется для всех людей с ВИЧ, независимо от количества клеток CD4, для снижения заболеваемости и смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией. Основываясь на рекомендациях, антиретровирусный режим для лечения пациента, ранее не получавшего АРВП, должен включать два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (NRTIs) в сочетании с третьим активным антиретровирусным препаратом, принадлежащим одному из следующих трех классов: ингибиторы интегразы ВИЧ (INSTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеазы (PI) с фармакокинетическим усилителем (кобицистат, ритонавир) [14].

Режим, включающий NRTIs в комбинации с ингибитором протеазы или NNRTI, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, является максимально эффективным и приводит к мощному подавлению вирусной нагрузки (< 400 копий/мл), применение подобных комбинаций АРВП послужило причиной заметного сокращения заболеваемости и смертности среди пациентов с ВИЧ/СПИД.

Анализ качественного состава антиретровирусных препаратов (АРВП), включенных в список государственного обеспечения в Сирии, показывает общее соответствие с рекомендациями в отношении выше указанных принципов групповой принадлежности компонентов схем лечения. Но, оценивая непосредственные наименования АРВП в данном списке, мы можем найти отличия с современными АРВП выбора [1].

Рекомендуемые препараты для первоначального применения в качестве АРВТ (препараты 1-й линии) в соответствии с обновленными Руководящими принципами АРТ должны включать следующие препараты:

- Биктегравир / Тенофовир Алафенамид / Эмтрицитабин (BIC/TAF/FTC);
- Эльвитегравир/Кобицистат/Емтрицитабин + Тенофовир Алафенамид или Тенофовир Дизопроксил Фумарат (EVG/c/FTC/TAF или EVG/c/FTC/TDF);
- Доравирин (DOR): новый ННИОТ, одобренный FDA, доступен как в форме монопрепарата, так и в комбинации комплексного препарата, включающего Тенофовир TDF и Ламивудин (ЗТС) [82, 83];
- Долутегравир плюс Ламивудин (DTG плюс ЗТС): режим может быть рассмотрен в том случае, когда абакавир, TAF, или TDF не могут быть использованы или не оптимальны в конкретном клиническом случае [64].

Биктегравир, Эльвитегравир/ Кобицистат, Долутегравир и Доравирин не доступны для пациентов в рамках льготной государственной программы помощи как бесплатные препараты, прежде всего, по экономическим причинам.

Для оценки фактической ситуации с ВИЧ в Сирии изучалась база данных Национальной программы по СПИДу, Министерства здравоохранения, Дамаска, Сирии, актуальную на окончание 2018 года, которая включает в себя информацию о 201 пациенте с диагнозом ВИЧ, получавшим антиретровирусную терапию [176]. Характеристика пациентов (средний возраст $41,13 \pm 11,61$) представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика ВИЧ-положительных пациентов в САР, получавших антиретровирусную терапию

Параметр	Абс.	%
Мужчины	132	65,67
Женщины	69	34,33
Сопутствующая патология:		
Туберкулез	28	13,93
Гепатит С	63	31,34
Сахарный диабет	3	1,49
Рецидивирующая пневмония	7	3,48
Волосистая лейкоплакия	3	1,49
Герпетическая инфекция (НВ-1)	15	7,46
Кожные микозы	17	8,46
трахеальный и бронхиальный кандидоз	3	1,49
Кандидоз пищевода	3	1,49
Herpes zoster	2	1,00
Пневмоцистная пневмония	9	4,48
Токсоплазмоз	9	4,48
Цитомегаловирусная инфекция	5	2,49
ВИЧ-энцефалопатия	5	2,49
Язвенная болезнь желудка	3	1,49

Схемы лечения, используемые в зависимости от состояния пациента в 2018 г. представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Схемы антиретровирусной терапии в САР в 2018 г. [14]

Схема лечения	Продолжают получать лечение	Прервали лечение	Пациенты, которые умерли	Всего пациентов
Viraday TDF+FTC+EFV	118	24	13	155
Duovir-n AZT+3TC+NVP	38	38	19	95
3TC child+ABC+LPV/r child	6	0	0	6
Kaltra+Truvada TDF+FTC_LPV/r	9	4	3	16

Продолжение Таблицы 4.3

Kaltra+Duovir AZT+3TC+LPV/r	6	2	2	10
D4T+ABC+3TC Dolyutegravir+Abacavir Sulfate+Lamivudine	23	0	0	23
LPV/ r+ABC+3TC kaletra+Abacavir Sulfate+Lamivudine	1	0	2	3
Итого	201	68	39	308

В 2018 году в половине случаев применялась комбинация TDF+FTC+EFV – 155 пациентов (50,32%), у 95 пациентов (30,84%) – AZT+3TC+NVP, у 23 пациентов (7,47%) – D4T+ABC+3TC, у 16 пациентов (5,19%) – TDF+FTC_LPV/r, у 10 пациентов (3,25%) – AZT+3TC+LPV/r, у 6 пациентов (1,95%) – 3TC child+ABC+LPV/r и у 1 пациента (0,97%) – LPV/ r+ABC+3TC.

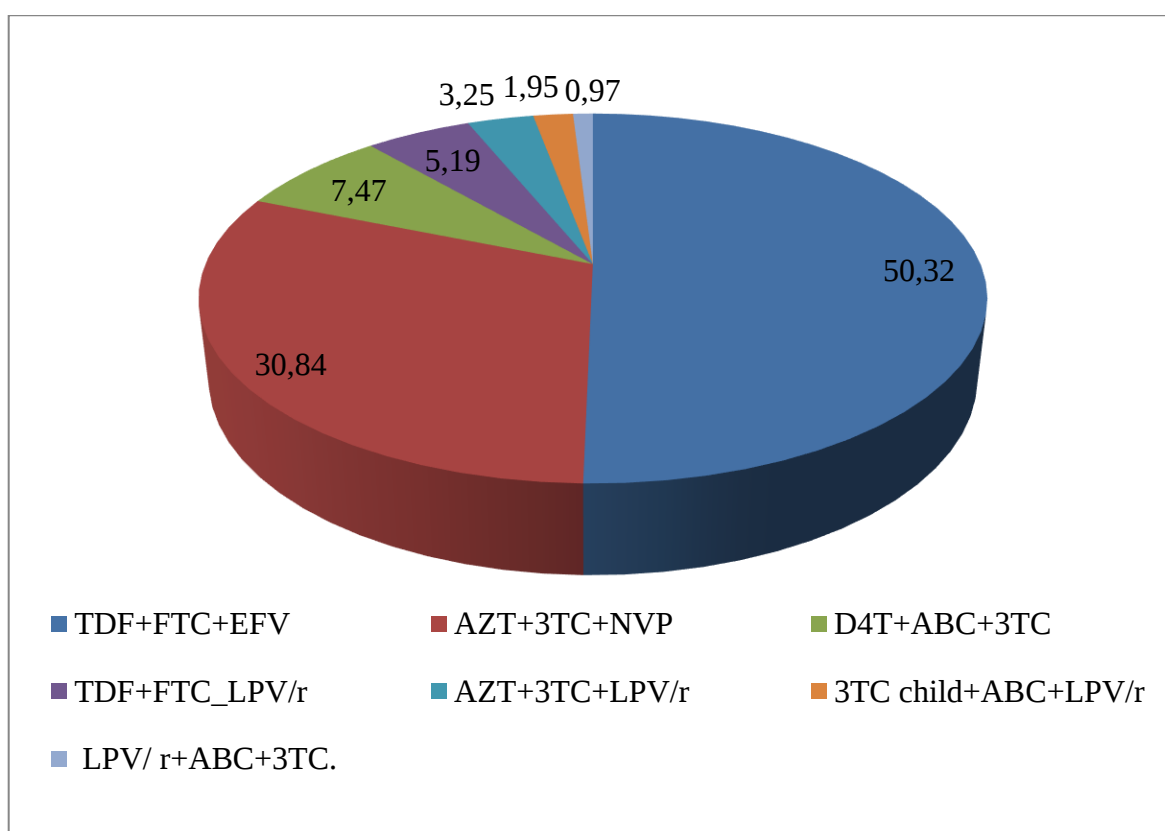


Рисунок 4.1– Процентное соотношение применения схем АРВТ
в САР 2018 г., % [14]

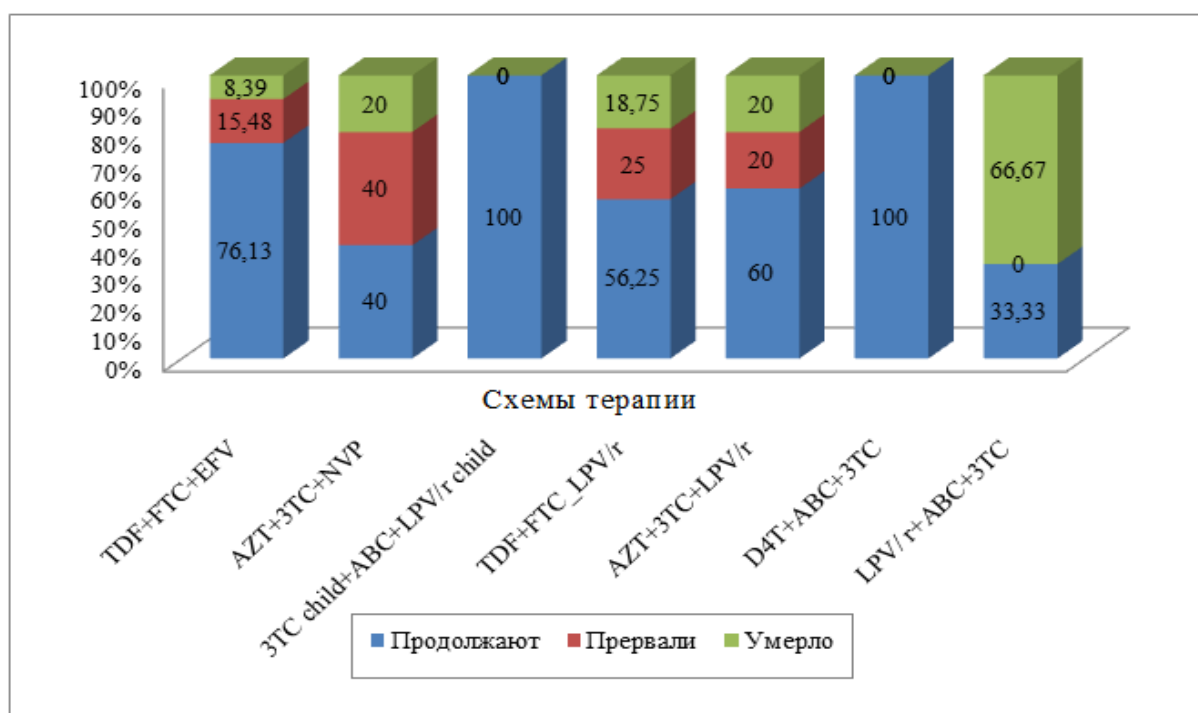


Рисунок 4.2 – Структура пациентов зависимости от схемы антиретровирусной терапии в Сирийской Арабской Республике в 2018 г., (%)

Изменения схемы терапии в 2018 году, относительно схем, которые использовались в 2017 году, представлены в таблице 4.4 [14].

Таблица 4.4 – Изменения схем антиретровирусной терапии в Сирийской Арабской Республике в 2018 г., относительно 2017 г.

Схема лечения	Годы		Динамика
	2017	2018	
Viraday TDF+FTC+EFV	89	118	+ 32,58%
Duovir-n AZT+3TC+NVP	49	38	- 22,45%
Kaltra+Truvada TDF+FTC_LPV/r	21	9	-57,14%
Kaltra+Duovir AZT+3TC+LPV/r	12	6	-50,00%
3TC child+ABC+LPV/r child	0	6	+100%

Продолжение таблицы 4.4

D4T+ABC+3TC Dolyutegravir+Abacavir Sulfate+Lamivudine	0	23	+100%
LPV/ r+ABC+3TC kaletra+Abacavir Sulfate+Lamivudine	0	1	+100%
Итого	171	201	

Из данных таблицы видно, что в 2018 г. были добавлены 3 новые схемы АРВТ – 3TC child+ABC+LPV/r child (6 человек, 1,95%); D4T+ABC+3TC Dolyutegravir+Abacavir Sulfate+Lamivudine (23 пациента, 7,47%) и LPV/ r+ABC+3TC kaletra+Abacavir Sulfate+Lamivudine (1 пациент - 0,97%) [14].

4.2. Причины изменения схем первой линии антиретровирусной терапии

В ходе фармакоэпидемиологической части исследования было установлено, что изменения в первоначально назначенные схемы АРВТ вносились довольно часто. На начало 2019 года первая схема АРТ была изменена у 241 пациента, (в 78,25% случаев) [14].

Причинами замены являлись:

- необходимость коррекции схемы АРВТ при назначении на ее фоне противовирусной терапии хронического гепатита С (ПВТ ХВГС) – 29 пациентов (12,03%);
- планирование беременности или ее наступление – 21 пациентка (8,71%);
- вирусологическая неудача, связанная с развитием лекарственной устойчивости ВИЧ (ЛУ ВИЧ) – 14 пациентов (5,81%);
- иммунологическая неэффективность – 7 пациентов (2,90%);
- упрощение схемы приема для поддержания приверженности к лечению – 13 пациентов (5,39%);
- Отсутствие препарата – 40 пациентов (16,60%);

• клинически значимые нежелательные побочные реакции на антиретровирусные препараты – 117 пациентов (48,55%) [43].

Частотная характеристика причин замены АРВТ представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Причины замены антиретровирусных препаратов у пациентов в Сирии [43]

Причины замены АРВП	Кол-во пациентов	
	абс.	%
Отсутствие препарата	40	16,60
Беременность	21	8,71
Вирусологическая неэффективность	14	5,81
Иммунологическая неэффективность	7	2,90
Оптимизация схемы	13	5,39
Нежелательные побочные реакции	117	48,55
Назначение ПВТ ХВГС	29	12,03
Всего	241	100,00

Таким образом, можно констатировать, что на современном этапе почти в половине случаев (48,55%) замена АРВТ происходит из-за нежелательных побочных реакций. Это связано как с применяемыми препаратами, так и с клиническим состоянием пациентов [44].

4.2.1. Нежелательные побочные реакции, как причина изменения схемы антиретровирусной терапии

Всего пациентов, которым изменили схему терапии было 117 человек; из них 69 мужчин (58,97%) и 48 женщин (41,03%). Возрастной диапазон мужчин колебался от 24 до 72 лет и составил в среднем $39,3 \pm 0,2$ лет (медиана - 35, стандартное отклонение - 9,3). Возраст женщин варьировал от 18 до 67 лет, составил в среднем $35,6 \pm 0,3$ лет (медиана - 33, стандартное отклонение - 8,3) $P < 0,05$ [44].

Распределение пациентов по стадиям заболевания и полу в связи со сменой АРВТ вследствие НПР указано в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Распределение пациентов, которым была изменена схема в связи с нежелательными побочными реакциями, по стадиям заболевания и полу [44]

Стадии ВИЧ	Мужчины		Женщины		Все пациенты	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	1	1,45		0,00	1	0,85
2Б	1	1,45	1	2,08	2	1,71
2В	0	0,00		0,00	0	0,00
3	1	1,45		0,00	1	0,85
4А	44	63,77	38	79,17	82	70,09
4Б	9	13,04	4	8,33	13	11,11
4В	13	18,84	5	10,42	18	15,38
Всего	69	100,00	48	100,00	117	100,00

Таким образом, можно отметить, что ВИЧ-инфекция у мужчин находилась на более тяжелых стадиях заболевания. Уровень CD4-лимфоцитов у мужчин колебался от 3 до 1279 кл/мкл. Средний уровень составил $313,9 \pm 12,8$ (медиана - 268, стандартное отклонение - 200,5). У женщин - $359,3 \pm 12,4$ кл/мкл (медиана - 328 кл/мкл, стандартное отклонение - 203,5), $p < 0,01$ (рисунок 4.3) [44].

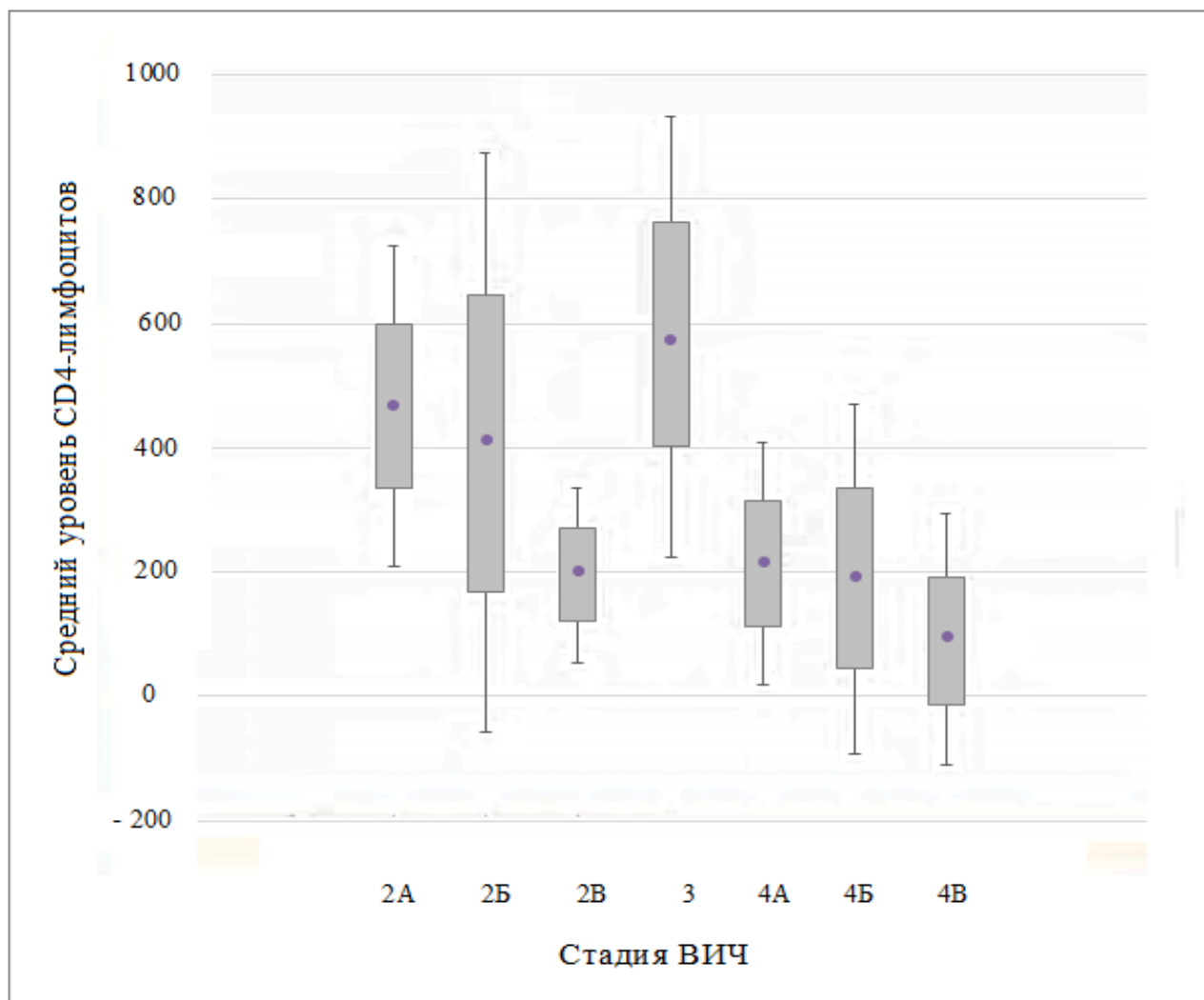


Рисунок 4.3 – Средний уровень CD4-лимфоцитов у женщин и мужчин, которым была произведена замена АРТ в связи с нежелательными побочными реакциями

Вирусная нагрузка меньше 50 коп/мл была у 21 женщины (43,75%) и у 114 34 мужчин (49,28%). Средний уровень вирусной нагрузки у женщин был меньше, чем у мужчин. Однако статистической разницы не получено [44].

4.2.2. Клинические проявления нежелательных побочных реакций антиретровирусной терапии

Ранние нежелательные явления наблюдались в первые 12 недель от начала терапии. К ним относятся анемия, нейротоксические расстройства, гипербилирубинемия и развитие желтухи. Замена калетры была связана с

выраженным диарейным синдромом. Причинами замены на поздних сроках приема АРВТ чаще всего были дислипидемия, липоатрофия, диспепсия, периферическая полиневропатия (таблица 4.7) [43].

Самым частым побочным эффектом была анемия, которая развилась у 27 человек (23,08%) данные пациенты имели средний уровень CD4-лимфоцитов $267,9 \pm 12,8$ кл/мкл (медиана - 249), тогда как у пациентов без анемии, которым была изменена схема, CD4-лимфоциты - $337,4 \pm 11,12$ кл/мкл (медиана – 302 кл/мкл), $p < 0,05$ [43].

У 11 пациентов (9,40%) схема была изменена из-за дислипидемии, у 10 больных (8,55%) схема была изменена в связи с липоатрофией, развившейся у пациентов в период от 6 до 36 месяцев [44].

Диспепсия (тошнота, неприятные ощущения в животе, боли) явилась причиной изменения схемы у 10 пациентов (8,55%), диарея привела к изменению схемы у 9 пациентов (7,69%), гипербилирубинемия и периферическая полиневропатия – по 8 пациентов (6,84%) [44].

Таблица 4.7 – Частота нежелательных побочных реакций АРВТ, приведших к изменению схемы [44]

Клинические проявления	частота	
	абс.	%
Анемия	27	23,08
Дислипидемия	11	9,40
Липоатрофия	10	8,55
Диспепсия	10	8,55
Диарея	9	7,69
Гипербилирубинемия	8	6,84
Периферическая полиневропатия	8	6,84
Головокружение	6	5,13
Токсикодермия	5	4,27
Головные боли	4	3,42

Продолжение таблицы 4.7

Нарушение сна	2	1,71
Аллергия	2	1,71
Панкреатит	2	1,71
Зуд кожи	2	1,71
Психические расстройства	2	1,71
Депрессия	1	0,85
Тромбоцитопения	1	0,85
Реакция гиперчувствительности	1	0,85
Гепатотоксичность	1	0,85
Панцитопения	1	0,85
Метаболический синдром	1	0,85
Астеноневротический синдром	1	0,85
Гипергликемия	1	0,85
Лейкопения	1	0,85
Всего	117	100,00

Всего было произведено 159 замен препаратов. Чаще всего требовали замены препараты первой линии, 81 препарат относился к группе НИОТ - 50,94%, 47 препаратов - ингибиторы протеазы (29,56%) и 31 препарат ННИОТ (19,50%). Таким образом, более половины замен относилось к группе НИОТ. Данные мониторинга замены препаратов представлены на рисунке 4.4 и в таблице 4.8 [44].

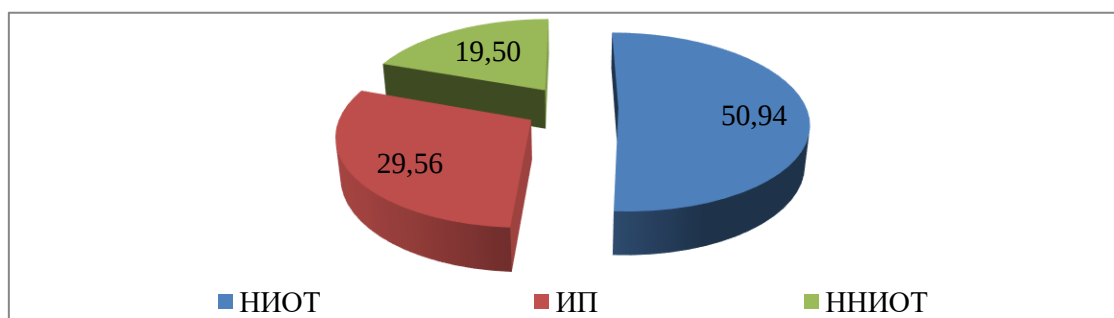


Рисунок 4.4 – Частота замены препаратов АРВТ в связи с клинически значимыми нежелательными реакциями, (%)

Структура замены препаратов АРВТ в связи с клинически значимыми нежелательными реакциями приведена в таблице 4.8 [44].

Таблица 4.8 – Структура замены препаратов АРВТ в связи с клинически значимыми нежелательными реакциями

№ п/п	Вызвавший НПР ЛП	Назначенный ЛП	Частота случаев, %
1.	LPV/r	ATV	13,6
2.	AZT/3TC	ABC/3TC	9,9
3.	AZT/3TC	Ф-АЗТ	7,4
4.	ddI	ABC/3TC	6,2
5.	EFV	LPV/r	6,2
6.	AZT/3TC	D4T	4,9
7.	LPV/r	DRV	3,7
8.	EFV	ATV	3,7
9.	Ф-АЗТ	ABC/3TC	3,7

В связи с поздним выявлением ВИЧ-инфекции и поздним обращением за медицинской помощью на современном этапе АРВТ начинается поздно. 18,2% пациентов ВААРТ была назначена на стадии СПИДа, 48,1% пациентов имели уровень CD4-лимфоцитов в крови менее 200 кл/мл; из них менее 100 кл/мл имели 18,6%. Как следствие этого - использование в первой линии альтернативных схем с ингибиторами протеазы. 54,7% в качестве схем первой линии получают ИИ [44].

У мужчин ВИЧ-инфекция на начале АРВТ находится на более тяжелых стадиях ($P < 0,01$). На современном этапе в 48,55% случаев замена АРВТ происходит из-за нежелательных побочных реакций. Это связано как с применяемыми препаратами, так и с тяжелым клиническим состоянием пациентов.

Самым частым побочным эффектом является анемия (23,08%) и такие тяжелые побочные эффекты, как липоатрофия (8,55%), периферическая полиневропатия (6,84%), гипербилирубинемия (6,84%) [44].

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В СИРИЙСКОЙ АРАБСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Для выполнения фармакоэкономического анализа с использованием метода затраты-эффективность был произведен анализ стоимости антиретровирусной терапии в Сирии. Стоимость препаратов была переведена в рублевый эквивалент по состоянию на 01.01.2021.

5.1. Результаты оценки стоимости антиретровирусных препаратов, используемые в терапии ВИЧ-инфекции по ценам бюджетной закупки

Все пациенты, оценка терапии которых проводилась, получали антиретровирусные препараты за счет средств государственного бюджета Сирии и гуманитарной помощи; для расчета стоимости комбинаций препаратов в терапии были использованы цены препаратов антиретровирусной терапии (АРВТ) на уровне госзакупок в Сирии, 2020 г. Результаты [15] оценки стоимости препаратов представлены в таблице 5.1.

В исследуемой группе среди назначаемых препаратов наиболее дорогостоящим является Фузеон (Т-20, 66492,1 рублей). Представлен в виде инъекционной лекарственной формы, рекомендован для схем резервного ряда. Более чем в два раза дешевле Фузеона стоимость другого препарата резервного ряда – Исентресса (RAL) при цене за упаковку 31634,6руб. Далее следуют Интеленс (ETV), Презиста (DRV) часто назначаемые в случае неэффективности терапии в составе схем второго ряда или непереносимости других препаратов из соответствующего класса.

Таблица 5.1 – Стоимость антиретровирусных препаратов, применяемых в популяции, на основе цен бюджетной закупки

№ п/п	МНН	Торговое наименование, лекарственная форма, дозировка	Стоимость одной единицы, руб.	Стоимость упаковки, руб.	Отклонение
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)					
1	TDF	Тенофовир 300мг, таб. №30	265,2	7955,1	-4461,2
2	ABC/ЗТС	Кивекса, 600+300мг, таб. №30	220,2	6607,1	-6607,1
3	Ф-АЗТ	Никавир, 200мг, таб. №20	37,2	743,8	-743,8
4	AZT/ЗТС	Комбивир, 300мг+150 мг, таб. №60	60,0	3601,0	-3601,0
5	ABC	Зиаген, 300 мг, таб. №60	79,0	4741,5	-4741,5
6	ЗТС	Эпивир, 150мг, таб. №60	30,5	1828,4	-1828,4
7	AZT	Тимазид, 300мг, таб. №60	7,9	471,0	-471,0
8	ddI	Видекс, 400мг, капс. №30	85,0	2550,5	-2550,5
9	d4T	Стаг, 40мг, капс. №56	39,4	2204,0	-2204,0
	среднее		91,6	3411,4	
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (нНИОТ)					
1	ETV	Интеленс, 100мг, таб. №120	157,6	18916,3	-10648,8
2	NVP	Вирамун, 200мг, таб. №60	20,6	1233,4	+54536,2
3	EFV	Стокрин, 600мг, таб. №30	27,4	821,2	+5831,3
	Среднее		68,5	6990,3	
Ингибиторы протеазы (ИП)					
1	DRV/r	Презиста, 400мг, таб. №60	272,6	16356,5	-6531,2
2	ATV/r	Реатаз, 200мг, капс. №60	148,6	8918,9	-660,4
3	LPV/r	Калетра, 200+150мг, таб. №120	57,3	6879,8	+1421,2
4	NFV	Вирасепт, 250 мг, таб. №270	42,8	11546,9	-2831,5
5	RTV	Норвир, 100мг, капс. №60	59,7	3582,4	+4229,3
6	IDV	Криксиван, 400мг, капс. №180	12,1	2175,5	+5678,9
	Среднее		98,9	8243,4	
Другие классы (препараты резерва)					
1	T-20	Фузеон, лиофил. д/ин., 90мг/мл №60	1108,2	66492,1	
2	RAL	Исентресс, 400мг, таб. №60	527,2	31634,6	

Наименьшая цена за упаковку была отмечена у таких препаратов, как Тимазид (AZT, 471,0 руб) и Никавир (Ф-АЗТ, 743,8 руб.). Стоит отметить, эти два

препарата — единственные российские антиретровирусные препараты, представленные на настоящий момент на фармацевтическом рынке, при этом Никавир является оригинальным препаратом. Кроме того, было выявлено, что средняя стоимость препаратов класса нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), составляющих основу антиретровирусной терапии (АРВТ), оказалась 3411,4 руб. за упаковку на один месяц, при этом наиболее дорогой препарат в пределах класса — Тенофовир (TDF), наименее дорогой — Тимазид (AZT). Средняя стоимость упаковки третьего препарата стандартной схемы АРВТ первого ряда была в случае ИП — 8243,4руб., в случае ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)— 6990,3 руб.

5.2. Результаты анализа стоимости применяемых схем антиретровирусной терапии

Фармакоэпидемиологический анализ схем АРВТ выявил, что в качестве схем 1-й линии пациентам назначали два препарата класса НИОТ и один препарат класса ННИОТ (в 65,0% случаев) либо класса ИП (в 35,0% случаев). Стоимость каждой из схем первого ряда и частота их назначения в исследуемой группе представлены в таблице 5.2.

Особый интерес представляет выбор первой схемы АРВТ для пациентов, ранее не принимавших терапию, с точки зрения затрат на лекарственное обеспечение. В исследуемой группе средняя стоимость первой назначенной схемы составила 8970,0 руб./месяц, при этом первые десять наиболее дорогих схем первого ряда включают в качестве третьего компонента препарат класса ингибиторов протеаз (ИП) [14].

Таблица 5.2 – Стоимость схем АРВТ первого ряда и частота их назначения

№ п/п	Схема АРВТ			Частота назначений, %	Стоимость терапии, руб.		USD
					месяц	год	год
1.	AZT/3TC	EFV		34.5	4421,3	53056,1	1689,8
2.	AZT/3TC	LPV/r		13.8	10484,5	125814,4	4007,1
3.	Ф-АЗТ	ddI	EFV	6.9	8223,2	98678,4	3142,8
4.	AZT	ddI	LPV/r	5.2	10351,9	124222,8	3956,4
5.	Ф-АЗТ	3TC	NVP	5.2	7521,9	90262,7	2874,8
6.	ABC	3TC	EFV	5.2	7390,8	88689,7	2824,7
7.	AZT/3TC	NVP		5.2	4835,7	58028,2	1848,1
8.	ABC/3TC	DRV/r		3.4	22962,4	275548,2	8775,9
9.	ABC/3TC	LPV/r		1.7	13493,0	161916,6	5156,9
10.	D4T	3TC	ATV	1.7	13104,4	157253,2	5008,4
11.	AZT/3TC	ATV		1.7	12518,1	150217,2	4784,3
12.	ddI	3TC	LPV/r	1.7	11263,0	135156,1	4304,6
13.	d4T	3TC	LPV/r	1.7	11070,9	132850,4	4231,2
14.	TDF	3TC	EFV	1.7	10602,9	127235,0	4052,3
15.	ABC/3TC	EFV		1.7	7428,0	89135,9	2838,9
16.	Ф-АЗТ	3TC	EFV	1.7	7107,6	85290,7	2716,4
17.	D4T	3TC	EFV	1.7	5007,7	60092,1	1913,9
18.	ddI	AZT	EFV	1.7	4288,7	51464,5	1639,1
19.	AZT	3TC	NVP	1.7	3979,1	47749,4	1520,8
Среднее					9266,1	111192,7	3548,8

При этом максимальные затраты были связаны с назначением комбинации Кивекса (ABC/3TC) + Презиста (DRV/r) — 22962,4 руб./месяц, применение которой допускают в качестве первой схемы только в случае острых противопоказаний относительно других препаратов. Несмотря на высокую эффективность и безопасность данной комбинации, широкое применение в САР пока ограничено именно ввиду большей стоимости по сравнению с другими комбинациями. Наименее дорогой оказалась схема, включающая Тимазид (AZT) + Эпивир (3TC) + Вирамун (NVP) — 3979,1 руб./месяц. Средняя стоимость схем первого ряда на основе 2НИОТ + ННИОТ составила 6547.2 руб./месяц, к которым также относится наиболее часто назначаемая (34%) схема первого ряда Комбивир (AZT/3TC) + Стокрин (EFV) — 4421,3 руб./месяц (рекомендована Национальным руководством при отсутствии острых противопоказаний [27]).

Средняя стоимость схем 2НИОТ + ИП (ингибиторов протеаз) составила 13556,6 руб./месяц, что в 2 раза выше средней стоимости 2НИОТ + ННИОТ. Наиболее часто назначаемой схемой (в 13,8% случаев) на основе ИП является Комбивир (AZT/3TC) + Калетра (LPV/r), стоимость которой составила 10484,5 руб.

При изучении комбинаций антиретровирусных препаратов, назначаемых в случае иммунологической и вирусологической неэффективности терапии, были определены схемы второго и третьего ряда (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Стоимость схем второго и третьего ряда, применяемых в исследуемой группе

№ п/п	Схема АРВТ			Стоимость терапии, руб.		USD
				месяц	год	год
1.	ABC/3TC	DRV/r	T-20	89453,9	1073446,5	34188,2
2.	ABC/3TC	LPV/r	T-20	79982,7	959792,5	30568,4
3.	ABC/3TC	RAL		38241,7	458899,9	14615,5
4.	AZT/3TC	RAL		35235,0	422820,1	13466,4
5.	ABC/3TC	ETV		25519,0	306228,3	9753,1
6.	ABC/3TC	DRV/r		22962,4	275548,2	8775,9
7.	ABC/3TC	ATV/r		16346,3	196155,5	6247,4
8.	ABC/3TC	LPV/r		13493,0	161916,6	5156,9
Среднее				40154,2	481850,9	15346,5

В результате анализа стоимости схем было выявлено, что средняя стоимость терапии второго ряда в месяц составляет 40154,2 рублей, что превосходит среднюю стоимость терапии первого ряда в 4 раза и связано с применением дорогостоящих препаратов нового поколения. Максимальная стоимость среди всех применяемых в исследуемой группе схем была отмечена у комбинации Кивекса (ABC/3TC) + Презиста (DRV/r) + Фузеон (T-20) — 89453,9 рублей (за 1 месяц).

Принимая во внимание полученные данные относительно стоимости и частоты исходно назначаемых схем антиретровирусной терапии (АРВТ), очевидно, что необходимо проведение дальнейших фармакоэкономических исследований для обоснования оптимального выбора первой и последующих схем АРВТ.

5.3. Оценка затрат, возникающих при изменении схем антиретровирусной терапии

В ходе фармакоэпидемиологической части исследования было установлено, что изменения в первоначально назначенные схемы АРВТ вносились довольно часто. На начало 2019 года первая схема АРВТ была изменена у 241 пациента, (в 78,25% случаев) [14]. При этом в рамках фармакоэкономического анализа наибольший интерес представляли изменения в стоимости терапии в случае замены ввиду возникновения непереносимых побочных эффектов (в 47,8% случаев), отсутствия препарата (в 16,5% случаев) и неэффективности применяемой схемы в отношении подавления вирусной репликации и восстановления иммунной системы (в 8,7% случаев).

При оценке затрат, возникающих при необходимости замены первой назначенной схемы антиретровирусной терапии в проведенном исследовании учитывали только разницу в стоимости антиретровирусной терапии: схемы, назначенной в результате неудачного исхода, и предшествующей ей схемы лечения. Однако следует допускать, при неудаче терапии всегда возникает необходимость в дополнительных визитах пациента в центр, в проведении дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, в том числе дорогостоящие тесты на определение резистентности вируса и генотипирование. В случае возникновения побочных эффектов дополнительные затраты могут быть связаны с госпитализацией пациента и проведением лекарственной коррекции нежелательных явлений.

Изменение схемы по причине неэффективности:

При замене терапии в случае неэффективности (в 8,6% случаев) назначали схемы АРВТ второго ряда, которые согласно рекомендациям должны включать препарат нового класса. В 3-х случаях осуществляли замену обоих препаратов, в остальных случаях – заменяли один препарат. При назначении схемы третьего ряда терапию дополняли энфувиртидом (ингибитор проникновения).

При этом во всех случаях вновь назначенная схема была более дорогостоящей: увеличение расходов на лекарственное обеспечение составило 189373,5 тыс. руб. в месяц, что в среднем составляет 23671,7 рублей на одного пациента. В таблице 5.4 представлены суммовые разницы изменений стоимости терапии с учетом смены для всего рассмотренного периода.

Таблица 5.4. – Изменение в стоимости лечения при замене схем антиретровирусной терапии

№ п/п	Причина замены схемы АРВТ	Частота случаев	Средняя стоимость, месяц/ руб.		Изменение стоимости, месяц/ руб.	
			исходная схема	назначенная схема	в совокупности	на 1 пациента
1.	Побочные эффекты АРВТ	48,3%	8291.7	11147.7	+166898,9 - 26484,6	+5057,5 -802,6
2.	Отсутствие препарата	16,5%	8654.7	9877.6	+ 50342,8 -21107,7	+4576,6 -2464,3
3.	Неэффективность терапии	8,7%	11271.4	30208.7	+189373,5	+23671,7
4.	Планирование беременности	8,7%	6970.5	11283.36	+44397,0	+4439,7
5.	Оптимизация схемы	5,2%	8963.4	10594.45	+9786,3	+1631,0
Итого					+460798,5 -54860,1	+10017,4 -1192,6

Таблица 5.5 – Изменение в стоимости терапии при замене схем антиретровирусной терапии

№ п/п	Вызвавший НЛР ЛП1	Назначенный ЛП2	Частота случаев, %	Разница стоимости/месяц, рубль, ЛП2-ЛП1	Отклонение
1.	LPV/r	ATV	13.6	+1968.6	-236.6
2.	AZT/3TC	ABC/3TC	9.9	+2910.6	+705.4
3.	AZT/3TC	Ф-АЗТ	7.4	+831.6	-1373.6
4.	ddI	ABC/3TC	6.2	+2121.2	-84.0
5.	EFV	LPV/r	6.2	-5869.5	-8074.7
6.	AZT/3TC	D4T	4.9	-1201.2	-3406.4
7.	LPV/r	DRV	3.7	+9168.6	+6963.4
8.	EFV	ATV	3.7	+7838.1	+5632.9
9.	Ф-АЗТ	ABC/3TC	3.7	+2079.0	-126.2
Среднее				2205,2	

Таким образом, в случае возникновения побочных эффектов препарат, плохо переносимый пациентом или представляющий угрозу для его жизни, в большом числе случаев заменяли более дорогими препаратами нового поколения с лучшим профилем безопасности.

Изменения схемы АРВТ, связанные с другими причинами:

В соответствии с данными фармакоэпидемиологического анализа изменение схемы с целью оптимизации отмечалось в 5,2 % случаев. При этом чаще всего требовалась замена абакавира и ламивудина или зидовудина и ламивудина на аналогичные комбинированные препараты (Кивекса, Комбивир), что позволяло сократить число принимаемых таблеток и увеличить таким образом приверженность пациента к терапии. При этом данная тактика привела к общему увеличению затрат на 9786,3 руб., или 1631,0 руб. на пациента в месяц, так как комбинированные формы оказались более дорогими, чем отдельные компоненты (таблица 5.4).

В 8,7% случаев замену терапии проводили ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность. В 80,0% случаев требовалось заменить тератогенный эфавиренз (EFV) на лопинавир (LPV/r), рекомендуемый для

назначения беременным женщинам. Увеличение расходов составило 44397 руб. на 1 месяц, или 4440 рублей на 1 пациента (таблица 5.5).

В большинстве случаев при замене первоначально назначенной схемы антиретровирусной терапии затраты на лекарственное обеспечение пациентов увеличивались (на 460798.5 рублей/месяц, или 10017.4 рублей/месяц в среднем на 1 пациента, менявшего схему), так как была назначена более дорогая схема лечения. При этом в случае замены первой схемы по причине развития нежелательных лекарственных реакций (у 47,8% популяции), их доля структуре общих затрат на изменение терапии составила 36,0% (рисунок 5.1). В случае замены по причине неэффективности терапии (у 8,6% популяции), несмотря на значительно меньшее число таких случаев, затраты составили 43,0% от общей суммы и связаны с необходимостью применения препаратов второго, а также резервного ряда. В 16,5% случаев первую назначенную схему пришлось модифицировать по причине отсутствия препарата в наличии, затраты на эти замены составили 11,0% в общей структуре затрат [14].

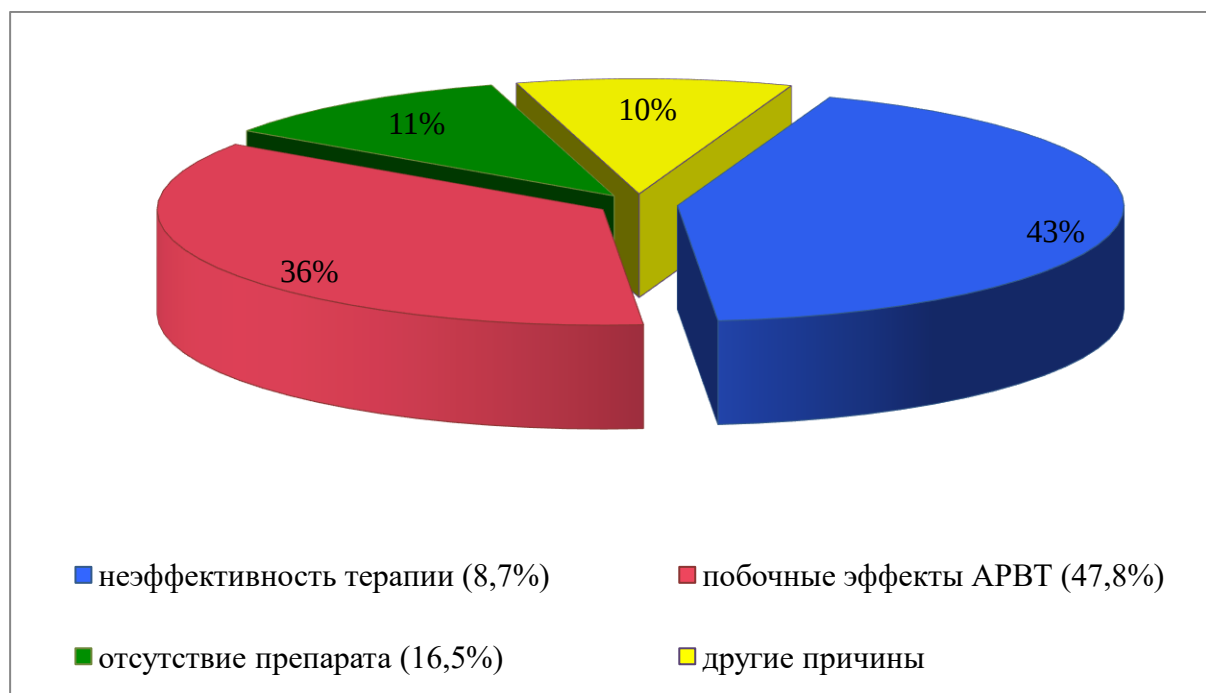


Рисунок 5.1– Доля каждой из составляющей в общих затратах на изменение смены, %

Полученные данные являются дополнительным обоснованием необходимости назначения в качестве схем первого ряда препаратов с более высоким профилем безопасности, а также к усилению мер по улучшению приверженности пациентов к лечению, что в совокупности позволит снизить высокие затраты на частую замену АРВТ. Кроме того, стоит еще раз подчеркнуть, что затраты, связанные с заменами по причине отсутствия в центре необходимых препаратов следует предотвращать путем лучшей организации лекарственного обеспечения [1].

Результаты оценки эффективности анализируемых схем терапии с учетом дисконтирования представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Результаты анализа эффективности применения анализируемых схем терапии в течение пяти лет

	AZT/3TC EFV	AZT/3TC LPV/r	Ф-АЗТ ddI EFV
Количество потерянных лет ожидаемой жизни (на 1 усреднённого больного из первонач. популяции), год	0,52	0,58	0,59
Доля пациентов с РНК <50 копий/мл (от числа пациентов, которым ЛП был назначен первоначально), %	67	51	49
LYG (Годы сохранённой жизни)	4,921	4,884	4,846
Количество госпитализаций (на 1 усреднённого пациента)	1,948	2,451	2,412
QALY (Годы сохранённой жизни с поправкой на качество)	3,817	3,809	3,801

В результате моделирования АРВТ в течение пяти лет наибольшее число (67%) пациентов достигло РНК-ВИЧ <50 копий/мл при назначении схемы AZT/3TC+EFV (учитывались пациенты, принимавшие указанную схему, а также пациенты, переключившиеся на усредненную схему). Помимо этого, назначение указанной схемы терапии, в сравнении с назначением схем AZT/3TC+LPV/r и Ф-АЗТ + ddI + EFV по окончании пятилетнего периода было связано с возникновением большего числа случаев госпитализации [22].

Необходимо отметить, что согласно полученным результатам, показатели смертности также ниже в группе, в которой изначально назначалась схема AZT/ЗТС+EFV. Число потерянных лет ожидаемой жизни при назначении данной схемы ниже, чем на схемах, включающих AZT/ЗТС+LPV/r и Ф-АЗТ + ddI + EFV. Количество продлённых лет жизни (LYG) на указанной схеме максимально - 4,921 года. Учитывая, что от степени контроля над ВИЧ зависит качество жизни пациентов, показатель количества продленных лет качественной жизни (QALY) - также наивысший на схеме рилпивирин/ тенофовир/ эмтрицитабин (QALY=3,817) [22].

Затраты на АРВТ в течении года являются наименьшими в случае применения схемы AZT/ЗТС+EFV. Учитывая, что при назначении данной схемы отмечено меньшее число госпитализаций, то соответственно и затраты на медицинскую помощь последним в течение средней ожидаемой продолжительности жизни будут ниже [22].

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖИТЕЛЕЙ СИРИИ

Для анализа качества жизни людей, живущих (ЛЖВ) с ВИЧ пациенты были разделены на три исследовательские группы [49]. Основную группу составили 100 пациентов с ВИЧ-позитивным статусом, получавших АРВТ, из них - I подгруппа 73 пациента которые применяли схему Viraday TDF+FTC+EFV и II подгруппа 27 человек, получавших Duovir-n AZT+3TC+NVP. Контрольно группу составили 100 взрослых условно здоровых жителей САР в возрасте от 19 до 65 лет. Характеристика исследовательских групп представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Характеристика исследуемых групп пациентов

Группы	Возраст	Пол		Место		ПИН
		м	ж	город	село	
Контрольная группа (n = 100)	19-65	54	46	72	28	
Основная Группа (n = 100)	18-62	52	48	78	22	30
I подгруппа Viraday TDF+FTC+EFV n = 73	18-62	42	31	59	14	22
II подгруппа Duovir-n AZT+3TC+NVP n = 27	18-62	17	10	19	8	8

Как видно из данных таблицы 6.1, по возрасту, полу и месту жительства группа ЛЖВ и группа относительно здоровых жителей Сирии практически не различались. Возраст ВИЧ-инфицированных пациентов колебался от 18 лет до 62 лет, в среднем составляя $35,7 \pm 10,03$ лет. Больше всего ВИЧ-инфицированных было в возрастных пределах 32-37 лет. Во всех группах преобладали пациенты мужского пола. Жителей города было больше чем жителей сельской местности, и такая тенденция прослеживалась во всех группах.

Таблица 6.2 – Показатели качества жизни контрольной группы (здоровые жители Сирийской Арабской Республики) и основной группы (больные ВИЧ в целом)

Шкала опросника SF 36	Пациенты с ВИЧ (n=100), баллы	Контрольная группа (n=100), баллы	p
1. Общее состояние здоровья (GH)	44,52 ± 2,17	82,51 ± 2,53	<0,001
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	49,22 ± 1,17	79,54 ± 1,71	<0,001
3. Физическое Функционирование (PF)	63,04 ± 3,19	88,15 ± 2,29	<0,05
4. Интенсивность боли (BP)	60,01 ± 2,76	84,1 ± 5,42	<0,05
5. Жизненная Активность (VT)	44,76 ± 4,71	83,31 ± 2,19	<0,001
6. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	52,19 ± 3,15	75,94 ± 1,47	<0,05
7. Психическое здоровье (MH)	51,54 ± 3,28,	73,12 ± 3,13	<0,05
8. Социальное функционирование (SF)	62,11 ± 1,32	84,46 ± 2,15	<0,05

Как видно из таблицы 6.3 средние значения всех без исключения показателей качества жизни (КЖ) были ниже у пациентов с ВИЧ-позитивным статусом, чем у здоровых жителей Сирии. Снижение показателей КЖ было установлено по всем шкалам. Значение по шкале, которая характеризует общее здоровье у ВИЧ-инфицированных, достигало $44,52 \pm 2,17$, а в группе контроля - $82,51 \pm 2,53$ ($p < 0,001$). Самые низкие показатели выявлены по шкале жизненная активность (VT) - $44,76 \pm 4,71$ против $83,31 \pm 2,19$ в контрольной группе ($p < 0,001$). По шкале ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) результаты составили $49,22 \pm 1,17$, против $79,54 \pm 1,71$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Низкие результаты получены также по шкалам, соответствующим психическому компоненту здоровья: психическое здоровье (MH) $51,54 \pm 3,28$, против $73,12 \pm 3,13$, $p < 0,05$, ролевое функционирование обусловленное эмоциональным состоянием (RE) - $52,19 \pm 3,15$ в опытной группе и $75,94 \pm 1,47$ - в контрольной ($p < 0,05$).

Несколько лучшие показатели получены по шкалам: интенсивности боли (BP) в опытной группе $60,01 \pm 2,76$, а в группе контроля - $84,1 \pm 5,42$ ($p < 0,05$) социальное функционирование (SF) - $62,11 \pm 1,32$ против $84,46 \pm 2,15$ ($P < 0,05$) и физическое функционирование (PF) $63,04 \pm 3,19$ против $88,15 \pm 2,29$ ($p < 0,05$).

На рисунке 6.1 приводим результаты сравнения общего показателя здоровья, физического и психического компонентов пациентов первой группы и контрольной группы.

Рисунок 6.1 иллюстрирует, что общее состояние здоровья у ВИЧ-инфицированных пациентов в среднем достигал $53,5 \pm 8,13$, против $84,5 \pm 3,25$ у здоровых людей, $p < 0,05$. Физический компонент здоровья у ВИЧ-инфицированных был на уровне $54,3 \pm 1,23$ против $83,5 \pm 2,73$ $p < 0,05$, психический компонент был значительно ниже чем в опытной группе - $52,5 \pm 2,15$ против $79,4 \pm 2,45$, $p < 0,05$.

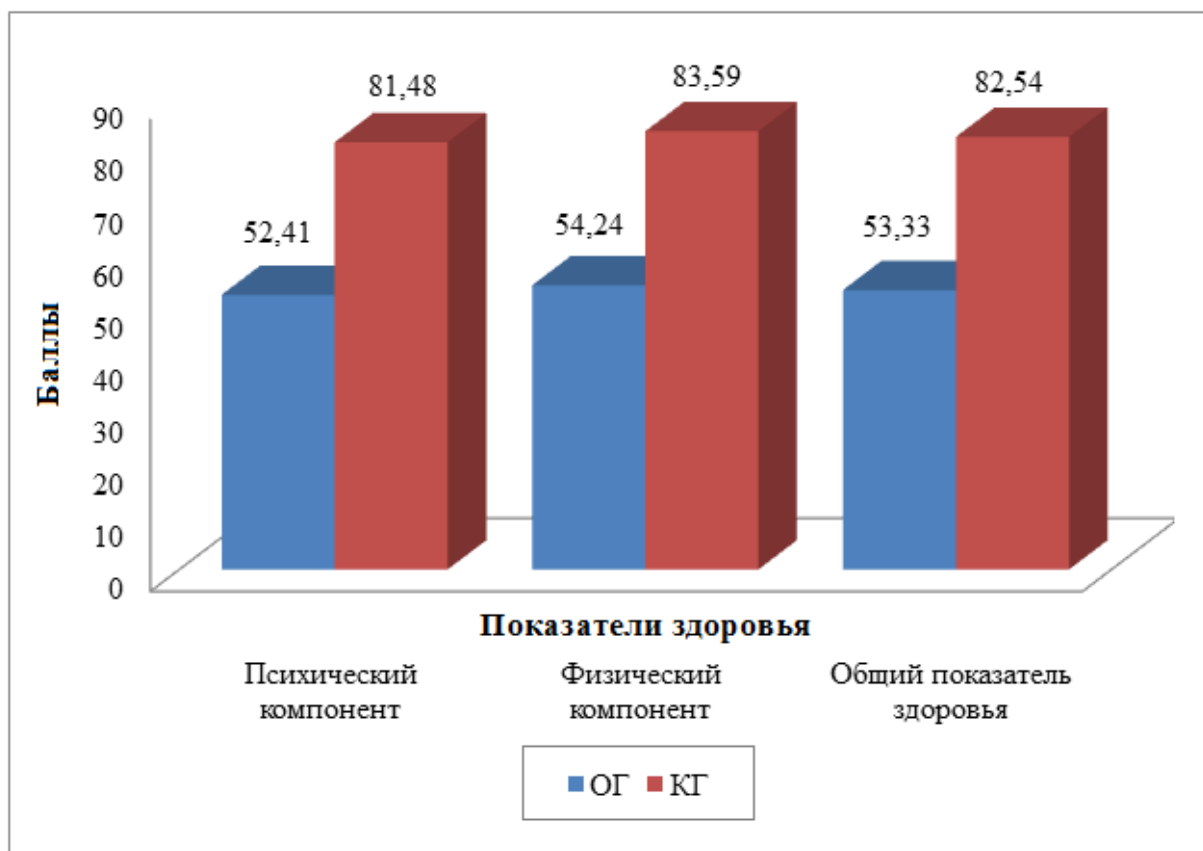


Рисунок 6.1– Сравнение общего показателя здоровья, физического и психического компонентов, (%)

Такой результат свидетельствует, что ВИЧ негативно влияет на физическое здоровье, очевидно, за счет развития оппортунистических инфекций, а угнетение психического компонента вероятно обусловлено стигмами дискриминации, внутренним когнитивным диссонансом и социальным неприятием.

КЖ ЛЖВ является важным мультипроблемным вопросом, который имеет не только медицинские, но и психологические и социальные составляющие. Продолжается острая дискуссия о факторах, которые имеют весомое влияние на КЖ: ведущую роль занимают проблемы с физическим здоровьем, или психологические проблемы, связанные с неприятием в обществе. Наше мнение совпадает с мнением исследователей, особенно значителен отрицательный влияние стигм дискриминации на качество жизни пациентов с положительным ВИЧ-статусом.

Изучая качество жизни у пациентов с ВИЧ-положительным статусом в зависимости от схемы АРВТ обнаружили различия в значениях большинства шкал опросника (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Показатели качества жизни пациентов в группе ВИЧ в зависимости от схемы антиретровирусной терапии

Шкала опросника SF 36	Пациенты с ВИЧ (n=100)		Группа сравнения (n=100)
	I подгруппа n = 73	II подгруппа n = 27	
1. Общее состояние здоровья (GH)	49,39 ± 1,12 *	38,82 ± 4,67 *	82,51 ± 2,53
2. Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (RP)	51,33 ± 2,45	48,18 ± 3,24	79,54 ± 1,71
3. Физическое Функционирование (PF)	68,73 ± 2,15	57,36 ± 4,12	88,15 ± 2,29
4. Интенсивность боли (BP)	63,83 ± 4,25	56,29 ± 7,18	84,1 ± 5,42
5. Жизненная Активность (VT)	51,29 ± 1,73*	38,46 ± 3,38*	83,31 ± 2,19

Продолжение Таблицы 6.3

6. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	57,84 ± 2,73	46,23 ± 2,86	75,94 ± 1,47
7. Психическое здоровье (MH)	52,61 ± 1,08	50,45 ± 3,72	73,12 ± 3,13
8. Социальное функционирование (SF)	67,21 ± 1,52 *	56,74 ± 2,87 *	84,46 ± 2,15

Наибольшая разница была отмечена в шкалах, характеризующих физический компонент здоровья. В частности, общее состояние здоровья у пациентов, получавших схему Duovir-n составило $38,82 \pm 4,67$ баллов против $49,39 \pm 1,12$ у пациентов получавших терапию Viraday ($p < 0,05$). Показатель жизненной активности у пациентов получавших Viraday составил $51,29 \pm 1,73$, а в подгруппе Duovir-n - $38,46 \pm 3,38$, по шкале социальное функционирование результаты составили $67,21 \pm 1,52$ и $56,74 \pm 2,87$, соответственно ($p < 0,05$).

Эффективное лечение с применением АРВТ улучшают показатели физического здоровья. Однако психический компонент здоровья улучшается незначительно, что может свидетельствовать о значительном бремени стигм дискриминации со стороны социума.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение ВИЧ-инфицированных лиц является высокочатратной медицинской технологией для любой страны мира. Целью современной системы здравоохранения является развитие ее социально ориентированной модели. Такой подход обеспечит оптимизацию терапии больных, предусматривает применение фармакоэкономических обоснованных ЛС и схем лечения с целью предоставления качественной фармакотерапевтической помощи и оптимального использования ресурсов.

Из-за значительной распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченного финансирования, проведение данного исследования является актуальным, так как позволяет выбрать рациональную фармакоэкономически обоснованную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов. Данное исследование представляет собой комплексное эпидемиологическое, фармакоэпидемиологическое, фармакоэкономическое и социологическое исследование схем АРВТ в Сирийской Арабской.

На первом этапе проведен ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ на основе медицинской документации пациентов из Национального центра. Определяли тенденции развития ЭП ВИЧ-инфекции, анализировали динамику заболеваемости, включая социодемографические параметры, клинические и лабораторные данные, данные по предполагаемому пути заражения ВИЧ-инфекцией. Оценивали стадию и фазу ВИЧ, исходные иммунологические параметры и их динамику, наличие сопутствующих патологий.

Оценка эпидемиологии ВИЧ в Сирийской Арабской Республике осложняется военными событиями, релевантные результаты есть до 2014 года. В САР, с учетом развития ситуации с ВИЧ и СПИДом с 2014 года, для государственной системы здравоохранения существует сложная проблема, которая может привести к быстрому росту новых случаев заражения ВИЧ и увеличению смертности среди пациентов со СПИДом. Предпринятые попытки оценить проблему ВИЧ и СПИД в

Сирийской Арабской Республике показывают усилия сирийской системы здравоохранения по управлению этой категорией пациентов даже под давлением войны.

Достоверная информация о ВИЧ-статусе является ключевым элементом в современной стратегии ВИЧ-профилактики. Наиболее информативными материалами, помогающими объективно оценить эпидемическую ситуацию, являются данные сероэпидемиологических исследований [10, 144, 187], которые базируются на анализе частоты определения специфических серологических маркеров в образцах сывороток (или плазмы) крови лиц, принадлежащих к различным группам населения. Частота выявления маркеров рассчитывается на обследуемый контингент; вместе с тем, на основе метода экстраполяции ее вероятная величина может быть определена и среди других групп населения, которые не охвачены обследованием [144].

Таким образом, можно определить уровень распространенности инфекции в той или иной популяции, на отдельной территории и т.д., то есть, получать объективную информацию о распространении ВИЧ-инфекции, на основании результатов сероэпидемиологических мониторинга (СЭМ) - методического подхода, что является важной составляющей рутинного эпидемиологического надзора и состоит, в частности, в отслеживании изменений заболеваемости (мониторинг изменений заболеваемости) в определенной группе населения или среди населения в целом, путем определения изменений в распространенности специфических маркеров инфицирования ВИЧ, оцененных по результатам серологического скрининга [10].

Тестирование на ВИЧ должно быть доступно для всех, и это важная задача для системы здравоохранения, имеющая целью обеспечить проверку максимально возможных объемов населения страны. В Сирийской Арабской Республике полноценные данные, характеризующие результаты системы тестирования на ВИЧ доступны за период 2009-2014 годов. Эти результаты демонстрируют ведущую роль обязательного тестирования на ВИЧ среди конкретных групп населения

(женщины секс-работницы, гомосексуалисты и другие мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, люди, употребляющие инъекционные наркотики), таким образом было выявлено 91,4% новых заражения случаев ВИЧ [42].

На втором месте по значимости оказались центры добровольного тестирования на ВИЧ, которые обеспечили выявление 5,7% новых случаев заражения. Высокий интерес представляет тот факт, что заболеваемость ВИЧ среди контингента, прошедшего тестирование в консультационных и добровольных центрах тестирования на ВИЧ была самой высокой, 0,19% (против 0,09% в популяции, проходившей обязательное тестирование на ВИЧ). Эти результаты подчеркивают важность необязательных подходов в тестировании на ВИЧ. Внедрение тестирования на ВИЧ в обычной практике и легкий доступ к нему могут помочь добиться максимального выявления ВИЧ среди населения.

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, самый простой доступ может быть обеспечен при использовании технологии самотестирования на ВИЧ, утвержденный для безрецептурного использования в США, Великобритании и Франции. Оценивая реальную ситуацию в САР, можно сделать вывод о том, практическое внедрение вышеуказанной технологии в настоящее время маловероятен вследствие высокого социо-экономического бремени государства и бедственного состояния значительной части населения. Актуальной мерой является восстановление адекватно работавшей в довоенное время системы диагностики ВИЧ-инфекции и активное просвещение населения. Общая численность населения, живущего с ВИЧ в конце 2011 года в Сирийской Арабской Республике составила 329 человек, на конец 2017 имеется информация о 477 людях, живущих с ВИЧ. На сегодняшний день отсутствует полная и объективная картина касательно уровня заболеваемости ВИЧ в Сирийской Арабской Республике, хотя согласно полученным данным, есть некоторые территории, представляющие показательно высокие значения по данному параметру, такие, как Ас-Сувайда, где заболеваемость ВИЧ составляет около 2,7 на 100 000 населения. Эти данные отражают тенденцию роста ВИЧ в САР, в то время как в мире

наблюдается стабилизация ситуации с показателем около 0,04% населения мира, заражаемого ВИЧ каждый год (данные 2017 г.).

Анализ передачи ВИЧ в САР показывает тот же ведущий маршрут, что и во всем мире - сексуальный контакт. Согласно полученным данным в Сирийской Арабской Республике также наблюдается доминирование гетеросексуальной передачи - 62,8% против почти 70% во всем мире.

Оценка состояния ВИЧ-инфицированных и реалий АРВТ в САР была сделана с использованием базы данных Национальной программы по СПИДу (Министерство здравоохранения, Дамаск, Сирия), действительной на 2016 год. Анализ диагностических мероприятий, необходимых для пациентов с ВИЧ/СПИД продемонстрировал лишь частичный охват популяции пациентов такими жизненно важными тестами, как число CD4 клеток (66.2%), число клеток CD8 (41.6%), и вирусная нагрузка (19.6%).

Измерение числа CD4 клеток позволяет контролировать прогрессирование болезни и по-прежнему является одним из наиболее важных параметров для принятия решения о старте АРВТ, эффективности АРВТ и изменении АРВТ. Среди 204 ВИЧ-инфицированных пациентов CD4 тестирование было проведено только один раз в 41,5% случаев, в начале АРТ. Число CD8 клеток было протестировано в меньшинстве пациентов, с множественной оценкой только в 36,4%. Среднее значение клеток CD4 составило 449,6 (323,0), среднее значение клеток CD8 составило 856,7 (510,6), в то время как диапазон нормальных значений для CD8 клеток находится, по данным некоторых авторов, в пределах 209-924 клеток/мкл.

Попытка оценить отношение клеток CD4/CD8 выявила дополнительные низкие значения для 21,2% (0,5). Вопрос о том, какие значения отношения CD4/CD8 следует считать нормальными, по-прежнему остается предметом дискуссии. Некоторые авторы предполагают, что значения между 1,5 и 2,5 должны расцениваться как оптимальные с учетом возможного влияния пола, возраста, этнической принадлежности, генетики и других факторов. Wikby A. et al (2008)

оценивали отношение CD4/CD8 среди населения в целом, при этом, по мнению авторов, нормальной величиной можно считать показатель около 1,8.

Trickey A. et al (2017) продемонстрировали, что для всех пациентов, получающих АРТ более 10 лет, среднее значение числа CD8 клеток снизилось с 1040 кл/мкл на базовом уровне до 942 кл/мкл за 1 год и с формированием плато вокруг значения 930; среднее число CD4 клеток выросло с 507 до 678 за 10 лет; среднее значение отношения CD4/CD8 увеличилось с 0,49 базового уровня до 0,58 за 1 год, по прошествии 10 лет АРВТ – до 0,73. По результатам нашего исследования для общей популяции 204 пациентов продолжительность АРВТ составила 7,1 (2,7) год. Разделив пациентов на группы в зависимости от схемы АРТ, мы обнаружили, что максимальная средняя продолжительность антиретровирусной терапии была у пациентов, использовавших Дуовир-Н - 6,8 (2,4) лет. Лучшие средние иммунологические параметры были отмечены у пациентов, получавших Вирадей (TDF-FTC-EFV): среднее значение числа CD4 клеток составило 422.1(373.0), среднее значение числа клеток CD8 составило 764,3 (350.3) и отношение CD4/CD8 составило 0.74 (0,57).

Оценка эпидемиологической ситуации с ВИЧ в САР выявила риски роста реальной популяции ВИЧ-инфицированных, основываясь на данных о ряде регионах, хотя в настоящее время нет соответствующих данных о заболеваемости ВИЧ на всей территории Сирии. Стандартный мониторинг основных параметров, таких как CD4, CD8 клетки, вирусная нагрузка, демонстрирует выраженное несоответствие рекомендациям ВОЗ, что, по-видимому, может быть результатом реального функционирования системы в условиях социально-экономического кризиса, а также может быть обусловлено темпами миграции людей вследствие военных событий. Важным фактом является функционирование сирийской системы здравоохранения на правительственном уровне, обеспечивающее пациентов бесплатной АРВТ, что приводит к относительно удовлетворительным параметрам иммунологического ответа, числа клеток CD4 и CD8.

На втором этапе исследования проведен фармакоэпидемиологический анализ. Оценка перечня антиретровирусных препаратов, включенных в список препаратов для антиретровирусной терапии, представленных в Сирии, отражает современный подход к применению схеме, ориентированный на однократный прием лекарственного препарата, содержащего несколько активных ингредиентов, что нацелено на повышение комплаенса пациентов и соответствует параметрам эффективности антиретровирусной терапии, регламентируемым ВОЗ.

В результате анализа качественного состава антиретровирусных препаратов, включенных в список государственного обеспечения в Сирии, выявлено общее соответствие рекомендациям в отношении принципов групповой принадлежности компонентов схем лечения.

Ряд рекомендуемых препаратов для первоначального применения в качестве АРВТ в соответствии с обновленными Руководящими принципами (Биктегравир, Эльвитегравир/ Кобицистат, Долутегравир и Доравирин) не доступны в рамках льготной государственной программы помощи для пациентов САР.

Оценка фактической ситуации с антиретровирусной терапией ВИЧ в Сирии проводилась по результатам анализа данных 201 пациента, средний возраст $41,13 \pm 11,61$, из которых 65,67% - мужчины и 34,33 – женщины.

Анализ применяемых в 2018 г. схем лечения показал, что в половине случаев (50,32%, $n=155$) применялась комбинация TDF+FTC+EFV; AZT+3TC+NVP – у 30,84% ($n=95$); D4T+ABC+3TC – у 7,47% ($n=23$); TDF+FTC_LPV/r – у 5,19% ($n=16$); AZT+3TC+LPV/r – у 3,25% ($n=10$); 3TC child+ABC+LPV/r – у 1,95% ($n=6$) и LPV/ r+ABC+3TC – у 0,97% у 1 пациента ($n=1$). В сравнении со схемами, которые использовались в 2017 году, в 2018 г. добавлены 3 новые схемы АРВТ: D4T+ABC+3TC – 7,47% ($n=23$), 3TC child+ABC+LPV/r child – 1,95% ($n=6$) и LPV/ r+ABC+3TC – 0,97% ($n=1$) [14].

Далее проведен анализ причин изменения схем первой линии АРВТ, выявлено, что они вносились довольно часто: на начало 2019 года первая схема АРВТ была изменена в 78,25% случаев ($n=241$). Наиболее частой причиной замены

явились клинически значимые нежелательные побочные реакции на антиретровирусные препараты – у 48,55% (n=117).

Из 117 пациентов, которым была изменена схема АРТ 58,97% составили мужчины и 41,03% - женщины, средний возраст $37,4 \pm 0,2$ лет. При этом у мужчин отмечены более тяжелые стадии ВИЧ-инфекции, средний уровень лимфоцитов у мужчин составил $313,9 \pm 12,8$ кл/мкл, у женщин – $359,3 \pm 12,4$ кл/мкл, $p < 0,01$ [44].

На третьем этапе исследования выявлено, что нежелательные явления (анемия, нейротоксические расстройства, гипербилирубинемия, желтуха) выявлены в первые 12 недель от начала терапии. Выраженный диарейный синдром приводил к замене калетры. На поздних сроках приема АРВТ выявляли анемию – у 23,08% (n=27), дислипидемию – 9,40%(n=11), липоатрофию и диспепсию – по 8,55% (n=10), диарею 7,69% (n=9), гипербилирубинемиию и периферическую полиневропатию – по 6,84% (n=8).

Произведено 159 замен препаратов: 50,94% – группы НИОТ (81 препарат), 29,56% – ингибиторов протеазы (47 препаратов) – 19,50% группы ННИОТ (31 препарат),

В ходе данного этапа исследования выявлено, что позднее выявление ВИЧ-инфекции приводит к позднему началу АРВТ: у 18,2% пациентов – на стадии СПИДа, 48,1% имели уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мл; из них менее 100 кл/мл имели 18,6%. В результате в первой линии использовались альтернативные схемы с ингибиторами протеазы, 54,7% получали ИИ [44].

На четвертом этапе проведен фармако-экономический анализ схем антиретровирусной терапии у пациентов САР.

Для использования метода затраты-эффективность производили анализ стоимости антиретровирусной терапии в Сирии (на 01.01.2021 г., в рублевом эквиваленте). Выявлено, что наиболее дорогостоящими являются препараты резервного ряда: Фузеон (66492,1 руб.) и Исентресса (31634,6 руб.), а наименьшая цена за упаковку отмечена у российских препаратов Тимазид (471,0 руб.) и Никавир (Ф-АЗТ, 743,8 руб.). Средняя стоимость препаратов класса НИОТ,

составляющих основу АРВТ составила 3411,4 руб. за упаковку на один месяц, средняя стоимость упаковки третьего препарата стандартной схемы АРВТ первого ряда была в случае ИП составила 8243,4руб., в случае ННИОТ— 6990,3 руб.

Особый интерес представлял выбор первой схемы АРВТ для пациентов, ранее не принимавших терапию, с точки зрения затрат на лекарственное обеспечение. В результате фармакоэпидемиологического анализа схем АРТ выявлено, что в качестве схем 1-й линии пациентам назначали два препарата класса НИОТ и один препарат класса ННИОТ (в 65,0% случаев) либо класса ИП (в 35,0% случаев). Средняя стоимость первой назначенной схемы составляла 8970,0 руб./месяц, при этом первые десять наиболее дорогих схем первого ряда включают в качестве третьего компонента препарат класса ИП. Максимальные затраты выявлены при назначении комбинации Кивекса (ABC/3ТС) + Презиста (DRV/r) (22962,4 руб./месяц), наименее дорогая схема – Тимазид (AZT) + Эпивир (3ТС) + Вирамун (NVP) (3979,1 руб./месяц). Средняя стоимость схем первого ряда на основе 2НИОТ + ННИОТ составила 6547,2 руб./месяц, к которым также относится наиболее часто назначаемая (34%) схема первого ряда Комбивир (AZT/3ТС) + Стокрин (EFV) (4421,3 руб./месяц).

Средняя стоимость схем 2НИОТ + ИП составила 13556,6 руб./месяц, что в 2 раза выше средней стоимости 2НИОТ + ННИОТ. Наиболее часто назначаемой схемой (в 13,8% случаев) на основе ИП является Комбивир (AZT/3ТС) + Калетра (LPV/r), стоимость которой составила 10484,5 руб [14].

В результате анализа стоимости схем второго и третьего ряда выявлено, что средняя стоимость терапии второго ряда в месяц превосходит среднюю стоимость терапии первого ряда в 4 раза (40154,2 руб./месяц). Максимальная стоимость среди всех применяемых схем была отмечена у комбинации Кивекса (ABC/3ТС) + Презиста (DRV/r) + Фузеон (Т-20) (89453,9 руб./месяц).

Далее нами проведена оценка затрат, возникающих при изменении схем АРВТ (в 78,25% случаев). Во всех случаях вновь назначенная схема была более дорогостоящей, что подтверждает необходимость назначения в качестве схем

первого ряда препаратов с более высоким профилем безопасности, а также к усилению мер по улучшению приверженности пациентов к лечению, что в совокупности позволит снизить высокие затраты на частую замену АРВТ [14].

Моделирование АРВТ в течение пяти лет показало, что наибольшее число (67%) пациентов достигло РНК-ВИЧ < 50 копий/мл при назначении схемы AZT/3TC+EFV в сравнении со схемами AZT/3TC+LPV/r и Ф-АЗТ + ddI + EFV, по окончании пятилетнего периода было связано с.

В группе, в которой изначально назначалась схема AZT/3TC+EFV отмечено меньшее число случаев госпитализации, более низкие показатели смертности и меньшее число потерянных лет ожидаемой жизни. при назначении данной схемы ниже, чем на схемах, включающих AZT/3TC+LPV/r и Ф-АЗТ + ddI + EFV.

Таким образом, затраты на АРВТ в течении года являются наименьшими в случае применения схемы AZT/3TC+EFV. Учитывая, что при назначении данной схемы отмечено меньшее число госпитализаций, то соответственно и затраты на медицинскую помощь последним в течение средней ожидаемой продолжительности жизни будут ниже.

Учитывая, что от степени контроля над ВИЧ зависит качество жизни пациентов, на пятом этапе исследования проведена оценка показателей качества жизни ВИЧ-инфицированных жителей Сирии.

Средние значения абсолютно всех показателей КЖ в группе из 100 пациентов с ВИЧ-позитивным статусом, получавших АРВТ были значительно ниже, чем в группе из 100 условно здоровых жителей САР. Показатель общего здоровья у пациентов с ВИЧ составил $44,52 \pm 2,17$, а в группе контроля - $82,51 \pm 2,53$ ($p < 0,001$), показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) составили $49,22 \pm 1,17$, против $79,54 \pm 1,71$ ($p < 0,001$), самыми низкими были показатели жизненной активности (VT) - $44,76 \pm 4,71$ против $83,31 \pm 2,19$ ($p < 0,001$).

Показатели психического компонента здоровья также были значительно ниже у пациентов с ВИЧ: психическое здоровье (MH) $51,54 \pm 3,28$, против $73,12 \pm$

3,13, $p < 0,05$, ролевое функционирование обусловленное эмоциональным состоянием (RE) - $52,19 \pm 3,15$ и $75,94 \pm 1,47$ ($p < 0,05$).

Общее состояние здоровья у пациентов с ВИЧ составило $53,5 \pm 8,13$, против $84,5 \pm 3,25$ у здоровых людей, $p < 0,05$; физический компонент здоровья - $54,3 \pm 1,23$ против $83,5 \pm 2,73$ $p < 0,05$, психический компонент - $52,5 \pm 2,15$ против $79,4 \pm 2,45$, $p < 0,05$. Данные результаты наглядно демонстрируют значительное влияние ВИЧ на физическое и психическое здоровье.

Далее проведена оценка качества жизни пациентов в группе ВИЧ в зависимости от схемы АРВТ: 73 пациента получали схему Viraday TDF+FTC+EFV (I подгруппа) и 27 человек – Duovir-n AZT+3TC+NVP (II подгруппа). Различия выявлены для большинства шкал опросника. Так, общее состояние здоровья у пациентов, получавших схему Duovir-n составило $38,82 \pm 4,67$ баллов против $49,39 \pm 1,12$ у пациентов получавших терапию Viraday ($p < 0,05$). Показатель жизненной активности у пациентов получавших Viraday составил $51,29 \pm 1,73$, а в подгруппе Duovir-n - $38,46 \pm 3,38$, по шкале социальное функционирование результаты составили $67,21 \pm 1,52$ и $56,74 \pm 2,87$, соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, эффективное лечение с применением АРВТ улучшают показатели здоровья ЛЖВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция остается серьезной проблемой для мирового здравоохранения. Хотя количество ЛЖВ, получающих АРВТ, значительно увеличилось, количество новых случаев заражения все еще остается высоким, особенно среди ключевых групп риска. Туберкулез продолжает быть основной причиной смерти среди ЛЖВ. Экономическое значение ВИЧ-инфекции также необходимо учитывать, поскольку эпидемия оказывает негативное влияние на бюджеты стран и национальную безопасность. Фармакоэкономические исследования играют важную роль в оптимизации лечения и использовании ресурсов. Необходимо продолжать усилия по борьбе с ВИЧ-инфекцией, сосредоточив внимание на профилактике, доступе к лечению и финансированию программ борьбы со СПИДом.

Исследование фармакоэпидемиологии ВИЧ-инфекции в Сирийской САР позволило выявить несколько ключевых моментов, касающихся диагностики, лечения и побочных эффектов у пациентов с ВИЧ. Было установлено, что изменения в АРВТ у пациентов с ВИЧ в Сирии происходили часто, преимущественно по причине клинически значимых нежелательных побочных реакций на препараты. Выявлено, что уровень CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка у пациентов различалась в зависимости от пола. Наличие анемии как наиболее частого побочного эффекта также требует внимания и дальнейшего исследования. Позднее начало АРВТ у значительного числа пациентов, включая случаи на стадии СПИДа и с низким уровнем CD4-лимфоцитов, говорит о необходимости улучшения мер профилактики, диагностики и доступа к лечению ВИЧ в Сирии.

На первом этапе был выполнен ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ на основе медицинской документации пациентов из Национального центра. Были определены тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции, проанализирована динамика заболеваемости, включая

социодемографические параметры, клинические и лабораторные данные, а также данные о предполагаемых путях заражения. Оценивались стадия и фаза ВИЧ-инфекции, исходные иммунологические параметры и их динамика, наличие сопутствующих патологий. Исследование подчеркнуло важность доступности тестирования на ВИЧ для населения, в том числе с использованием технологии самотестирования. Анализ выявил риски роста реальной популяции ВИЧ-инфицированных в ряде регионов Сирии, а также несоответствие стандартного мониторинга основных параметров (CD4, CD8 клетки, вирусная нагрузка) рекомендациям ВОЗ.

На втором этапе был проведен фармакоэпидемиологический анализ. Оценка перечня антиретровирусных препаратов, включенных в список для АРВТ в Сирии, показала соответствие современному подходу к применению схем с однократным приемом лекарственного препарата, что направлено на повышение комплаенса пациентов и соответствует параметрам эффективности АРВТ.

На третьем этапе были выявлены нежелательные явления (анемия, нейротоксические расстройства, гипербилирубинемия, желтуха) в первые 12 недель от начала терапии, а также анемия, дислипидемия, липоатрофия, диспепсия, диарея, гипербилирубинемия и периферическая полиневропатия на поздних сроках приема АРВТ.

На четвертом этапе был проведен фармакоэкономический анализ схем АРВТ у пациентов САР. Наиболее дорогостоящими оказались препараты резервного ряда (Фузеон и Исентресса), а наименьшую цену имели российские препараты Тимазид и Никавир. Средняя стоимость терапии второго ряда в месяц превосходила среднюю стоимость терапии первого ряда в 4 раза. Наименьшие затраты на АРВТ в течение года были отмечены при применении схемы AZT/3TC+EFV.

На пятом этапе была проведена оценка показателей качества жизни ВИЧ-инфицированных жителей Сирии. Средние значения абсолютно всех показателей качества жизни в группе из 100 пациентов с ВИЧ-позитивным статусом, получавших АРВТ, были значительно ниже, чем в группе из 100 условно здоровых

жителей САР. Показатели психического компонента здоровья и качества жизни также были значительно ниже у пациентов с ВИЧ. Таким образом, эффективное лечение с применением АРВТ улучшает показатели здоровья ЛЖВ.

Результаты исследования указывают на потребность в улучшении доступа к лечению, расширении профилактических мероприятий и обеспечении комплексной поддержки для людей, живущих с ВИЧ.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологический анализ данных определил, что доминирующим путем заражения ВИЧ в САР является передача при сексуальном контакте (76,32% - гетеросексуальные контакты и 5,88% - гомосексуальные контакты. Исследование 969567 анализов сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ-инфекции выявило, что донорство является основной причиной обследования на ВИЧ-инфекцию (65,02%-75,72%,).

2. Антиретровирусная терапия снизила уровень инфицированности ВИЧ-инфекцией с 0,017% до 0,011% и вызвало динамику снижения показателя летальности в САР.

3. Наиболее частыми комбинациями (половина всех случаев -50,32%, n=155) лечения в Сирийской Арабской Республике в 2018 году были: TDF+FTC+EFV; AZT+3TC+NVP – у 30,84% (n=95); D4T+ABC+3TC – у 7,47% (n=23); TDF+FTC_LPV/r – у 5,19% (n=16); AZT+3TC+LPV/r – у 3,25% (n=10); 3TC child+ABC+LPV/r – у 1,95% (n=6) и LPV/r+ABC+3TC – у 0,97% у 1 пациента (n=1).

4. При проведении АРВТ в Сирийской Арабской Республике были использованы следующие комбинации препаратов - Viraday (TDF-FTC-EFV) в 31,8%, Duovir-N (AZT+3TC+NVP) в 50,5%, Truvada + Kaletra (TDF+FTC+LPV/r) в 12,7%, и Duovir + Kaletra (AZT+3TC+LPV/r) в 5,0 % случаев. Оптимальные результаты лечения продемонстрировала комбинация Viraday, особенно с учетом среднего соотношения CD4/8 (0,74 + 0,57).

5. Высокая частота замены схем была выявлена в 78,25% случаев, наиболее частой причиной замены являлись нежелательные реакции – 48,55%. Всего было произведено 159 замен препаратов. Чаще всего требовали замены препараты первой линии, 81 препарат относился к группе НИОТ - 50,94%, 47 препаратов - ингибиторы протеазы (29,56%) и 31 препарат ННИОТ (19,50%).

6. Средняя стоимость АРВТ второго ряда в месяц составляет 40154,2 руб., что превосходит среднюю стоимость терапии первого ряда в 4 раза (9266,1 руб.).

Средняя стоимость первой назначенной схемы АРВТ на основе 2НИОТ + ИП в 2 раза выше средней стоимости схем на основе 2НИОТ + ННИОТ, что наряду с клиническими аспектами, ставит вопрос о целесообразности их назначения в качестве схем первого ряда. Замена первоначально назначенной схемы АРВТ увеличивает в среднем затраты на лекарственное обеспечение 1 пациента на 10017,4 рублей/месяц.

7. Общий показатель качества жизни у людей, живущих с ВИЧ в САР по опроснику SF 36 был достоверно ниже, по сравнению с здоровыми людьми в контрольной группе - $53,33 \pm 8,13$ против $82,24 \pm 3,25$, $p < 0,05$. Установлена существенная разница между ВИЧ-инфицированными и здоровыми жителями САР по показателям физического ($54,24 \pm 1,23$ против $83,59 \pm 2,73$, $p < 0,05$) и психического ($52,41 \pm 2,15$ против $81,48 \pm 2,45$, $p < 0,05$) компонентов здоровья.

Более низкие показатели качества жизни по всем шкалам установлены в подгруппе Duovir-n в сравнении с подгруппой терапии Viraday. Достоверные различия отмечены для общего состояния здоровья - $38,82 \pm 4,67$ баллов, против $49,39 \pm 1,12$ ($p < 0,05$); показателя жизненной активности - $38,46 \pm 3,38$ против $51,29 \pm 1,73$ ($p < 0,05$); показателя социального функционирования $56,74 \pm 2,87$ и $67,21 \pm 1,52$, соответственно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные демонстрируют необходимость назначения в качестве схем первого ряда препаратов с более высоким профилем безопасности и эффективности - Viraday (TDF-FTC-EFV).

На национальном уровне в Сирийской Арабской Республике необходимо усилить меры по улучшению приверженности пациентов, что в совокупности позволит снизить высокие затраты на частую замену АРВТ.

Необходимо уделять приоритетное внимание налаживанию бесперебойности поставок антиретровирусных препаратов ЛЖВ, включая жителей сел и отдаленных районов Сирии, путем улучшения существующих практик закупки ЛС.

Следует обеспечить устойчивое государственное финансирование потребностей в лабораторном оборудовании и изделиях медицинского назначения, необходимых для осуществления лабораторных исследований на ВИЧ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3TC	–	2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine (Ламивудин)
ABC	–	Abacavir (Абакавир)
ABC/3TC	–	Кивекса
ATV/r	–	Атазанавир/ Ритонавир
AZT	–	Azidothymidine (Азидотимидин)
AZT/3TC	–	Комбивир
BIC	–	Bictegravir (Биктегравир)
D4T	–	Stavudine (Ставудин)
D4T	–	didehydro-3'-deoxythymidine (Ставудин)
DAIDS	–	Division of AIDS -Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (международная шкала степени нежелательных побочных реакций у пациентов с синдромом приобретённого иммунного дефицита)
ddI	–	Didanosine (Диданозин)
DOR	–	Doravirine (Доравирин)
DRV	–	Darunavir (Дарунавир)
DRV/r	–	Дарунавир/ Ритонавир
DTG	–	Dolutegravir (Долутегравир)
EFV	–	Efavirenz (Эфавиренз)
ETV	–	Etravirine (Этравирин)
EVG/c	–	Elvitegravir (Элвитегравир)
FTC	–	Emtricitabine (Эмтрицитабин)
IBBSS	–	Intergrated Bio-Behavioral Surveillance Survey (интергративное исследование биоповеденческого надзора)
IDV	–	Indinavir (Индинавир)
LPV/r	–	Lopinavir (Лопинавир)

LPV/r	–	Ритонавир/ Лопинавир
LYG	–	Годы сохранённой жизни
NFV	–	Nelfinavir (Нелфинавир)
NVP	–	Nevirapine (Невирапин)
QALY	–	Годы сохранённой жизни с поправкой на качество
RAL	–	Raltegravir (Ралтегравир)
RTV	–	Ritonavir (Ритонавир)
T-20	–	Enfuvirtide (Энфувиртид)
TAF	–	Tenofovir (Тенофовир алафенамид)
TDF	–	Tenofovir (Тенофовир)
TDF	–	Tenofovir disoproxil (Тенофовир дисопроксил)
UNAIDS, ЮНЭЙДС	–	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS Объединенная программа организации объединенных наций ВИЧ-инфекции/СПИДа
АРВТ	–	Антиретровирусная терапия
АТ	–	Антитела
БВСА	–	Ближний Восток и Северная Африка
ВААРТ	–	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ	–	Вирус гепатита В
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ЖСУ	–	Женщины, работающие в сфере оказания секс-услуг
ИИ	–	Ингибиторы интегразы
ИП	–	Ингибиторы протеазы
ИППП	–	Инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
КЖ		Качество жизни
КЛД	–	клинико-лабораторная диагностика
КП	–	Комбинированные препараты

ЛЖВ	–	люди, живущие с ВИЧ
ЛП	–	Лекарственный препарат
ЛС	–	Лекарственное средство
ЛУ	–	Лекарственная устойчивость
МСМ	–	Мужчины, практикующие сексуальные отношения с мужчинами
НИОТ	–	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	–	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НПР	–	Нежелательные побочные реакции
НР	–	Нежелательные реакции
ОИ	–	Оппортунистические инфекции
ПВТ ХВГС	–	Противовирусная терапия хронического гепатита С
ПИН	–	Потребители инъекционных наркотиков
САР	–	Сирийская Арабская Республика
СПИД	–	Синдром приобретенного иммунодефицита
СЭМ	–	Сероэпидемиологический мониторинг
Ф-АЗТ	–	Никавир
ЭП	–	Эпидемический процесс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агзамходжаева, С. С. Тактика ведения ВИЧ-инфицированных пациентов на антиретровирусной терапии (обзор) / С. С. Агзамходжаева, Б. И. Хайдарова, Д. М. Нуримова // Евразийский Союз Ученых. – 2020. – Т. 73. – № 4-2. – С. 22-25. – [Электронный ресурс]. – URL: https://euroasia-science.ru/wp-content/uploads/2020/05/Euroasia__473_3_april_2020.pdf.
2. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов / Н. Б. Ростова, Э. С. Иванова, Н. А. Гудилина, О. В. Киселева // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 41. – № 1. – С. 112–116.
3. Без стабильного финансирования борьба со СПИДом обречена на провал. – Текст : электронный // ЮНЭЙДС : вебсайт. – URL: https://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/featurestories/2019/september/20190926_finance. – Дата публикации: 26 сентября 2019.
4. Беляков, Н. А. Экономические и организационные аспекты ВИЧ-медицины на фоне снижения финансирования / Н. А. Беляков, Т. Н. Виноградова, В. В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 78–83.
5. Блох, А. И. Бремя болезни и утраченный жизненный потенциал населения вследствие ВИЧ-инфекции / А. И. Блох, О. А. Пасечник // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 91–97.
6. Бобкова, М. Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации / М. Р. Бобкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 22–31.
7. ВИЧ-инфекция и СПИД : клинические рекомендации / Федеральный науч.-метод. центр по профилактике и борьбе со СПИДом ; гл. ред. В. В. Покровский. – Москва : Геотар-Медиа, 2010. – 187 с. – ISBN 978-5-9704-1705-8.
8. Вич-инфекция и СПИД : национальное руководство / Л. Ю. Афонина, В. В. Беляева, Е. В. Богословская, Е. В. Буравцова ; Ассоциация медицинских обществ

по качеству ; гл. ред. В. В. Покровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 606 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-2442-1.

9. ВИЧ-инфекция у взрослых : Клинические рекомендации : МКБ 10: B20, B21, B22, B23, B24, Z21. Возрастная категория: взрослые. ID: KP79 : утверждены в 2017 году / Е. Е. Воронин, Л. Ю. Афонина, В. Я. Розенберг [и др.] ; М-во здравоохранения Рос. Федерации ; Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – Москва, 2017. – 65 с.

10. Гордеев, И. А. Эпидемиологический надзор как важнейшая составляющая борьбы с ВИЧ-инфекцией / И.А. Гордеев // Главный врач. – 2020. – № 9.

11. Глобальная статистика по ВИЧ 2022 : информационный бюллетень. –Текст : электронный // ЮНЭЙДС : вебсайт. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf (дата обращения: 24.01.2023).

12. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ВИЧ: 2016-2021. На пути к искоренению СПИДа / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2016. – 59 с. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 24.01.2023). – Текст : электронный.

13. Гудилина, Н. А. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов как критерий безопасности терапии / Н. А. Гудилина, Н. Б. Ростова // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 48. – № 3. – С. 186–192.

14. Гущина, Ю. Ш. Фармакоэкономический анализ затрат, возникающих при изменении схем антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов в Сирийской Арабской Республике / Ю. Ш. Гущина, Ю. Хайсам, Е.В. Биненко // Труд и социальные отношения. – 2022. – Т. 33. – № 2. – С. 13-22. – DOI:10.20410/2073-7815-2022-33-2-13-22.

15. Гущина, Ю. Ш. Фармакоэкономический анализ применения схем антиретровирусной терапии у пациентов в Сирийской Арабской Республике / Ю. Ш. Гущина, А. Ю. Абрамов, Ю. Хайсам // Фармакоэкономика.

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т.2. – №16. – С. – 186-195.

16. Иванова, Э. С. Гематологическая безопасность альтернативной схемы противовирусной терапии ВИЧ-инфицированных с включением фосфазида: 48 недель лечения / Э. С. Иванова, Н. Н. Воробьева // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26-28 марта 2012 г.) : сб. тез. – Москва : Династия, 2012. – С. 160–161.

17. Игнатьева, В. И. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения / В. И. Игнатьева, М. В. Авксентьева // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7. – № 3. – С. 3–11.

18. Использование кластерного анализа при разработке подходов по выбору и назначению схем лечения ВИЧ-инфицированными пациентам / Н. А. Гудилина, Э. С. Иванова, А. В. Сибиряков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 52–60.

19. Кравченко, А. В. Современные схемы антиретровирусной терапии / А. В. Кравченко // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 84–89.

20. Кубаева, М. Б. Фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов / М. Б. Кубаева, Ю. Ш. Гущина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 41–43.

21. Кубаева, М. Б. Фармакоэкономическое исследование эффективности и безопасности абакавир-содержащей антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.03 / Кубаева Мариям Борисовна ; науч. рук. В. К. Лепахин ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2018. – 145 с.

22. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства эвиплера (рилпивирин/ тенофовир/ эмтрицитабин) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Российской Федерации / А.Ю. Куликов, В.В. Бабий // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3. – № 1. – С. 35-51.
23. Курмышев, М. В. Динамика восприятия качества жизни у пациентов с когнитивным снижением в период пребывания в комплексной программе нейрокогнитивной реабилитации / М. В. Курмышев, В. Б. Савилов, Г. П. Костюк // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 3. – С. 47-52.
24. Лечение ВИЧ-инфекции. Изменение схемы ВААРТ : информационно-аналитический бюллетень / [гл. ред. Н. А. Беляков]. – Санкт-Петербург : Балтийский мед. образовательный центр, 2012. – 75 с. – (Библиотека журнала "ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии" ; № 2/2012) (Спутник специалиста = Sputnik of specialist).
25. Лисицина, З. Н. Затраты на лабораторную диагностику и мониторинг ВИЧ-инфекции согласно стандартам медицинской помощи при болезни, вызванной ВИЧ / З. Н. Лисицина, Л. И. Крутицкая, Н. Е. Дементьева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 84–89.
26. Матиевская, Н. В. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции: перспективы упрощения схем / Н. В. Матиевская // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 27–35.
27. Мироненкова, Ж. В. Основные характеристики АРТу ВИЧ-инфицированных граждан Ливанской Республики / Ж. В. Мироненкова, М. Э. Муссави, А. Ф. Давлетьянова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 109–116.
28. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012) / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2012. – 98 с. –

URL: https://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_1_2012.pdf

(дата обращения: 24.01.2023). – Текст : электронный.

29. Оценка влияния персонификации на эффективность и безопасность ВААРТ: практические наблюдения / Г. Г. Саламов, И. А. Лаповок, Е. В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 76–80.
30. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 / Н. Г. Захарова, С. И. Дворак, С. Л. Плавинский [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7. – № 3. – С. 48–55.
31. Проблемы мониторинга безопасности лекарственных средств / Т. В. Окунь, Н. В. Верлан, Г. Г. Паисова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – № 6. – С. 204–206.
32. Рациональный выбор безопасных антиретровирусных препаратов в схемах ВИЧ-инфекции / Э. С. Иванова, Н. А. Трапезникова, Н. Н. Воробьева [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы XXIV Международной научной конференции по онкологии «ОНКОЛОГИЯ – XXI ВЕК», X Итало-русской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXIV Международной научной конференции «ЗДОРОВЬЕ НАЦИИ – XXI ВЕК» (онлайн). – Пермь : Книжный формат, 2020. – С. 59-65.
33. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, А. Г. Самойлова, И. А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 50–57.
34. Рекомендации по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых в Европе : редакция от ноября 2009 года. – Париж : Изд-во Европейского клинического общества по СПИД, 2012.
35. Ростова, Н. Б. Анализ влияния лекарственной терапии на некоторые показатели клинической лабораторной диагностики / Н. Б. Ростова, И. Б. Яковлев, А. В. Солонина // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 7. – С. 41–48.

36. Ростова, Н. Б. Критерии рациональной фармакотерапии на примере ВИЧ-инфекции / Н. Б. Ростова, Н. А. Гудилина // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 41–47.
37. Ростова, Н. Б. Медико-социальная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию / Н. Б. Ростова, Э. С. Иванова, Ю. Н. Иванова // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 3. – С. 52–56.
38. Рудакова, А. В. Анализ затрат на антиретровирусную терапию первой линии в РФ / А. В. Рудакова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 72–77.
39. Рудакова, А. В. Фармакоэкономические аспекты терапии ВИЧ-инфекции с использованием фиксированных комбинаций антиретровирусных препаратов / А. В. Рудакова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 97–100.
40. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике / ВИЧ-инфекции / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2015. – 78 с. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343785/9789289051415-rus.pdf> (дата обращения: 24.01.2022). – Текст : электронный.
41. Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1 / Экспертная комиссия Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (Рабочая группа Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа). – Москва : Р. Валент, 2011. – 228 с.
42. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здоровья / Всемирная организация здравоохранения. – Лондон, 2013. – 307 с. – ISBN 978-92-4-450572-4. – Текст : непосредственный.
43. Сизова, Н. В. Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса : автореф.

дис. ... док. мед. наук : 14.01.09 / Сизова Наталия Владимировна ; науч. рук. Н. А. Беляков ; ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». – Санкт-Петербург, 2014. – 44 с.

44. Сизова, Н. В. Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости в условиях мегаполиса : дис. ... док. мед. наук : 14.01.09 / Сизова Наталия Владимировна ; науч. рук. Н. А. Беляков ; ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». – Санкт-Петербург, 2014. – 277 с.

45. Турсунов, Р. А. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и совершенствование эпиднадзора в Республике Таджикистан : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Турсунов Рустам Абдусаматович ; науч. рук. Ф. И. Одинаев ; ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России. – Москва, 2017. – 27 с.

46. Улюкин, И. М. Влияние антиретровирусной терапии на основные сферы жизнедеятельности больных ВИЧ-инфекцией / И. М. Улюкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2013. – № 2. – С. 153–160.

47. Улюкин, И. М. Динамика показателей качества жизни больных ВИЧ-инфекцией / И. М. Улюкин, В. Ю. Рыбников // Вестник психотерапии. – 2015. – Т. 59. – № 54. – С. 120–139.

48. Фармакоэкономический анализ первой линии антиретровирусной терапии / С. Э. Торопов, А. В. Рудакова, Н. Г. Захарова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 29–39.

49. Хайсам, Ю. Влияние вида антиретровирусной терапии на качество жизни лиц живущих с ВИЧ в Сирийской Арабской Республике/ Ю. Хайсам, Ю. Ш. Гущина//Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022.– №3. – С. 60-66.

50. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009 / под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокштро. – Москва : Р. Валент, 2010. – 648 с. – ISBN 978-5-93439-301-5. – URL:

https://arvt.ru/sites/default/files/HIV_Medicine_2009_HoffmannRocktroh_RUS.pdf
(дата обращения: 24.01.2023). – Текст : электронный.

51. Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, получавших рифабутин / А. В. Кравченко, А. А. Попова, М. О. Деулина [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 11. – С. 34–41.
52. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа "влияния на бюджет" / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, Д. Т. Угрехелидзе // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т. 3. – № 4. – С. 7–14.
53. Ягудина, Р. И. Методология анализа "затраты – эффективность" при проведении фармакоэкономических исследований / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. А. Метелкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 3–8.
54. Ягудина, Р. И. О возможностях совмещения анализа "влияния на бюджет" и анализа "затраты-эффективность" – создание "3D" фармакоэкономической модели / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 3. – С. 5–8.
55. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик, А. Ю. Куликов // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т. 2. – № 1. – С. 5–20.
56. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономическое моделирование применения лекарственных средств при лечении ВИЧ-инфекции / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, И. Ю. Зинчук // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 14–18.
57. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. – Geneva : UNAIDS, 2014. – 40 p.

58. A nascent HIV type 1 epidemic among injecting drug users in Kabul, Afghanistan is dominated by complex AD recombinant strain, CRF35_AD / E. Sanders-Buell, M. D. Saad, A. M. Abed [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2007. – Vol. 23. – № 6. – P. 834–839.
59. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers / S. K. Gupta, J. E. Slaven, L. M. Kamendulis, Z. Liu // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 70. – № 10. – P. 2889–2893.
60. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects / B. Gruzdev, A. Rakhmanova, E. Doubovskaya [et al.] // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17. – № 17. – P. 2487–2494.
61. Achhra, A. C. Long-term immunological outcomes in treated HIV-infected individuals in high-income and low-middle income countries / A. C. Achhra, P. Phanuphak, J. Amin // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2011. – Vol. 6. – № 4. – P. 258–265.
62. Afghanistan. 2014. Global AIDS response progress report / Islamic Republic of Afghanistan ; Ministry of Public Health. – Kabul, 2014. – 37 p. – URL: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/afghanistan-country-progress-report-2014.pdf> (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
63. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals / M. Markowitz, J. O. Morales-Ramirez, B. Y. Nguyen [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2006. – Vol. 43. – № 5. – P. 509–515.
64. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults / S. Min, L. Sloan, E. DeJesus [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25. – № 14. – P. 1737–1745.

65. Are HIV epidemics among men who have sex with men emerging in the Middle East and North Africa?: a systematic review and data synthesis / G. Mumtaz, N. Hilmi, W. McFarland [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2010. – Vol. 8. – № 8. – Article 1000444.
66. Attitudes of Saudi nursing students on AIDS and predictors of willingness to provide care for patients in Central Saudi Arabia: a cross sectional study / M. A. Abolfotouh, S. Al Saleh, A. A. Mahfouz [et al.] // *International Journal of Nursing Practice*. – 2013. – Vol. 2. – № 1. – P. 13–24.
67. Barton, K. HIV-1 reservoirs during suppressive therapy / K. Barton, A. Winckelmann, S. Palmer // *Trends in Microbiology*. – 2016. – Vol. 24. – № 5. – P. 345–355.
68. Barton, K. M. How to define the latent reservoir: tools of the trade / K. M. 332. – P. 77–84.
69. Becerra, J. C. Recent insights into the HIV/AIDS pandemic / J. C. Becerra, L. S. Bildstein, J. S. Gach // *Microbial Cell*. – 2016. – Vol. 3. – № 9. – P. 451–475.
70. Bernell, S. L. The relationship between HAART use and employment for HIV-positive individuals: an empirical analysis and policy outlook / S. L. Bernell, J. A. Shinogle // *Health Policy*. – 2005. – Vol. 71. – № 2. – P. 255–264.
71. Bos, J. M. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies / J. M. Bos, M. J. Postma, L. Annemans // *PharmacoEconomics*. – 2005. – Vol. 23. – № 7. – P. 639–649.
72. Bozicevic, I. HIV case reporting in the countries of North Africa and the Middle East / I. Bozicevic, G. Reidner, A. Haghdooost // *Journal of the International AIDS Society*. – 2014. – Vol. 17. – № 1. – Article 18962.
73. Bozicevic, I. HIV surveillance in MENA: recent developments and results / I. Bozicevic, G. Riedner, J. M. Calleja // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii11–iii16.
74. Castro-Gonzalez, S. Barriers for HIV cure: the latent reservoir / S. Castro-Gonzalez, M. Colomer-Lluch, R. Serra-Moreno // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2018. – Vol. 34. – № 9. – P. 739–759.

75. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV / W. M. Han, T. Apornpong, S. J. Kerr [et al.] // *AIDS Research and Therapy*. – 2018. – Vol. 15. – № 1. – Article 13.
76. CD4:CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) / A. Trickey, M. T. May, P. Schommers [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 65. – № 6. – P. 959–966.
77. Chahil-Graf, R. Women, culture, and the HIV epidemic in MENA / R. Chahil-Graf, N. Madani // *Journal of the International AIDS Society*. – 2014. – Vol. 17. – № 1. – Article 19074.
78. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient / S. A. Yukl, E. Boritz, M. Busch [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2013. – Vol. 9. – № 5. – Article e1003347.
79. Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002 / F. C. Lampe, J. M. Gatell, S. Staszewski [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166. – № 5. – P. 521–528.
80. Characterising the progress in HIV/AIDS research in the Middle East and North Africa / H. F. Saba, S. P. Kouyoumjian, G. R. Mumtaz, L. J. Abu-Raddad // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii5–iii9.
81. Characterizing the HIV/AIDS epidemic in the Middle East and North Africa: Time for strategic action / L. J. Abu-Raddad, F. A. Akala, I. Semini [et al.]. – Washington, DC : The World Bank Press, 2010. – 282 p. – ISBN 9780821381373.
82. Clinical pharmacokinetics of lamivudine / M. A. Johnson, K. H. Moore, G. J. Yuen [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1999. – Vol. 36. – № 1. – P. 41–66.
83. Cohn, T. H. Global political economy: theory and practice / T. H. Cohn. – 7th ed. – New York : Routledge, 2016. – 448 p. – ISBN: 9781138945654.

84. Combating the HIV reservoirs / G. Van Marle, D. L. Church, F. van der Meer, M. J. Gill // *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*. – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 76–89.
85. Comparison of droplet digital PCR and seminested real-time PCR for quantification of cell-associated HIV-1 RNA / M. Kiselinova, A. O. Pasternak, W. De Spiegelaere [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – Article e85999.
86. Condom use among males (15-49 years) in Lower Egypt: knowledge, attitudes and patterns of use / I. A. Kabbash, N. M. El-Sayed, A. N. Al-Nawawy [et al.] // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2007. – Vol. 13. – № 6. – P. 1405–1416.
87. Contemporary costs of HIV healthcare in the HAART era / K. A. Gebo, J. A. Fleishman, R. Conviser [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – № 17. – P. 2705–2715.
88. Cost and resource use of patients on antiretroviral therapy in the urban and semiurban public sectors of South Africa / G. Meyer-Rath, A. Miners, A. C. Santos [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2012. – Vol. 61. – № 3. – P. e25–e32.
89. Costiniuk, C. T. HIV reservoir dynamics in the face of highly active antiretroviral therapy / C. T. Costiniuk, M. A. Jenabian // *AIDS Patient Care and STDs*. – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 55–68.
90. Current strategies for elimination of HIV-1 latent reservoirs using chemical compounds targeting host and viral factors / M. J. Jean, G. Fiches, T. Hayashi, J. Zhu // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2019. – Vol. 35. – № 1. – P. 1–24.
91. Darcis, G. HIV latency: should we shock or lock? / G. Darcis, B. Van Driessche, C. Van Lint // *Trends in Immunology*. – 2017. – Vol. 38. – № 3. – P. 217–228.
92. Dejong, J. The struggle for recognition by people living with HIV/AIDS in Sudan / J. Dejong, I. Mortagy // *Qualitative Health Research*. – 2013. – Vol. 23. – № 6. – P. 782–794.
93. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive chronically HIV-1-infected individuals / M. Louie, C. Hogan, A. Hurley [et al.] // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17. – № 8. – P. 1151–1156.

94. Distribution of health care expenditures for HIV-infected patients / R. Y. Chen, N. A. Accortt, A. O. Westfall [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 42. – № 7. – P. 1003–1010.
95. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection / J. L. Casado, M. Monsalvo, A. M. Rojo [et al.] // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 11. – № 6. – P. 561–570.
96. Doyle, T. Low-level viraemia on HAART: significance and management / T. Doyle, A. M. Geretti // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 25. – № 1. – P. 17–25.
97. Economic evaluation of HIV treatments: the I.CO.N.A cohort study / M. Merito, A. Bonaccorsi, F. Pammolli [et al.] // *Health Policy*. – 2005. – Vol. 74. – № 3. – P. 304–313.
98. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort / A. Mondi, A. Cozzi-Lepri, A. Tavelli [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2019. – Vol. 22. – № 1. – Article e25227.
99. Efficacy and safety in clinical practice of a rilpivirine, tenofovir and emtricitabine single-tablet regimen in virologically suppressed HIV-positive patients on stable antiretroviral therapy / N. Gianotti, A. Poli, S. Nozza [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. – 2015. – Vol. 18. – № 1. – Article 20037.
100. Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: a model comparison study / J. A. Hontelez, M. N. Lurie, T. Barnighausen [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 10. – Article e1001534.
101. El-Sayyed, N. Risk behaviors for HIV/AIDS infection among men who have sex with men in Cairo, Egypt / N. El-Sayyed, I. A. Kabbash, M. El-Gueniedy // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2008. – Vol. 14. – № 4. – P. 905–915.
102. Ending AIDS: The crucial role of case management and other supportive services in care engagement and treatment adherence : Proceedings of the 18th US Conference on AIDS (San Diego, CA, October 2-5, 2014). – San Diego, 2014.

103. Epidemiology of HIV infection in the Middle East and North Africa / L. J. Abu-Raddad, N. Hilmi, G. Mumtaz [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24. – Suppl. 2. – P. S5–S23.
104. Eradication of HIV from tissue reservoirs: challenges for the cure / R. Rose, D. J. Nolan, E. Maidji [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 3–8.
105. Estimated cost per HIV infection diagnosed through routine HIV testing offered in acute general medical admission units and general practice settings in England / K. J. Ong, A. C. Thornton, M. Fisher [et al.] // HIV Medicine. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 247–254.
106. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation / K. Allers, G. Hutter, J. Hofmann [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117. – № 10. – P. 2791–2799.
107. Excess mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: temporal changes and risk factors / M. A. Puhan, M. L. Van Natta, F. J. Palella [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 51. – № 8. – P. 947–956.
108. Expenditures for the care of HIV-infected patients in rural areas in China's antiretroviral therapy programs / F. Zhou, G. F. Kominski, H. Z. Qian [et al.] // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9. – Article 6.
109. Experiences of stigma in healthcare settings among adults living with HIV in the Islamic Republic of Iran / F. Rahmati-Najarkolaei, S. Niknami, F. Aminshokravi [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2010. – Vol. 13. – Article 27.
110. Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance / J. R. Li, S. Walker, J. B. Nie, X. Q. Zhang // Journal of Zhejiang University. Science. B. – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 32–38.
111. FEATURES OF HIV/AIDS PHARMACOTHERAPY IN PREGNANT WOMEN / Yu. Sh. Gushchina, Y. Haitham, E. Binenko [et al.] // Wiad Lek. – 2021. – Vol. 12. – №74. – P. 3226-3229. – DOI: 10.36740/WLek202112118.

112. FHI/MOH Egypt. 2006. HIV/AIDS Biological and Behavioral Surveillance Survey: Round One : Summary Report. FHI in collaboration with the Ministry of Health and support from USAID – IMPACT project. – Cairo, 2006. – 15 p.
113. FHI/MOH Egypt. 2010. HIV/AIDS Biological and Behavioral Surveillance Survey: Round Two : Summary Report. FHI in collaboration with the Ministry of Health and support from the Global Fund. – Cairo, 2010. – 43 p. – URL: http://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/BBSS%202010_0.pdf (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
114. Filling the knowledge gap: measuring HIV prevalence and risk factors among men who have sex with men and female sex workers in Tripoli, Libya / J. J. Valadez, S. Berendes, C. Jeffery [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – № 6. – Article e66701.
115. Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition / C. J. L. Murray, R. M. Barber, K. J. Foreman [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – № 10009. – P. 2145–2191.
116. Goldman, D. P. Effective HIV treatment and the employment of HIV(+) adults / D. P. Goldman, Y. Bao // Health Services Research. – 2004. – Vol. 39. – № 6. –Pt. 1. – P. 1691–712.
117. Health system efficiency. How to make measurement matter for policy and management / eds. by J. Cylus, I. Papanicolas, P. C. Smith. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2016. – 265 p.
118. Hirschhorn, L. R. Quality management in HIV care / L. R. Hirschhorn, B. Agins // In: From the ground up: Building comprehensive HIV/AIDS care programs in resource-limited settings / eds. by R. G. Marlink, S. Teitelman. – Washington, DC : Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation Publ., 2009. – ISBN: 978-0-9817577-0-4.
119. HIV among people who inject drugs in the Middle East and North Africa: systematic review and data synthesis / G. R. Mumtaz, H. A. Weiss, S. L. Thomas [et al.] // PLoS Medicine. – 2014. – Vol. 11. – № 6. – Article e1001663.

120. HIV and AIDS in the United Kingdom (UK). – Brighton : Avert, 2019. – URL: <https://www.avert.org/professionals/hiv-aroundworld/western-central-europe-north-america/> (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
121. HIV and other sexually transmitted infection research in the Middle East and North Africa: promising progress? / L. J. Abu-Raddad, K. G. Ghanem, A. Feizzadeh [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii1–iii4.
122. HIV antibodies among intravenous drug users in Bahrain / M. K. Al-Haddad, A. S. Khashaba, B. Z. Baig, S. Khalfan // *The Journal of Communicable Diseases*. – 1994. – Vol. 26. – № 3. – P. 127–132.
123. HIV bio-behavioral surveillance survey among injecting drug users in the Islamic Republic of Iran : Final report / Iran Ministry of Public Health. – Tehran, Iran, 2010.
124. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals / D. Trono, C. Van Lint, C. Rouzioux [et al.] // *Science*. – 2010. – Vol. 329. – № 5988. – P. 174–180.
125. HIV prevalence and related risk behaviours among female partners of male injecting drugs users in Iran: results of a bio-behavioural survey, 2010 / A. Alipour, A. A. Haghdooost, L. Sajadi, F. Zolala // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii41–iii44.
126. HIV prevalence and related risk behaviours among female sex workers in Iran: results of the national biobehavioural survey, 2010 / L. Sajadi, A. Mirzazadeh, S. Navadeh [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii37–iii40.
127. HIV prevalence and risk behaviors of male injection drug users in Cairo, Egypt / C. Soliman, I. A. Rahman, S. Shawky [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – Suppl. 2. – P. S33–S38.
128. HIV prevalence and risk behaviours among people who inject drugs in Iran: the 2010 National Surveillance Survey / R. Khajehkazemi, M. Osooli, L. Sajadi [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii29–iii32.

129. HIV replication at low copy number and its correlation with the HIV reservoir: A clinical perspective / L. Sarmati, G. D'Ettorre, S. G. Parisi, M. Andreoni // *Current HIV Research*. – 2015. – Vol. 13. – № 3. – P. 250–257.
130. HIV second generation surveillance in Pakistan. National Report. Round I / National Aids Control Program, Ministry of Health, Canada-Pakistan HIV/AIDS Surveillance Project. – Islamabad, 2005. – 89 p. – URL: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/hiv-sgs-pakistan-round-1-2005.pdf> (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
131. HIV second generation surveillance in Pakistan. National Report. Round II / National Aids Control Program, Ministry of Health, Canada-Pakistan HIV/AIDS Surveillance Project. – Islamabad, 2006.
132. HIV second generation surveillance in Pakistan. National Report. Round III / National Aids Control Program, Ministry of Health, Canada-Pakistan HIV/AIDS Surveillance Project. – Islamabad, 2008.
133. HIV second generation surveillance in Pakistan. National Report. Round IV / National Aids Control Program, Ministry of Health, Canada-Pakistan HIV/AIDS Surveillance Project. – Islamabad, 2011. – 120 p. – URL: <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/hiv-sgs-pakistan-round-4-2011.pdf> (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
134. HIV surveillance and epidemic profile in the Middle East and North Africa / S. Shawky, C. Soliman, K. M. Kassak [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2009. – Vol. 51. – Suppl. 3. – P. S83–S95.
135. HIV/AIDS surveillance in Europe – 2008 : Surveillance report / European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), WHO Regional Office for Europe. – Stockholm, 2009. – 88 p.
136. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. – Text : electronic // World Health Organization : website. – Geneva – 134 p. – URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289053778> (accessed August 8, 2023).

137. HIV-1 latent reservoir size and diversity are stable following brief treatment interruption / D. B. Salantes, Y. Zheng, F. Mampe [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128. – № 7. – P. 3102–3115.
138. HIV-1 latent reservoir: size matters / F. Hodel, M. Patxot, T. Snaka, A. Ciuffi // *Future Virology*. – 2016. – Vol. 11. – № 12. – P. 785–794.
139. HIV-1 molecular epidemiology evidence and transmission patterns in the Middle East and North Africa / G. Mumtaz, N. Hilmi, F. A. Akala [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2011. – Vol. 87. – № 2. – P. 101–106.
140. HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation / R. K. Gupta, S. Abdul-Jawad, L. E. McCoy [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 568. – № 7751. – P. 244–248.
141. HIV-infected individuals with high coping self-efficacy are less likely to report depressive symptoms: a cross-sectional study from Denmark / L. Rodkjaer, M. A. Chesney, K. Lomborg [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 22. – P. 67–72.
142. “I am dead to them”: HIV-related stigma experienced by people living with HIV in Kerman, Iran / M. Karamouzian, M. Akbari, A. A. Haghdooost [et al.] // *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. – 2015. – Vol. 26. – № 1. – P. 46–56.
143. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of hum immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs / J. da Cunha, L. M. Maselli, A. C. Stern [et al.] // *World Journal of Virology*. – 2015. – Vol. 4. – № 2. – P. 56–77.
144. Implications of the Arab Spring on HIV and AIDS programs in Egypt and the way forward in light of the political declaration 19 / W. El Beih, G. Gaumer, G. Ezzeldin, A. Khamis // *International AIDS Conference (Washington, July 22-27, 2012)*. – Washington, 2012. – Poster number THPE656.
145. Integrated bio-behavioral surveillance for HIV infection among injecting drug users in Iran. Draft of the 1st analysis on the collected data / Iran Ministry of Health, Medical Education, Kyoto University School of Public Hleath (Japan). – Tehran, Iran, 2008.

146. Integrated bio-behavioural HIV surveillance surveys among female sex workers in Sudan, 2011-2012 / M. Elhadi, A. Elbadawi, S. Abdelrahman [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii17–iii22.
147. Integrating human immunodeficiency virus and reproductive, maternal and child, and tuberculosis health services within National Health Systems / D. Joseph Davey, L. Myer, E. Bukusi [et al.] // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2016. – Vol. 13. – № 3. – P. 170–176.
148. International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure 2016 / S. G. Deeks, S. R. Lewin, A. L. Ross [et al.] // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – № 8. – P. 839–850.
149. Jacobsen, M. M. Modeling and cost-effectiveness in HIV prevention / M. M. Jacobsen, R. P. Walensky // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2016. – Vol. 13. – № 1. – P. 64–75.
150. Johnston, G. L. HIV integrated behavioral and biological surveillance surveys - female sex workers in Agadir, Fes, Rabat and Tangers / G. L. Johnston ; Kingdom of Morocco Ministry of Health, National STI/AIDS Programme, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Global Fund Unit, Rabat, Morocco. – Morocco, 2011.
151. Kagaayi, J. The history of the HIV/AIDS epidemic in Africa / J. Kagaayi, D. Serwadda // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2016. – Vol. 13. – № 4. – P. 187–193.
152. Kahn, J. G. Fighting global AIDS: the value of cost-effectiveness analysis / J. G. Kahn, E. Marseille // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14. – № 16. – P. 2609–2610.
153. Kamarulzaman, A. Fighting the HIV epidemic in the Islamic world / A. Kamarulzaman // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9883. – P. 2058–2060.
154. Kimata, J. T. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir / J. T. Kimata, A. P. Rice, J. Wang // *Current Opinion in Immunology*. – 2016. – Vol. 42. – P. 65–70.
155. Lamontagne, E. The economic returns of ending the AIDS epidemic as a public health threat / E. Lamontagne, M. Over, J. Stover // *Health Policy*. – 2019. – Vol. 123. – № 1. – P. 104–108.

156. Latency reversal and viral clearance to cure HIV-1 / D. M. Margolis, J. V. Garcia, D. J. Hazuda, B. F. Haynes // *Science*. – 2016. – Vol. 353. – № 6297. – Article aaf6517.
157. Laursen, E. Socio-economic status of AIDS patients / E. Laursen, L. Larsen // *Scandinavian Journal of Social Medicine*. – 1995. – Vol. 23. – № 3. – P. 189–192.
158. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies / Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – № 9635. – P. 293–299.
159. Linas, B. P. Potential impact and cost-effectiveness of self-testing for HIV in low-income countries / B. P. Linas // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 212 – № 4. – P. 513–515.
160. Liu, G. G. Economic costs to business of the HIV/AIDS epidemic / G. G. Liu, J. J. Guo, S. R. Smith // *PharmacoEconomics*. – 2004. – Vol. 22. – № 18. – P. 1181–1194.
161. Long-term costs and health impact of continued global fund support for antiretroviral therapy / J. Stover, E. L. Korenromp, M. Blakley [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 6. – Article e21048.
162. Maia, A. Relationship between HIV and depressive symptomatology in patients from Northern Portugal: analysis of individual, health, and social predictors / A. Maia, H. Gomes, M. Gonçalves // *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. – 2018. – Vol. 29. – № 2. – P. 275–286.
163. Mathematical modeling and control of infectious diseases / G. Zaman, I. H. Jung, D. F. M. Torres, A. Zeb // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2017. – Vol. 2017. – Article 7149154.
164. Medical resource utilization and cost of HIV-related care in the highly active antiretroviral therapy era at a University Clinic in Sweden / O. Ghatnekar, C. Hjortsberg, M. Gisslén [et al.] // *PharmacoEconomics*. – 2010. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 49–57.
165. Middle East and North Africa. Regional report on AIDS 2011. – Text : electronic // UNAIDS : website. – 2011. – 140 p. – URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2257_UNAIDS-MENA-report-2011_en_1.pdf (accessed August 8, 2023).

166. Modeling of antilateness treatment in HIV: what is the optimal duration of antiretroviral therapy-free HIV remission? / D. Cromer, M. Pinkevych, T. A. Rasmussen [et al.] // *Journal of Virology*. – 2017. – Vol. 91. – № 24. – P. e01395-e013917.
167. Mumtaza, G. R. The emerging face of the HIV epidemic in the Middle East and North Africa / G. R. Mumtaza, G. Riednerb, L. J. Abu-Raddada // *Curr Opin HIV AIDS*. – 2014. – Mar. – Vol. 9. – № 2. – P. 183-91.
168. Needs assessment and coping strategies of persons infected with HIV in Egypt / I. A. Kabbash, M. El-Gueneidy, A. Y. Sharaf [et al.] // *Eastern Mediterranean Health Journal*. – 2008. – Vol. 14. – № 6. – P. 1308–1320.
169. New evidence on the HIV epidemic in Libya: why countries must implement prevention programs among people who inject drugs / L. Mirzoyan, S. Berendes, C. Jeffery [et al.] // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2013. – Vol. 62. – № 5. – P. 577–583.
170. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults / C. E. Sloan, K. Champenois, P. Choisy [et al.] // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26. – № 1. – P. 45–56.
171. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy (OIDP). – Text : electronic // U.S. Department of Health and Human Services : website. – URL: <https://www.hiv.gov/hivbasics/overview/data-and-trends/statistics> (accessed August 8, 2023).
172. Oliva, J. Labour participation of people living with HIV/AIDS in Spain / J. Oliva // *Health Economics*. – 2010. – Vol. 19. – № 4. – P. 491–500.
173. Ongoing clinical trials of human immunodeficiency virus latency-reversing and immunomodulatory agents / H. M. Delagreverie, C. Delaugerre, S. R. Lewin [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 3. – № 4. – Article ofw189.
174. Perreau, M. Targeted immune interventions for an HIV-1 cure / M. Perreau, R. Banga, G. Pantaleo // *Trends in Molecular Medicine*. – 2017. – Vol. 23. – № 10. – P. 945–961.

175. Pham, H. T. The latest evidence for possible HIV-1 curative strategies / H. T. Pham, T. Mesplede // *Drugs in Context*. – 2018. – Vol. 7. – e212522.
176. Pharmacoepidemiological Analysis Of The Costs Of Changing Antiretroviral Therapy Regimen In Hiv-Infected Patients In The Syrian Arab Republic / Yu. Sh. Gushchina, S. K. Zyryanov, Y. Haitham, E. A. Korovyakova, A. A. Al'bavarid// *Neuroquantology*. –2022. – Vol. 17. – №20 – P. 78-83.
177. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study / A. Saez-Cirion, C. Bacchus, L. Hocqueloux [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2013. – Vol. 9. – № 3. – Article e1003211.
178. Potential and actual workdays lost among patients with HIV / J. P. Leigh, D. P. Lubeck, P. Farnham, J. F. Fries // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. – 1995. – Vol. 8. – № 4. – P. 392–398.
179. Predictors of employment of men with HIV/AIDS: a longitudinal study / J. G. Rabkin, M. McElhiney, S. J. Ferrando [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 2004. – Vol. 66. – № 1. – P. 72–78.
180. Presence of HIV-1 CRF35_AD in Iran / Z. S. Soheilli, Z. Ataiee, S. Tootian [et al.]// *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2009. – Vol. 25. – № 1. – P. 123–124.
181. Prevalence, risk factors, and monitoring of AIDS Among Syrians under the civil war / Yu. Sh. Gushchina, S. K. Zyryanov, O. I. Butranova, Y. Haitham [et al.] // *Pharmacophore*. – 2020. – Vol. 5. – № 11. – P. 77–83.
182. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in human immunodeficiency virus-infected patients / F. S. Rousseau, C. Wakeford, H. Mommeja-Marin [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 188. – № 11. – P. 1652–1658.
183. Rapid assessments of HIV/AIDS and injecting drug use in Algeria, Egypt, Iran, Libya, Morocco and Oman: findings and lessons learned / *AIDS Projects Management*

- Group. – 2008. – URL: <http://www.aidsprojects.com/wp-content/uploads/2011/05/MENA-Rapid-Assessment-Report.pdf> (accessed August 8, 2023). – Text : electronic.
184. Romani, B. Underlying mechanisms of HIV-1 latency / B. Romani, E. Allahbakhshi // *Virus Genes*. – 2017. – Vol. 53. – № 3. – P. 329–339.
185. Rouzioux, C. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence / C. Rouzioux, V. Avettand-Fenoël // *Retrovirology*. – 2018. – Vol. 15. – № 1. – Article. 30.
186. Sahu, G. K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy / G. K. Sahu // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2015. – Vol. 31. – № 1. – P. 25–35.
187. Scitovsky, A. A. Estimates of the direct and indirect costs of acquired immunodeficiency syndrome in the United States, 1985, 1986, and 1991 / A. A. Scitovsky, D. P. Rice // *Public Health Reports*. – 1987. – Vol. 102. – № 1. – P. 5–17.
188. Second-generation surveillance for HIV/AIDS in Pakistan: results from the 4th round of Integrated Behavior and Biological Survey 2011-2012 / F. Emmanuel, M. Salim, N. Akhtar [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. – P. iii23–iii28.
189. Sexually transmitted infection prevalence in women with HIV: is there a role for targeted screening? / J. Dionne-Odom, A. O. Westfall, B. Van Der Pol [et al.] // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2018. – Vol. 45. – № 1. – P. 762–769.
190. Sharaf, R. R. The alphabet soup of HIV reservoir markers / R. R. Sharaf, J. Z. Li // *Current HIV/AIDS Reports*. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – P. 72–81.
191. “She makes me feel that I’m not alone”: linkage to Care Specialist provide social support to people living with HIV / M. R. Broaddus, C. R. Hanna, C. Shumann, A. Meier // *AIDS Care*. – 2015. – Vol. 27. – № 9. – P. 1104–1107.
192. Short-term antiviral activity of TMC278 – a novel NNRTI – in treatment-naïve HIV-1-infected subjects / F. Goebel, A. Yakovlev, A. L. Pozniak [et al.] // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20. – № 13. – P. 1721–1726.
193. Siliciano, J. D. Enhanced culture assay for detection and quantitation of latently infected, resting CD4⁺ T-cells carrying replication-competent virus in HIV-1-infected

individuals / J. D. Siliciano, R. F. Siliciano // *Methods in Molecular Biology*. – 2005. – Vol. 304. – P. 3–15.

194. Socio-economic conditions, health status and employment among persons living with HIV/AIDS in France in 2001 / R. Dray-Spira, F. Lert, C. Marimoutou [et al.] // *AIDS Care*. – 2003. – Vol. 15. – № 6. – P. 739–748.

195. Spivak, A. M. HIV-1 eradication: early trials (and tribulations) / A. M. Spivak, V. Planelles // *Trends in Molecular Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 10–27.

196. Sullivan, P. S. The global north: HIV epidemiology in high-income countries / P. S. Sullivan, J. S. Jones, S. D. Baral // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – P. 199–205.

197. Synthesis of biobehavioral surveillance among the three populations vulnerable to HIV in Tunisia: Injecting drug users, men who have sex with men, and female sex workers / World Health Organization – Eastern Mediterranean Region. HIV Surveillance Systems: Regional Update 2012. – Cairo, Egypt, 2012.

198. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009 / S. Abgrall, S. M. Ingle, M. T. May [et al.] // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 803–813.

199. The Arab Spring and health: two years on / A. Coutts, D. Stuckler, R. Batniji [et al.] // *International Journal of Health Services*. – 2013. – Vol. 43. – № 1. – P. 49–60.

200. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use / M. DaCosta DiBonaventura, S. Gupta, M. Cho, J. Mrus // *AIDS Care*. – 2012. – Vol. 24. – № 6. – P. 744–755. (189)

201. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991–2001 / E. J. Beck, S. Mandalia, M. Gaudreault [et al.] // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18. – № 18. – P. 2411–2418.

202. The cost-effectiveness of integrating HIV counseling and testing into primary health care in the Ukraine / B. Johns, O. Doroshenko, L. Tarantino, P. Cowley // *AIDS and Behavior*. – 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. 655–664.

203. The direct costs of HIV/AIDS care / A. R. Levy, D. James, K. M. Johnston [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 6. – № 3. – P. 171–177.
204. The distribution of new HIV infections by mode of exposure in Morocco / G. R. Mumtaz, S. P. Kouyoumjian, N. Hilmi [et al.] // *Sexually Transmitted Infections*. – 2013. – Vol. 89. – Suppl. 3. – P. iii49–iii56.
205. The economic costs and health-related quality of life of people with HIV/AIDS in the Canary Islands, Spain / J. Lopez-Bastida, J. Oliva-Moreno, L. Perestelo-Perez, P. Serrano-Aguilar // *BMC Health Services Research*. – 2009. – Vol. 9. – Article 55.
206. The epidemiology of HIV infection in Morocco: systematic review and data synthesis / S. P. Kouyoumjian, G. R. Mumtaz, N. Hilmi [et al.] // *International Journal of STD and AIDS*. – 2013. – Vol. 24. – № 7. – P. 507–516.
207. The gap report, 2014. – Text : electronic // UNAIDS : website. – 2014. – 422 p. – URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (accessed August 8, 2023).
208. The global HIV epidemics among men who have sex with men (MSM) / C. Beyrer, A. L. Wirtz, D. Walker [et al.]. – Text : electronic // World Bank Group. eLibrary. – 2011. – URL: http://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/97808_21387269_CH07 (accessed August 8, 2023).
209. The global HIV epidemics among people who inject drugs / A. Dutta, A. Wirtz, A. Stanciole [et al.] ; International Bank for Reconstruction and Development. – Washington, DC : The World Bank Press, 2013. – 136 p. – ISBN 978-0-8213-9776-3.
210. The high cost of second-line antiretroviral therapy for HIV/AIDS in South Africa / L. Long, M. Fox, I. Sanne, S. Rosen // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – № 6. – P. 915–919.
211. The impact of comprehensive case management on HIV client outcomes / M. Brennan-Ing, L. Seidel, L. Rodgers [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 2. – Article e0148865.
212. The impact of disease stage on direct medical costs of HIV management: a review of the international literature / A. Levy, K. Johnston, L. Annemans [et al.] // *PharmacoEconomics*. – 2010. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 35–47.

213. The impact of HIV-related illness on employment / E. H. Yelin, R. M. Greenblatt, H. Hollander, J. R. McMaster // *American Journal of Public Health*. – 1991. – Vol. 81. – № 1. – P. 79–84.
214. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States / B. R. Schackman, K. A. Gebo, R. P. Walensky [et al.] // *Medical Care*. – 2006. – Vol. 44. – № 11. – P. 990–997.
215. The size of the expressed HIV reservoir predicts timing of viral rebound after treatment interruption / J. Z. Li, B. Etemad, H. Ahmed [et al.] // *AIDS*. – 2016. – Vol. 30. – № 3. – P. 343–353.
216. The Social and Economic Consequences of the Dissemination of HIV Infection / Gushchina Yu. Sh., Y. Haitham, W. Alawaida [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. – 2020. – Vol. 3. – № 10. – P. 118-122.
217. Trapero-Bertran, M. Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries / M. Trapero-Bertran, J. Oliva-Moreno // *Health Economics Review*. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – Article 15.
218. Trends over time of virological and immunological characteristics in the Swiss HIV Cohort Study / B. Ledergerber, M. Cavassini, M. Battegay [et al.] // *HIV Medicine*. – 2011. – Vol. 12. – № 5. – P. 279–288.
219. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Global_report. – Text : electronic // UNAIDS : website. – 2013. – 198 p. – URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf (accessed August 8, 2023).
220. Unit costs of health care inputs in low and middle income regions / J. A. Mulligan, J. A. Fox-Rushby, T. Adam [et al.]. – Text : electronic // DCPP Working Paper. – 2003. – № 9. – September. – 51 p. – URL: <http://r4d.dfid.gov.uk/Output/170553/Default.aspx> (accessed August 8, 2023).
221. Wang, H. Gene-edited babies: What went wrong and what could go wrong / H. Wang, H. Yang // *PLoS Biology*. – 2019. – Vol. 17. – № 4. – Article e3000224.

222. When time is more than money: the allocation of time between work and leisure in HIV-infected patients / P. Sendi, W. B. Brouwer, H. C. Bucher [et al.] // Social Science and Medicine. – 2007. – Vol. 64. – № 11. – P. 2355–2361.
223. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: Guidelines for national programmes and other stakeholders. – Text : electronic // World Health Organization. – Geneva : WHO Regional office for Europe, 2012. – 36 p. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44789/9789241503006_eng.pdf?sequence=1 (accessed August 8, 2023).
224. WHO's Eastern Mediterranean Region comprises 21 Member States and the occupied Palestinian territory (including East Jerusalem), with a population of nearly 679 million people. – Text : electronic // World Health Organization. Eastern Mediterranean. – URL: <http://www.emro.who.int/countries.html> (accessed August 8, 2023).
225. World drug report 2011. – Text : electronic // United Nations. Office on Drugs and Crime. – Vienna : United Nations Publ., 2011. – 272 p. – URL: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/World_Drug_Report_2011_ebook.pdf (accessed August 8, 2023).
226. World Economic and Financial Surveys. World Economic Outlook Database. – Text : electronic // International Monetary Fund (IMF) : websait. – Washington, USA, 2010. – URL: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2010/October> (accessed August 8, 2023).