

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допускается к защите  
Заведующий кафедрой  
д.м.н., проф. Яковлев А.А.,

---

*(подпись)*

« » \_\_\_\_\_ 2016 г.

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ  
ВЫЯВЛЕННЫХ СЛУЧАЕВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.**

Выполнил студент  
Валиев Иван Робертович  
607 группы  
Научный руководитель  
к.м.н., асс. Соколова Ольга Игоревна

Санкт-Петербург  
2016 год

## Оглавление

Список сокращений.....	2
Введение.....	3
Практическая значимость.....	6
Глава 1. Литературный обзор.....	8
1.1.    Этиология и патогенез ВИЧ-инфекции.....	8
1.2.    Эпидемиология ВИЧ.....	13
1.3.    Классификация ВИЧ-инфекции.....	16
1.3.1.    Классификация CDC.....	17
1.3.2.    Классификация по В.И. Покровскому.....	19
1.4.    Клиническая картина ВИЧ-инфекции.....	21
1.4.1.    Клинические проявления стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции.....	21
1.4.2.    Клинические проявления субклинической стадии ВИЧ-инфекции.....	23
1.4.3.    Клиническая картина ВИЧ в стадии вторичных заболеваний и СПИДа.....	23
1.5.    Верификация ВИЧ-инфекции.....	25
1.5.1.    Диагностика ВИЧ-инфекции по наличию антител.....	25
1.5.2.    Диагностика ВИЧ по антигенам.....	27
1.5.3.    Диагностика ВИЧ по геномной РНК.....	27
1.6.    Объём обследования и лечение ВИЧ-инфекции.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	30
2.1. Материалы исследования.....	30
1.1.    Критерии постановки диагноза ВИЧ-инфекции.....	30
1.2.    Лабораторные и инструментальные методы обследования.....	31
1.3.    Статистическая обработка данных.....	32
Глава 3. Изложение и обсуждение результатов.....	34
3.2. Эпидемиологическая характеристика выявленных случаев.....	34
3.1. Оппортунистические инфекции, лабораторные данные и стадии инфекции.....	37
3.3. Предиктивная модель для абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов.....	43
3.4. Предиктивная модель для уровня вирусной нагрузки.....	47
Заключение.....	52
Выводы.....	54
Библиография.....	55
Приложение.....	66
Диагностика модели для предсказания абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов.....	66

### **Список сокращений**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АРВТ – антиретровирусная терапия

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВВН – люди, внутривенно употребляющие наркотические средства

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИФА – иммуноферментный анализ

СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита

КФК – креатинфосфокиназа

ПААГ-электрофорез – электрофорез в полиакриламидном геле

ПГЛП – персистирующая генерализованная лимфаденопатия

ПМЛЭП – Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СРБ – С-реактивный белок

ССВП – синдром системной воспалительной реакции

ЦНС – центральная нервная система

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, Центры по Контролю и профилактике заболеваний США

CI – confidence interval, доверительный интервал

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, ИФА

SSA – Sub-Saharan Africa – страны Африки, географически находящиеся южнее Сахары

HBV – Hepatitis B Virus, вирус гепатита В

HCV – Hepatitis C virus, вирус гепатита С

LR – likelihood ratio, отношение правдоподобия; отношение шансов для вероятности события при наличии фактора, способствующего его наступлению

LTNP – long term non-progressors, «люди-контроллеры», ВИЧ-инфицированные, в течение 5 лет с момента заражения поддерживающие удовлетворительный уровень CD4 Т-лимфоцитов без старта АРВТ

MHSM – Men who Have Sex with Men, мужчины-гомосексуалисты

RT-PCR – reverse transcriptase polymerase chain reaction, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

UNAIDS – un AIDS – организация по борьбе со СПИДом

## Введение

Пандемия ВИЧ – одна из ведущих проблем здравоохранения: как мирового, так и Российской Федерации в частности. Несмотря на значительные успехи в изучении ВИЧ за последние два десятилетия (определение механизмов воздействия вируса на иммунную систему, разработка и широкое внедрение АРВТ, использование методов профилактики заражения), на данный момент всё ещё не существует эффективной вакцины от данного заболевания, равно как и способа излечить человека от ВИЧ-инфекции. Вопреки значительным усилиям по ограничению распространения пандемии ВИЧ, заболеваемость ВИЧ-инфекцией продолжает расти в некоторых регионах мира [59].

По данным ВОЗ, к 2014 году 36,9 миллионов человек по всему миру больны ВИЧ-инфекцией. Из них 70% проживают в регионах субэкваториальной Африки. 1,2 миллиона человек погибли от СПИД-ассоциированных заболеваний.

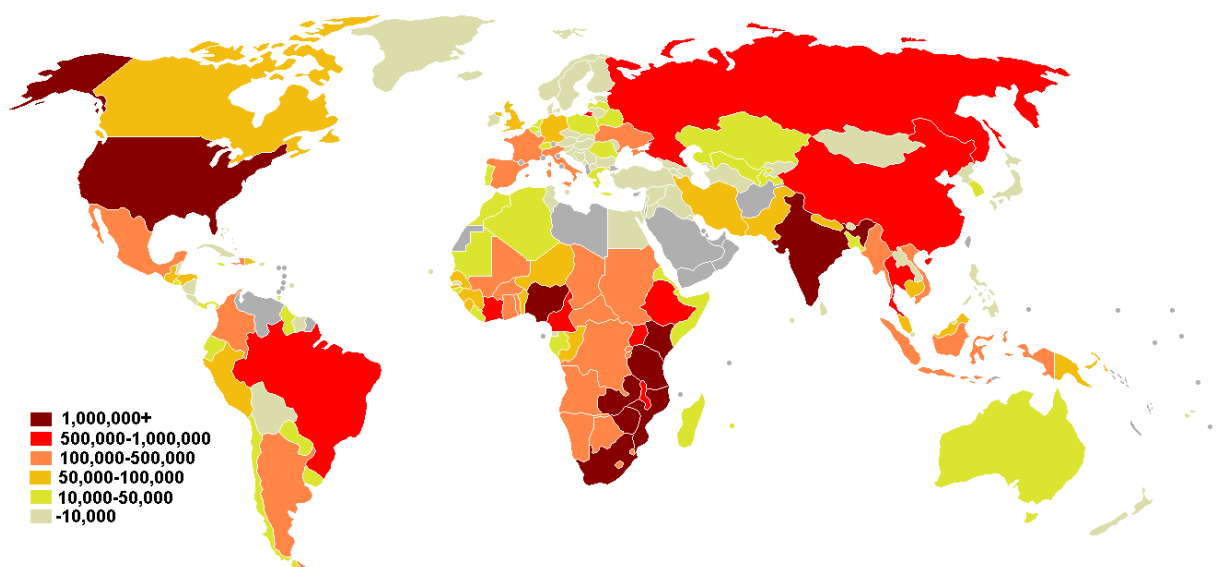


Рисунок 1. Распространённость ВИЧ-инфекции в мире [57].

По данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом, с 1987 по 2015 год на территории России было зарегистрировано 1000000 случаев ВИЧ-инфекции. В 2014 году было зафиксировано 85000 новых случаев, а в 2015 - 93000. Поражённость населения – 494 на 100000 человек. Среди новых выявленных случаев за 2014 год 57,3% были связаны с внутривенным употреблением наркотических средств, 40% - с гетеросексуальными контактами.

Несмотря на активное введение АРВТ в Российской Федерации, заболеваемость ВИЧ-инфекцией продолжает расти (с 2007 по 2015 года выросла с 30000 новых случаев до 93000) [60]. Подобную динамику частично объясняют стигматизацией групп риска на территории России [1].

В Санкт-Петербурге к началу 2015 года проживает 60000 ВИЧ-инфицированных. Из них 2,6 тысяч – с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. При этом отсутствует статистика по распространённости мужчингомосексуалистов, использованию методов профилактики заражения ВИЧ и информированности людей о своём ВИЧ-статусе. Также не имеется данных/исследований о стадиях, на которых выявляется ВИЧ-инфекция, о взаимосвязи ключевых показателей ВИЧ-инфекции (оппортунистические инфекции, иммунограмма, уровень вирусной нагрузки) с другими клиническими и лабораторными показателями.

## Цели и задачи исследования

Целью данной дипломной работы было охарактеризовать случаи впервые выявленной ВИЧ-инфекции, диагностированные в КИБ имени Боткина в 2015 году.

В рамках поставленной цели были выделены следующие задачи:

1. Оценить особенности эпидемиологического анамнеза и факторов риска развития ВИЧ-инфекции у пациентов исследуемой группы
2. Выявить наличие оппортунистических инфекций и изменения лабораторных показателей у пациентов исследуемой группы
3. Определить в какие сроки от начала заболевания впервые выявляется ВИЧ-инфекция
4. Проанализировать полученные результаты и определить факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции

## Практическая значимость

Работа объёмом в XXX страниц, состоит из литературного обзора, материалов и методов, изложения результатов, списка литературы и приложения. Изложение и обсуждение результатов представлено четырьмя подглавами: эпидемиологическая характеристика исследуемой группы, структура выявленных оппортунистических инфекций со стадированием ВИЧ-инфекции у пациентов, созданная предиктивная модель для предсказания уровня вирусной нагрузки и предиктивная модель для предсказания абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов. Проведён анализ впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди пациентов, поступивших в КИБ им. Боткина в первые 9 месяцев 2015 года. Выявлено, на каких стадиях преимущественно впервые диагностируется ВИЧ-инфекция. Оценены наиболее частые проявления, ключевые факторы риска передачи, обнаруженные у поступивших. Получены предиктивные модели, позволяющие косвенным образом судить об уровне вирусной нагрузки и

абсолютном уровне CD4 Т-лимфоцитов, если у лечащего врача нет возможности оценить эти показатели напрямую.



## Глава 1. Литературный обзор

### 1.1. Этиология и патогенез ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относится к царству *Viridae*, семейству *Retroviridae*, субсемейству *Orthoretrovirinae*, роду *Lentivirus* [61]. К данному роду относятся 9 видов, поражающие млекопитающих. Известные на данный момент представители рода *Lentivirus* поражают иммунную систему макроорганизма-хозяина (с преимущественным поражением либо лимфоцитов, либо макрофагов) [5]. Два вида поражают человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2), они вызывают одноимённую инфекцию (ВИЧ-инфекцию), которая при своём естественном течении приводит к формированию у человека синдрома приобретённого иммунодефицита [6, 17].

Вирион имеет сферическую форму диаметром 120 нм [45]. В структуре ВИЧ выделяют наружную липидную оболочку с оболочечными гликопротеинами (gp 160, gp 120, gp 41), капсид, состоящий из белков сердцевины (p17, p24, p55), однонитевую геномную РНК и набор ферментов, необходимых для репликации (p31, p51, p66) [62]. Структура вириона ВИЧ изображена на рисунке 1.

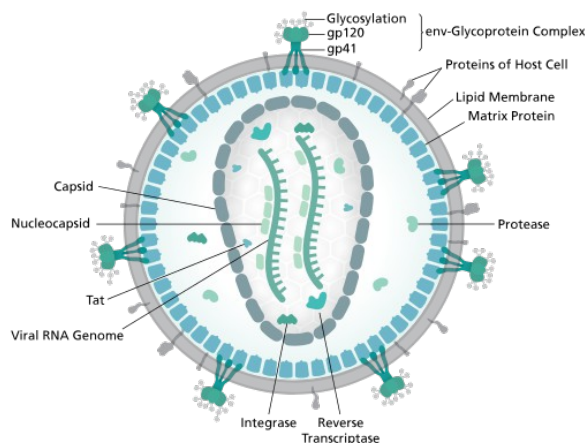


Рисунок 2. Строение вириона ВИЧ [56].

Оболочечный гликопротеин gp160 обладает способностью взаимодействовать с рядом рецепторов на поверхности человеческих клеток, в частности, CD4, CCR5, CXCR4. При наличии на поверхности клетки рецептора CD4 и одного из корецепторов (CCR5/CXCR4) вирус приобретает способность заражать эту клетку. Наиболее выраженным тропизмом ВИЧ обладает в отношении CD4 Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, микроглии, моноцитов, В-лимфоцитов, некоторых эндотелиальных клеток, астроцитов и олигодендроцитов [48, 51, 63].

После попадания в клетку ВИЧ производит собственные копии. Интенсивность данного процесса сильно зависит от вирулентности штамма вируса, типа клетки и индивидуальных особенностей организма человека. Как правило, при попадании в CD4 Т-лимфоциты интенсивная репликация приводит к резкому увеличению количества вирионов со стороны ВИЧ, а со стороны лимфоцита – образование синцития из клеток или гибель [5]. При этом распространение вируса среди CD4 Т-лимфоцитов происходит как через попадание вириона в межклеточную жидкость, так и напрямую от клетки к клетке [2]. При попадании вириона в макрофаг репликация происходит значительно умереннее. Считается, что за счёт этого макрофаги макроорганизма становятся резервуаром ВИЧ, в особенности тогда, когда пул CD4 Т-лимфоцитов опустошается [5].

Предполагается, что при попадании в организм человека из всех клеток первыми с ВИЧ сталкиваются дендритные клетки и CD4 Т-лимфоциты слизистых оболочек. После первичного контакта происходит экспоненциальное нарастание количества копий вируса в крови. В инкубационный период и острую стадию ВИЧ-инфекции в 1 мл крови содержится более миллиона копий вируса [4]. Преимущественно репликация происходит за счёт CD4 Т-лимфоцитов, располагающихся в слизистых оболочках, в особенности – в слизистой ЖКТ. Объясняется этот факт тем, что практически все CD4 Т-лимфоциты этой области

экспрессируют и CD4 рецепторы, и рецепторы CCR5, что позволяет вирусу эффективно заражать и разрушать данные клетки [40]. Истощённый пул лимфоцитов ЖКТ теряет барьерную функцию, и из просвета кишечника в кровь попадают возбудители, которые в норме сдерживаются иммунной системой. Примечательно, что сниженный уровень лимфоцитов ЖКТ сохраняется даже на фоне АРВТ: в то время как в периферической крови их уровень восстанавливается, в лимфатической системе желудочно-кишечного тракта остаётся низким. Предполагается, что именно это является основой для так называемой резидуальной воспалительной реакции при ВИЧ-инфекции [40, 41].

По истечении некоторого времени начинает формироваться иммунный ответ, преимущественно за счёт уничтожения заражённых CD4 Т-лимфоцитов CD8 Т-киллерами. Доказано, что из всех циркулирующих в крови CD4 Т-лимфоцитов лишь 0.01%-0.10% являются заражёнными ВИЧ [41]. Основная часть Т-лимфоцитов гибнет не только и не столько из-за прямого цитопатического действия ВИЧ, сколько из-за киллерного эффекта CD8 клеток, цитопатического действия gp160 и повышенной подверженности CD4 клеток апоптозу в условиях воспаления [53].

Резкая активация CD8 Т-киллеров приводит к системной воспалительной реакции. Внешне это проявляется клиническими симптомами ВИЧ-инфекции. За счёт гибели заражённых CD4-клеток в кровь выделяется большое количество провоспалительных медиаторов; более того, из-за повышения проницаемости барьера между кишечником и кровью продукты жизнедеятельности микрофлоры ЖКТ также оказываются в крови, тем самым приводя к ССВП.

Показано, что мощный первичный иммунный ответ за счёт CD8 Т-киллеров способствует снижению вирусной нагрузки; в долгосрочной

перспективе это приводит к длительному бессимптомному периоду и позднему наступлению СПИДа без применения терапии [46].

Острая стадия ВИЧ-инфекции обычно продолжается около двух недель и завершается в тот момент, когда нарастает титр антител, достаточный для сдерживания ВИЧ-инфекции без Т-киллеров.

Вслед за острой стадией идёт длительно текущий латентный период, длящийся от нескольких месяцев до нескольких лет. В течение этого времени происходит продолжающееся уменьшение абсолютного количества CD4 Т-лимфоцитов периферической крови [43, 53]. При этом снижение уровня лимфоцитов обусловлено в большей степени не прямым действием вируса или Т-киллерами, а поддерживаемым уровнем провоспалительных цитокинов (и как следствие, повышенной частоте апоптоза клеток), прямым цитопатическим действием gp160 и совместным действием gp160 и различного рода внутриклеточных паразитов (как например, герпесвирусов) [43, 53, 63].

Прогрессирующее снижение общего числа CD4+ Т-лимфоцитов приводит к несостоятельности иммунной системы, что клинически будет проявляться в учащении инфекций (инфекции верхних дыхательных путей) и появлении оппортунистических инфекций. Среди оппортунистических инфекций наиболее характерны в данном случае те, которые вызваны внутриклеточными грибами и герпесвирусами. Также утяжеляется течение ряда других заболеваний, в частности, хронических вирусных гепатитов (В и С).

Динамика уровня CD4 Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки в различные стадии ВИЧ-инфекции представлена на рисунке 3.

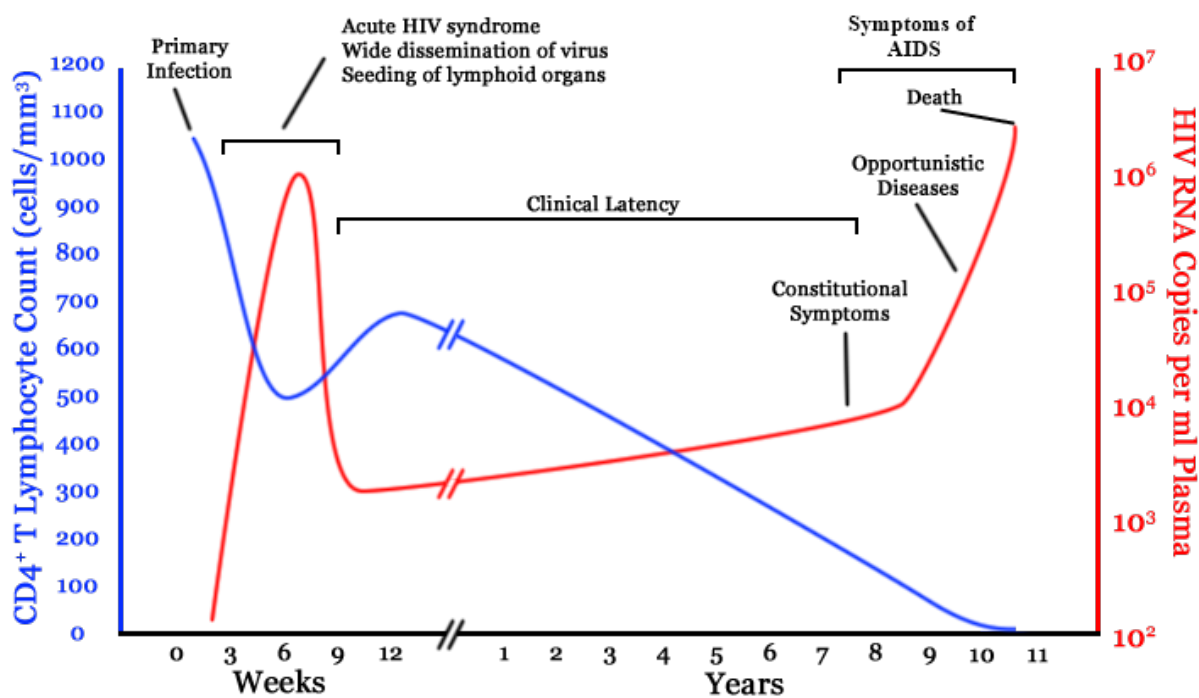


Рисунок 3. Динамика вирусной нагрузки и уровня CD4 T-лимфоцитов с течением ВИЧ-инфекции [46].

Снижение уровня CD4+ T-лимфоцитов менее 200 ед/мл крови приводит к формированию СПИДа. Характерной особенностью данного состояния является неспособность иммунной системы справиться с какой-либо инфекцией без стороннего вмешательства. Без лечения оно неизбежно заканчивается смертельным исходом. Причём его причиной является не СПИД, а оппортунистическая инфекция (чаще всего туберкулёз, пневмоцистная пневмония, криптококкоз или иная грибковая инфекция). Помимо оппортунистических инфекций, причиной смерти может стать злокачественное новообразование (лимфома ЦНС, саркома Капоши) или патология ССС (инфаркт миокарда).

## 1.2. Эпидемиология ВИЧ

К 2012 году распространённость ВИЧ-инфекции в мире составляла 35,3 миллиона человек. К 2014 году число заражённых возросло до 36,9 миллионов (ВОЗ медиа-центр). Большая часть заражённых проживала в SSA (70,8%)[64]. Эта особенность сохраняется: в 2014 году количество заражённых в SSA составляло 25,8 миллионов человек. В значительной степени динамика распространения ВИЧ изменилась после широкого введения АРВТ: в 2012 году доступ к ней получили 9,7 миллиона человек в странах с низким и средним доходом [65]. Распространённость ВИЧ-инфекции увеличилась с 31 миллиона в 2002 году до 35,3 миллионов в 2012, однако заболеваемость снизилась с 3,3 миллионов до 2,3 миллионов соответственно. В период с 2000 по 2015 год частота новых случаев ВИЧ-инфекции снизилась на 35% [66]. Повышение превалентности объясняется уже скорее не новыми случаями ВИЧ-инфекции, а повышением продолжительности жизни заражённых [37]. Преимущественно снижение заболеваемости происходит в отношении случаев гетеросексуальных половых контактов.

ВИЧ в стадию СПИД продолжает оставаться смертельно опасным заболеванием: в 2014 году в мире 1,2 миллиона человек погибли от осложнений СПИДа. Однако это значительно более низкий показатель, чем в 2000 году. По оценкам ВОЗ, в период с 2000 по 2015 год частота смертей, ассоциированных со СПИДом, снизилась на 24% (7,8 миллионов человек) [66].

Остаётся проблемой степень осведомлённости людей о своём ВИЧ-статусе. По оценочным данным лишь 54% ВИЧ-инфицированных знают, что они заражены [66].

Результаты исследований свидетельствуют, что достаточно эффективными для снижения заболеваемости ВИЧ являются программы заместительной терапии зависимости от опиатов и свободного доступа к

стерильным шприцам. Стигматизация людей с факторами риска (ВВН, работники сферы интимных услуг) резко ограничивает эффективность этих программ [23]. В регионах, где основным путём передачи инфекции остаются гомосексуальные контакты среди мужчин (западная и центральная Европа, Америка), заболеваемость всё ещё остаётся высокой, несмотря на большой охват населения АРВТ (75% в Латинской Америке и 80% в Англии в 2010 году) [32]. Частично это объясняется тем, что на передачу инфекции среди МНММ влияет большое количество факторов, нехарактерных для других путей передачи. В частности, более рискованное половое поведение после начала АРВТ (феномен, называемый терапевтическим оптимизмом [42]), крайне опасны с точки зрения передачи инфекции анальные половые сношения, сексуальные сети и продолжающаяся стигматизация этой группы населения [38].

ВИЧ-инфекция наносит значительный вред мировому бюджету. В 2010 году она являлась лидирующей по частоте причиной потери трудоспособности среди людей в возрасте от 30 до 44 лет, и была на пятом месте для всех возрастов [36]. Количество смертей, связанных со СПИДом, достигло пика в 2005 году в размере 2,3 миллионов случаев, и снизилось до 1,6 миллиона в 2012 году [64], а в 2014 – 1,2 миллионов. Около 50% всех смертей людей, находящихся на АРВТ в странах с высоким доходом, не связано со СПИДом [35]. Среди смертей, не ассоциированных со СПИДом у ВИЧ-инфицированных, 23,5% были не ассоциированными со СПИДом опухолями, 15,7% были заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 14,1% были заболеваниями печени. У ВИЧ-положительных людей на 50% выше риск инфаркта миокарда, даже после внесения поправки на иные факторы риска [33]. Также среди них распространены заболевания печени, что объясняется схожими механизмами передачи ВИЧ и гепатитов В и С [27].

Туберкулёз продолжает быть главной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных в странах с низким или средним доходом, в особенности

в Африке [34]. Показано, что в отсутствие АРВТ вероятность заболеть туберкулёзом в первый год ВИЧ-инфекции вдвое выше, чем в среднем среди здоровых людей. С течением времени и снижением уровня CD4 Т-лимфоцитов эта вероятность увеличивается, достигая 25,7 случаев на 100 человеко-лет среди пациентов с уровнем CD4 Т-лимфоцитов менее 50 клеток на мкл [12, 14]. По всему миру в настоящий момент заболеваемость туберкулёзом среди ВИЧ-инфицированных падает [34], однако в Африке сохраняется прежней [22].

Наиболее важным фактором, регулирующим риск передачи ВИЧ половым путём, является вирусная нагрузка (количество копий РНК вируса на 1 мл плазмы крови). Увеличение десятичного логарифма вирусной нагрузки на единицу приводит к увеличению риска передачи ВИЧ половым путём в 2-4 раза [7]. Поэтому одним из наиболее важных факторов, влияющих на течение эпидемии ВИЧ, является количество людей в острой ВИЧ-инфекцией, т.к. в острую стадию ВИЧ уровень вирусной нагрузки очень велик [29]. Уменьшение уровня вирусной нагрузки в плазме крови на 0,7 десятичного логарифма снижает риск передачи ВИЧ в среднем на 50% [54]. Вирусная нагрузка семенной и эндоцервикальной жидкости независимо влияют на риск передачи ВИЧ, в т.ч. после внесения корректировки на уровень вирусной нагрузки в плазме крови [28]. Также на риск передачи ВИЧ влияют такие факторы, как наличие ИППП (генитальные язвы любой этиологии [10], инфекции, вызванные вирусом простого герпеса второго типа [18], бактериальный вагиноз [16]), беременность [31] и пассивное участие в анальном половом сношении [20]. В случае мужчин обрезание снижает вероятность заражения [8].

Среди женщин использование парентеральных прогестинов длительного действия способствовало заражению ВИЧ; подобная закономерность не наблюдается в случае применения комбинированных оральных контрацептивов [39].



К поведенческим факторам, увеличивающим риск заражения ВИЧ, относят промискуитет [30] и одновременные отношения с несколькими половыми партнёрами [26]. Применение презерватива в серодискордантных парах снижает риск передачи ВИЧ на 78% [50]. Внутривенное и внутривенное применение наркотиков, включая приём алкоголя, способствуют появлению рискованного полового поведения, а внутривенное применение наркотиков способствует искусственной трансмиссии ВИЧ [49]. Показано, что наличие насилия во время полового акта увеличивает риск передачи ВИЧ для женщин [21]. UNAIDS определило, что стигматизация ВИЧ-положительных, преследования в отношении групп риска (МНММ, ВВН, работников интимной сферы услуг) служат барьером для внедрения тестирования на ВИЧ-инфекцию и АРВТ [64].

### **1.3. Классификация ВИЧ-инфекции**

Наиболее распространёнными классификациями ВИЧ-инфекции в настоящий момент являются классификация ВОЗ и классификация CDC, используемые для определения врачебной тактики по отношению к пациенту, рисков для пациента и эпидемиологической характеристики инфекции. В России также широко используется классификация, разработанная академиком В.И. Покровским.

#### **1.3.1. Классификация CDC**

Классификация по CDC оценивает уровень CD4 Т-лимфоцитов крови, а также клинические проявления ВИЧ-инфекции. Основная задача этой классификации – разделение пациентов на ВИЧ-инфицированных и

пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа. Основные позиции классификации представлены в таблице 1 [67].

Таблица 1. Основные критерии классификации ВИЧ-инфекции по CDC

Число (%) CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов в 1 мкл	Клинические категории		
	А — бессимптомная, острая или ПГЛП	В — наличие симптомов, не А или С	С — СПИД-индикаторные заболевания
1. > 500 (> 29 %)	A1	B1	C1
2. 200—499 (> 14—28 %)	A2	B2	C2
3. < 200 (< 14 %)	A3	B3	C3

Клиническая категория А определяется отсутствием симптомов, симптомами острой ВИЧ-инфекции или персистирующей генерализованной лимфаденопатией [67].

Клиническая категория В любыми симптомами, которые не укладываются в категории А и С, ассоциированы с ВИЧ-инфекцией и указывают на дефект в клеточном компоненте иммунной системы. Чаще всего это бациллярный ангиоматоз, орофарингеальный кандидоз, персистирующий вульвовагинальный сандидоз, воспалительный процесс органов малого таза, сервикальная дисплазия (умеренная/тяжёлая) или карцинома *in situ*, волосатая лейкоплакия полости рта, опоясывающий герпес (имеющий два и более эпизодов и как минимум вовлекающий объём одного дерматома), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, конституциональные симптомы (лихорадка более 38,5 градусов или диарея продолжительностью более 1 месяца) и периферическая нейропатия. Возможный перечень клинических признаков категории В не ограничивается указанным списком.

Клиническая категория С – это СПИД-маркерные клинические состояния. Полный их перечень:

- Рекуррентная бактериальная пневмония (два или более эпизодов в течение 12 месяцев)
- Кандидоз бронхов, трахеи или лёгких
- Кандидоз пищевода
- Цервикальная карцинома, подтверждённая биопсией
- Кокцидиомикоз, диссеминированный или внелёгочный
- Внелёгочный криптококкоз
- Хронический кишечный криптоспоридиоз (продолжительностью более одного месяца)
- ЦМВ-инфекция (поражающая любые органы, кроме печени, селезёнки и лимфоузлов)
- ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса: хронические язвы (продолжительностью более одного месяца), бронхит, пневмония или эзофагит
- Диссеминированный или внелёгочный гистоплазмоз
- Хронический кишечный изоспоридиоз (продолжительностью более 1 месяца)
- Саркома Капоши
- Лимфома Беркитта, иммунобластная, или первичная лимфома ЦНС
- Инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium kansasii*, диссеминированная или внелёгочная
- Туберкулёз, лёгочный и внелёгочный
- Инфекции другими видами рода *Mycobacterium*, диссеминированные или внелёгочные
- Пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- Рекуррентная септицемия, вызванная нетифозными балочками рода *Salmonella*

- Токсоплазмоз головного мозга
- ВИЧ-ассоциированное истощение организма (необъяснимая потеря более 10% массы тела), связанная либо с хронической диареей (два и более актов дефекации в сутки в течение более одного месяца) или хронической слабостью и лихорадкой в течение более одного месяца.

Согласно данной классификации лица, попадающие в категории А3, В3, С1, С2, С3, имеют ВИЧ-инфекцию в стадии СПИДа.

### 1.3.2. Классификация по В.И. Покровскому

Если классификация CDC нацелена на выявление иммунодефицита, то классификация академика В.И. Покровского отражает стадийность течения заболевания. В 2006 году модификация этой классификации была утверждена Минздравсоцразвития России как рекомендованная к использованию в клинической практике [1]:

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения: бессимптомное, острая инфекция без вторичных заболеваний, острая инфекция с вторичными заболеваниями
3. Субклиническая стадия
4. Стадия вторичных заболеваний. Варианты течения:
  - а) потеря массы тела менее 10 %, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай. Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии);

б) потеря массы тела более 10 %, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай. Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии);

в) кахексия, генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы. Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

## 5. Терминальная стадия

### **1.4. Клиническая картина ВИЧ-инфекции**

Изменения в клинической картине ВИЧ-инфекции в данном литературном обзоре будут рассматриваться с точки зрения модифицированной классификации Покровского.

#### **1.4.1. Клинические проявления стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции**

Острая ВИЧ-инфекция характеризуется широким спектром симптомов. Наиболее часто встречающиеся из них – лихорадка, недомогание, мышечная боль, сыпь, головная боль, боль в горле, ночные поты, лимфаденопатия, боль в суставах и заложенность в носу. Менее частые симптомы – тошнота, рвота, язвы во рту или на гениталиях, увеличение печени и селезёнки, потеря массы тела, диарея и неврологическая симптоматика. Универсальных симптомов нет. Патогенетическая основа этого состояния – первичная реакция организма на высокий уровень вирусной нагрузки. Все симптомы в этот момент времени обусловлены циркулирующими в крови медиаторами воспаления (т.к. большая часть заражённых клеток – CD4 Т-лимфоциты). Сводная информация по наиболее частым симптомам острой ВИЧ-инфекции приведена в таблице 2.

Таблица 2. Наиболее частые симптомы острой ВИЧ-инфекции [9].

Симптомы и признаки острой ВИЧ-инфекции		
	Чувствительность	Специфичность
Лихорадка	88%	50%
Слабость	73%	42%
Миалгия	60%	74%
Сыпь	58%	79%
Головная боль	55%	56%
Ночные поты	50%	68%
Боль в горле	43%	51%
Лимфаденопатия	38%	71%
Боль в суставах	28%	87%

Заложенность в носу	18%	62%

По результатам метаанализа [47], к наиболее чувствительным жалобам при ВИЧ-инфекции следует относить наличие генитальных язв (LR=5,4; 95% CI 2,5-12), потерю веса (LR=4,7; 95% CI 2,1-7,2), рвоту (LR=4,6; 95% CI 2,5-8,0) и увеличение лимфоузлов (LR=4,6; 95% CI 1,3-8,0). Чётко выраженных симптомов, отсутствие которых исключало ВИЧ-инфекцию, нет, однако отсутствие лихорадки в течение недели до обращения к врачу резко снижало вероятность наличия ВИЧ-инфекции (LR=0,74; 95% CI 0,64-0,84). Среди данных физикального осмотра наибольшую важность имеет выявление увеличенных лимфоузлов (LR=3,1; 95% CI 1,0-5,2). При этом отсутствие лимфаденопатии в свою очередь резко снижает вероятность наличия ВИЧ-инфекции (LR=0,7; 95% CI 0,49-0,92). Если рассматривать в качестве предиктора наличия ВИЧ-инфекции комбинацию симптомов, то полное их отсутствие снижало вероятность данного заболевания (LR=0,47; 95%CI 0,38-0,58).

#### **1.4.2. Клинические проявления субклинической стадии ВИЧ-инфекции.**

Вслед за острым ретровирусным синдромом следует латентный период [68]. Его основная характеристика – отсутствие клинической симптоматики. Продолжительность этого периода – от 3 [44] до 20 [3] лет. У 50-70% людей развивается генерализованная лимфаденопатия – необъяснимое безболезненное увеличение лимфоузлов более чем одной локализации в течение более чем 3 месяцев [55].

Следует отметить, что не у всех заражённых в отсутствие лечения заболевание прогрессирует. Около 5% инфицированных поддерживают

высокий уровень Т-хелперов без АРВТ в течение более чем 5 лет [19, 55]. Эту группу людей принято называть «контролёрами», или «долгосрочными непрогрессорами» (long-term nonprogressors, LTNP). Также у некоторой части заражённых не только поддерживается адекватный уровень Т-хелперов, но и удерживается низкий или неопределяемый уровень вирусной нагрузки в плазме крови без АРВТ. Эту группу называют «элитными контролёрами», или «элитными супрессорами». Частота встречаемости элитных супрессоров – 1 на 300 инфицированных человек [15].

#### **1.4.3. Клиническая картина ВИЧ в стадии вторичных заболеваний и СПИДа**

В стадии вторичных заболеваний проявляются дефекты в клеточном звене иммунной системы. Появляются такие симптомы, как лихорадка, потеря веса, заболевания ЖКТ и боли в мышцах [68].

С течением времени иммунная система всё хуже выполняет свои функции, и итоговим, наиболее значимым проявлением этого является синдром приобретённого иммунодефицита. Синдром приобретённого иммунодефицита – конечная стадия ВИЧ-инфекции, характеризующаяся снижением абсолютного кол-ва CD4 Т-лимфоцитов периферической крови менее 200 ед/мкл и/или оппортунистической инфекцией, ассоциированной с этим уровнем [55]. В отсутствие АРВТ у примерно половины инфицированных ВИЧ-инфекция достигает стадии СПИДа в течение 10 лет [55]. Наиболее частые симптомы, свидетельствующие о наличии СПИДа – пневмоцистная пневмония (40%), кахексия вследствие ВИЧ-ассоциированного синдрома истощения (20%) и кандидоз пищевода [55].



Также характерным симптомом СПИДа являются рекуррентные заболевания дыхательных путей [55].

Оппортунистические инфекции могут быть вызваны бактериями, вирусами, грибами и паразитами, которые в норме подавляются иммунной системой [11]. Вероятность появления той или иной инфекцией зависит от того, какие организмы имеются в микроокружении организма пациента [55]. Эти заболевания могут затронуть любую систему органов [25].

У людей в стадию СПИДа значительно повышен риск различных вирус-индуцированных злокачественных новообразований, включая саркому Капоши, лимфому Беркитта, первичную лимфому ЦНС и рак шейки матки [24]. На первом месте по частоте находится саркома Капоши (встречается у 10-20% ВИЧ-положительных) [55], на втором – лимфома (16%); оба этих заболевания вызваны вирусом герпеса 8-го типа [55]. Рак шейки матки чаще встречается у тех, кто инфицирован вирусом папилломы человека (ВПЧ) [55]. Также у ВИЧ-инфицированных в стадию СПИДа значительно чаще встречается рак конъюнктивы [52].

Помимо этого, люди со СПИДом чаще имеют системные неспецифические симптомы, такие как длительная лихорадка, поты (в особенности ночью), увеличенные лимфоузлы, озноб, слабость и необъяснимая потеря массы тела [69]. Также крайне распространена диарея, встречающаяся у 90% людей со СПИДом [13]. У них может быть также различная психиатрическая и/или неврологическая симптоматика, независимая от оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей.

## **1.5. Верификация ВИЧ-инфекции**

Для верификации ВИЧ-инфекции у человека используются 3 группы методов: наличие ВИЧ-специфических антител, наличие ВИЧ-антигенов и присутствие геномной РНК ВИЧ. Выявлять указанные предикторы ВИЧ-инфекции можно в крови, слюне и моче. При этом чаще всего используется кровь.

### **1.5.1. Диагностика ВИЧ-инфекции по наличию антител**

Антитела к ВИЧ определяются двумя различными методами – иммуноферментным анализом и Вестерн-блоттингом.

Самый часто используемый метод из данной группы – иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA). Исследуемая сыворотка разводится в 400 раз и наносится на плашку с зафиксированными антигенами ВИЧ. При этом если имеются антитела, специфичные по отношению к ВИЧ, они связываются с ними. Далее плашка промывается водой. Для увеличения чувствительности на неё наносятся вторичные антитела (антитела к антителам против антигенов ВИЧ), соединённые с ферментом для качественной реакции (чаще всего используется пероксидаза хрена). Далее на плашку вводится субстрат для фермента. В случае наличия антител против ВИЧ в сыворотке наблюдается качественная реакция. Метод отличается высокой чувствительностью, однако требуется очень чёткое определение того уровня флуоресценции, начиная с которого результат анализа можно считать положительным. Следует отметить, что ИФА даёт информацию о наличии антител, способных реагировать с ВИЧ, при этом о самих антителах ничего не известно – ни их структура, ни их специфичность, ни антигенная ориентированность. В связи с этим при ИФА возможны ложноположительные реакции, как например, при системной красной волчанке. Для более точной диагностики положительные результаты ИФА обычно дополняют постановкой Вестерн-блоттинга.

Перед постановкой качественной реакции Вестерн-блоттинга рекомбинантные белки ВИЧ, с которыми будет ставиться реакция, прогоняют через ПААГ-электрофорез, чтобы разделить белки на фракции. Далее их переносят на мембрану и пропускают через исследуемую сыворотку. Принципиальное отличие от обычного иммуноферментного анализа заключается в выявлении конкретных фракций антител к ВИЧ. Наличие антител к хотя бы одному продукту из каждого из трёх генов ВИЧ (GAG, POL, ENV) можно трактовать как положительный результат реакции. Полное отсутствие фракций антител рассматривают как отрицательный результат. Другие варианты свидетельствуют о неопределённом результате теста. Как правило, неопределённый результат возникает в острую стадию ВИЧ-инфекции, когда сформирована только одна или две фракции антител к ВИЧ; по прошествии острой стадии в крови будут определяться уже все фракции. Однако неопределённый результат может возникнуть и при неспецифическом взаимодействии некоторых антител крови. Поэтому при неопределённых результатах пациенту рекомендуется повторить тест через месяц, чтобы поставить окончательный диагноз. В подавляющем большинстве случаев при повторении теста через месяц результат становится положительным. Также для верификации неопределённого результата Вестерн-блоттинга можно использовать тест на антигены ВИЧ и/или ПЦР геномной РНК.

### **1.5.2. Диагностика ВИЧ по антигенам**

Из всех антигенов ВИЧ ранее всего в плазме крови можно определить p24 (находящийся в капсиде вируса), и на данный момент это единственный антигенный тест, широко используемый для диагностики ВИЧ. Для его проведения смешивают образец исследуемой крови с моноклональными антителами к p24, а также с вторичными антителами, связанными с ферментом качественной реакции. При наличии p24 в крови происходит окрашивание образца.

В настоящий момент данный тест широко используется в России, но практически не используется в США и Европе [58] из-за своей низкой чувствительности. Помимо этого, он прогностически ценен лишь в определённый период заражения, когда не сформированы фракции антител к ВИЧ. Данный тест успешно заменяется тестом на РНК ВИЧ.

### **1.5.3. Диагностика ВИЧ по геномной РНК**

Диагностика ВИЧ-инфекции по геномной РНК производится с помощью полимеразной цепной реакции в сочетании с обратной транскрипцией (RT-PCR). Сначала образец крови центрифугируют для выведения РНК на дно пробирки. После этого в пробирку добавляют реакционную смесь, состоящую из ревертазы, буфера для неё и необходимых субстратов. Если в исследуемой пробе имеется РНК ВИЧ, то по ней амплифицируется ДНК. Далее смесь подвергается обычной процедуре ПЦР. В конце каждого цикла реакции измеряется степень флуоресцеирования раствора за счёт образовавшихся молекул. По степени флуоресценции определяют количество геномных копий ВИЧ. Далее строится калибровочная кривая, по которой определяется концентрация копий РНК ВИЧ в нулевой момент времени (в начале реакции).

## **1.6. Объём обследования и лечение ВИЧ-инфекции**

Основная проблема ВИЧ-инфекции заключается том, что тяжесть состояния пациента обусловлена не самим вирусом, а оппортунистическими заболеваниями. Более того, при наличии тяжёлой активной сопутствующей инфекционной патологии ВИЧ-положительным лицам противопоказана АРВТ [1] до излечения сопутствующей патологии или перевода её в ремиссию. В связи с этим при выявлении ВИЧ-

инфекции больному показано проведения комплексного обследования для выявления ВИЧ-ассоциированных заболеваний, их стадирования и лечения:

- Полный физикальный осмотр инфекционистом, консультация невролога, окулиста и психолога
- Клинический анализ крови
- Общий анализ мочи
- Анализ кала на яйца глист
- ЭКГ
- ФЭГДС
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза
- Биохимические анализы крови (АЛТ, креатинин, общий белок, общий билирубин)
- Серологические исследования (маркеры вирусных гепатитов, токсоплазменной инфекции, ЭБВ-инфекции, ЦМВ-инфекции, инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, туберкулёза)
- Посев соскоба полости рта на грибы рода *Candida*

В настоящий момент существуют различные подходы к терапии ВИЧ-инфекции, которые заключаются в применении АРВТ и лечении сопутствующей патологии.

Актуальной на настоящий момент является идея исследовать структуру заболеваемости ВИЧ-инфекцией, их характеристика по стадиям на момент выявления, а также характеристика основных лабораторных и клинических проявлений новых случаев ВИЧ-инфекции. Также актуальной является характеристика взаимосвязи между основными ключевыми анализами при ВИЧ-инфекции (иммунограмма, уровень вирусной нагрузки) и иными лабораторными, а также клиническими проявлениями.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Материалы исследования**

Были проанализированы 312 историй болезней пациентов, выписанных из больницы им. С.П. Боткина с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в 2015 году, у которых при поступлении ВИЧ-статус был неизвестен. Выяснилось, что 189 пациентов ранее обследовались на ВИЧ-инфекцию, имели положительный результат и были зарегистрированы в Городском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. В исследуемую группу вошли 123 пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

#### **1.1. Критерии постановки диагноза ВИЧ-инфекции**

Отобранные случаи были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым при обследовании были отнесены к стадии 2 по классификации В.И. Покровского, во вторую – пациенты на 3,4 или 5 стадиях ВИЧ-инфекции. Критерием постановки 2 стадии ВИЧ-инфекции было наличие двукратного положительного результата ИФА на антитела к ВИЧ, положительный результат анализа на антиген вируса p24 и неопределённый результат иммуноблота (отсутствие АТ к белкам хотя бы одного из трёх генов ВИЧ).

## **1.2. Лабораторные и инструментальные методы обследования**

Поступившим в КИБ им. Боткина с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией проводился клинический анализ крови с подсчётом форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, кровяные пластинки) и измерением уровня гемоглобина. Помимо количества форменных элементов и уровня гемоглобина в крови пациентов измерялись следующие биохимические показатели: общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, общий белок, ПТИ, КФК общая, СРБ, амилаза.

Кровь пациентов исследовали на следующие маркеры вирусных гепатитов: HBsAg, HBsAb, HBcor сум Ab, HBeAg, HBeAb, HCV IgG, HCV PCR. Диагноз хронического вирусного гепатита В ставился на основании выявления HBsAg и HBcor сум и уровня АЛТ. Хронический вирусный гепатит С диагностировался при обнаружении HCV IgG и при соответствующем уровне АЛТ. Одновременное выявление HCV IgG и HBcor сум свидетельствовало о коинфекции хронических гепатитов В и С.

Также больные были обследованы на серологические маркеры оппортунистических инфекций: IgM и IgG к вирусам простого герпеса первого и второго типов, ЦМВ, токсоплазме, IgG ранние и к ядерному антигену ЭБВ, ИФА с туберкулёзным антигеном. Поступившим производился забор материала из ротовой полости для диагностики орофарингеального кандидоза.

В крови пациентов определялись уровень вирусной нагрузки ВИЧ и абсолютное количество CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов.

Для всех случаев определялась стадия ВИЧ-инфекции по Покровскому и по CDC. Для всех выявленных случаев вирусных гепатитов оценивалась биохимическая активность (уровень АЛТ менее 40 –

неактивный; 40-200 – умеренно активный; более 200 – высокоактивный гепатит).

Помимо лабораторных методов обследования, у всех пациентов уточнялись анамнестические данные и факторы риска заражения ВИЧ-инфекцией (пребывание в МЛС, внутривенная наркомания, злоупотребление алкоголем).

### **1.3. Статистическая обработка данных**

Была определена половая и возрастная структура поступивших. Отличие эмпирического распределения от равномерного тестировалось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона.

Были определены частота и структура оппортунистических инфекций, оценена частота наличия факторов риска заражения ВИЧ-инфекцией, а также взаимосвязь между ними. Достоверность взаимосвязи оценивалась с помощью точного теста Фишера; сила взаимосвязи - вычислением отношения шансов.

Были созданы линейные модели для предсказания уровня вирусной нагрузки и абсолютного количества CD4 Т-лимфоцитов. Предварительно для них были построены частотные распределения для оценки их природы и выбора оптимального вида предиктивной модели.

В силу наличия в таблице данных множества пропущенных значений была применена процедура множественного восстановления пропущенных значений (multiple impute by chain equation, далее MICE). Те из переменных, которые были восстановлены из менее чем 50% от суммарного числа случаев, далее в статистическом анализе не использовались.



Полученные линейные модели были проверены на валидность. К ним были применены визуальные и формальные методы оценки – график остатков, график расстояний Кука, график «квантиль-квантиль», частотное распределение остатков модели, тест Бреуша-Пагана, тест Дарбина-Уотсона и вычисление фактора инфляции дисперсии. Из моделей последовательно по одному изымались предикторы с наибольшим уровнем фактора инфляции дисперсии, если он превышал значение 5, после чего процедура оценки проводилась заново.

В полученных «черновых» линейных моделях оценивалась достоверность воздействия предикторов на зависимую переменную с помощью оценки тестом отношения максимального правдоподобия.

Окончательный выбор предиктивной модели проводился с помощью проверки предсказательной способности независимых переменных на тестовой выборке с помощью бутстреп-анализа.

Для факторов, влияющих на уровень вирусной нагрузки и абсолютный уровень CD4 Т-лимфоцитов, была выполнена описательная статистика: были оценены распределения и их принадлежность равномерному, для количественных переменных были вычислены средние значения и 95% доверительные интервалы. 95% доверительные интервалы были вычислены с помощью статистического бутстрепа.

С помощью полученных моделей оценивалось, какие факторы и как влияют на вирусную нагрузку и уровень CD4-лимфоцитов у пациентов.

Внесение данных в электронную таблицу и черновая обработка проводились в помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010. Дальнейшая статистическая обработка и графическое сопровождение выполнялись с помощью языка программирования R версии 3.2.5 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.896.

Помимо базового набора пакетов R и R Studio, в работе применялись следующие: mice, readxl, ggplot2, stringr, lmtest, qcc, MASS, caret, car.

## **Глава 3. Изложение и обсуждение результатов**

### **3.2. Эпидемиологическая характеристика выявленных случаев.**

Среди 123 исследованных случаев 52 пациента (42%) были женщинами, 71 пациент (58%) – мужчинами. Половая структура имеет явную асимметрию, но различия недостоверны (Хи-квадрат Пирсона 2.935,  $p=0.08668$ ). Средний возраст поступивших составил 37 лет, минимальный зафиксированный был 19, максимальный – 66. Возрастная и половая

структуры поступивших изображены на рисунке 4.

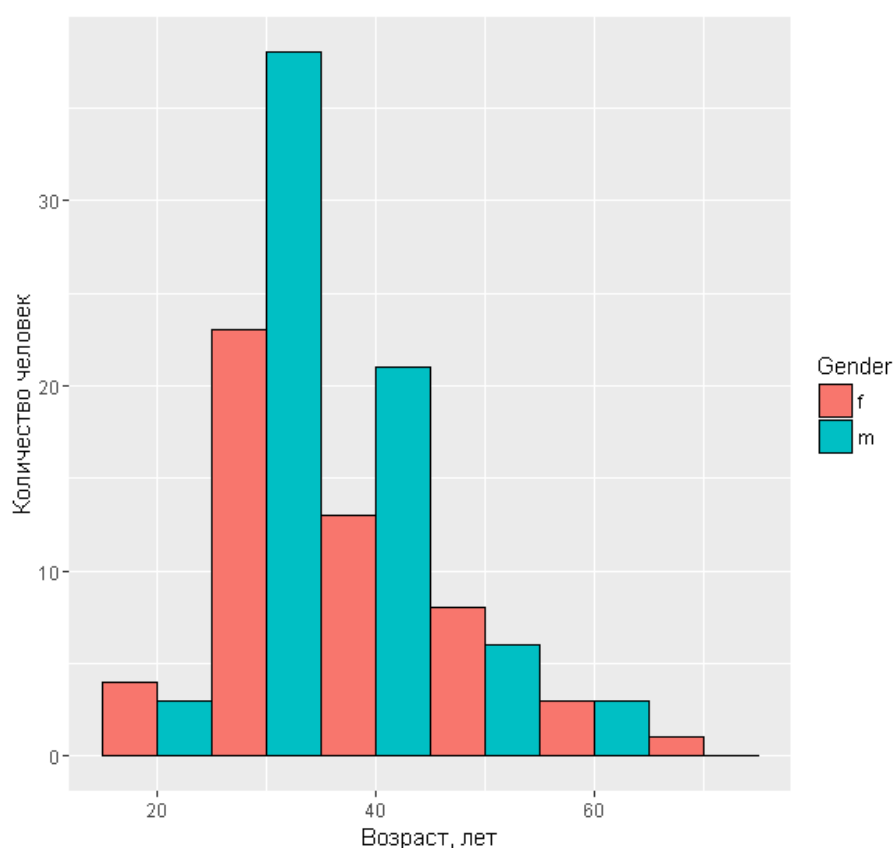


Рисунок 4. Возрастная и половая структура поступивших

Наибольшая по численности группа – это мужчины в возрасте от 30 до 40 лет (38 человек). Разница в распределении возрастов не выявляется. Для обоих полов характерная мода, расположенная в пределах 30-40 лет, постепенно убывающая с увеличением возраста.

У 43 (40%) человек из 123 лабораторно определяется острая ВИЧ-инфекция; у 80 (60%) – ВИЧ-инфекция более поздних стадий. Среди острых случаев было 22 мужчины и 21 женщина; среди более поздних

стадий 31 женщина и 49 мужчин. Значимой связи между полом и лабораторно наличием острой ВИЧ-инфекции не выявлено ( $p=0,33$ ).

Среди исследованных случаев ВИЧ-инфекции были выявлены группы с факторами риска ВИЧ-инфекции. Общая информация по ним представлена в таблице 3.

Таблица 3. Структура факторов риска ВИЧ-инфекции у исследуемых пациентов

Фактор риска	Кол-во случаев, абс.	Кол-во случаев, %
Пребывание в МЛС	6	4,8
В/в наркомания в анамнезе	16	13
Гепатит С	21	22,5
Гепатит В	6	6,4
Коинфекция В+С	25	26,8
Злоупотребление алкоголем	20	16,3

Среди людей с диагностированным вирусным гепатитом С+В у 17 человек он был биохимически неактивным, 5 – умеренно активным; у 2 человек наблюдался высокоактивный вирусный гепатит В+С.

Среди лиц с вирусным гепатитом С было 11 случаев неактивного, 6 случаев умеренно и 4 случая высокоактивного гепатита.

Вирусный гепатит В – 5 случаев неактивного и 1 случай умеренно активного. Не было отмечено случаев высокоактивного вирусного гепатита В.

Наличие употребления алкоголя в анамнезе достоверно связано с наличием гепатита С ( $p = 0.031$ , ОШ=6,3). Связи между наличием злоупотребления алкоголем и вирусного гепатита В не прослеживается ( $p$ -value = 0.2548, ОШ=2,03). Имеется достоверная тенденция к коинфекции вирусного гепатита В и С ( $p<0.001$ , ОШ=8). Связи между вирусным гепатитом С и пребыванием в МЛС не выявлена ( $p=0.2$ , ОШ=4,3). Имеется

достоверная связь между наличием наркомании в анамнезе и вирусным гепатитом С ( $p < 0,001$ , ОШ=21). Между наличием вирусного гепатита В и наркоманией также имеется выраженная связь ( $p < 0,001$ , ОШ=23,7). Не выявлено связи между пребыванием в МЛС в анамнезе и наличием вирусного гепатита В ( $p = 0,4$ , ОШ=8). Отсутствует достоверная связь между злоупотреблением алкоголем и пребыванием в МЛС в анамнезе ( $p = 0,53$ , ОШ=5,75). Между пребыванием в МЛС в анамнезе и наркоманией достоверной связи не выявлено ( $p = 0,17$ , ОШ=3,6). Не было выявлено достоверной связи между злоупотреблением алкоголем и наркоманией ( $p = 0,72$ , ОШ=1,2).

Среди мужчин достоверно чаще встречался вирусный гепатит В ( $p = 0,0021$ , ОШ=4,3). Связи между мужским полом и вирусным гепатитом С не прослеживалось ( $p = 0,146$ , ОШ=1,9). Имеется выраженная положительная связь между мужским полом и наличием наркомании ( $p = 0,01$ , ОШ=6,07). Не выявлено связи между принадлежностью к какому-либо полу и злоупотреблением алкоголем в анамнезе ( $p = 1$ , ОШ=1,11), а также между полом и пребыванием в МЛС в анамнезе ( $p = 0,4$ , ОШ=3,8).

### **3.1. Оппортунистические инфекции, лабораторные данные и стадии инфекции**

У 76 человек из 123 была выявлена хотя бы одна оппортунистическая инфекция или иное состояние, ассоциированное с ВИЧ-инфекцией. При этом не было случаев саркомы Капоши, гистоплазмоза, кокцидиомикоза, ПМЛЭП, токсоплазмоза головного мозга, криптоспоридиоза или инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium*. Сводная информация о структуре выявленных патологических состояний представлена в таблице 4.

Таблица 4. Выявленные оппортунистические инфекции

Инфекция	Выявлено случаев	Выявлено случаев, %
Орофарингеальный кандидоз	67	54,5
Микоз пищевода	9	7,3
Пневмоцистная пневмония	3	2,4
Криптококковая инфекция	4	3,25
ЦМВ-инфекция	5	4
Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса	10	8,1
Туберкулёз	9	7,3
Периферическая нейропатия	7	5,6
Энцефалопатия	13	10,5
Синдром истощения	8	6,5

Наиболее частой оппортунистической инфекцией (67 случаев, 54,5% от общего числа) являлся орофарингеальный кандидоз. Несколько менее часто встречались микоз пищевода, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса и туберкулёз (9, 10 и 9 случаев; 7,3, 8,1 и 7,3% соответственно). Реже всего встречались пневмоцистная пневмония и криптококковая инфекция (3 и 4 случая; 2,4 и 3,25% соответственно)

Средний уровень гемоглобина крови среди пациентов был 131,8 г/л (95% CI 126,7-136,5), минимальное значение – 65 г/л; максимальное зафиксированное – 186 г/л. Общая информация по уровню гемоглобина среди мужчин и женщин доступна на рисунке 5.

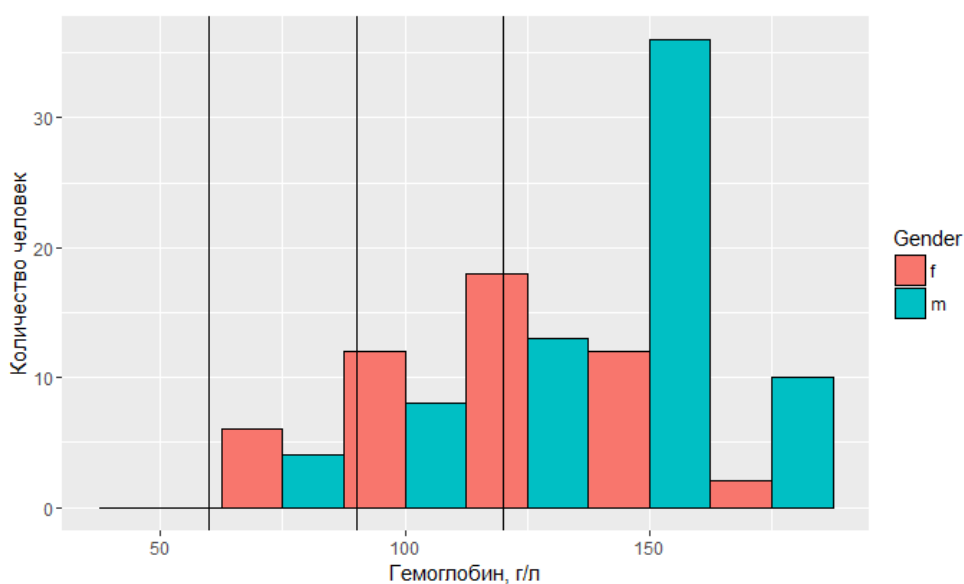


Рисунок 5. Распределение пациентов по уровню гемоглобина и полу. Вертикальными линиями отмечены уровни в 120, 90 и 60 г/л.

Можно заключить, что у большей части людей уровень гемоглобина был больше 120. У 88 человек он был на уровне нормы, у 21 человека наблюдалась анемия лёгкой степени, у 11 – анемия средней степени тяжести.

Средний уровень эритроцитов был  $4,67 \cdot 10^{12}$  (95% CI 4,46-5,17), минимальный уровень – 1,9, максимальный – 6,75. Средний уровень лейкоцитов –  $7,87 \cdot 10^9$  (95% CI 7,02-8,99), максимальное значение – 38, минимальное – 0,24. Средний уровень тромбоцитов составил  $159,8 \cdot 10^9$  (95 CI 147,3-175,4), минимальный – 38, максимальный - 494.

Средний уровень креатинина был 80,9 мкмоль/л (95% CI 70,1-102,7), минимальное отмеченное значение – 20, максимальное - 530. Средний уровень АСТ составил 85,2 ЕД/мкл (95% CI 64,4-163,6), минимальный – 12, максимальный – 1227. Средний уровень амилазы крови составил 76 ЕД/мкл (95% CI 64,05-97,43), минимальный – 10, максимальный – 390. Средний уровень глюкозы плазмы крови был 5,26 ммоль/л (95% CI 5-5,6), минимальный – 3,4, максимальный – 12,5. Визуально данные по уровню глюкозы среди мужчин и женщин исследованной выборки представлены на рисунке 6.

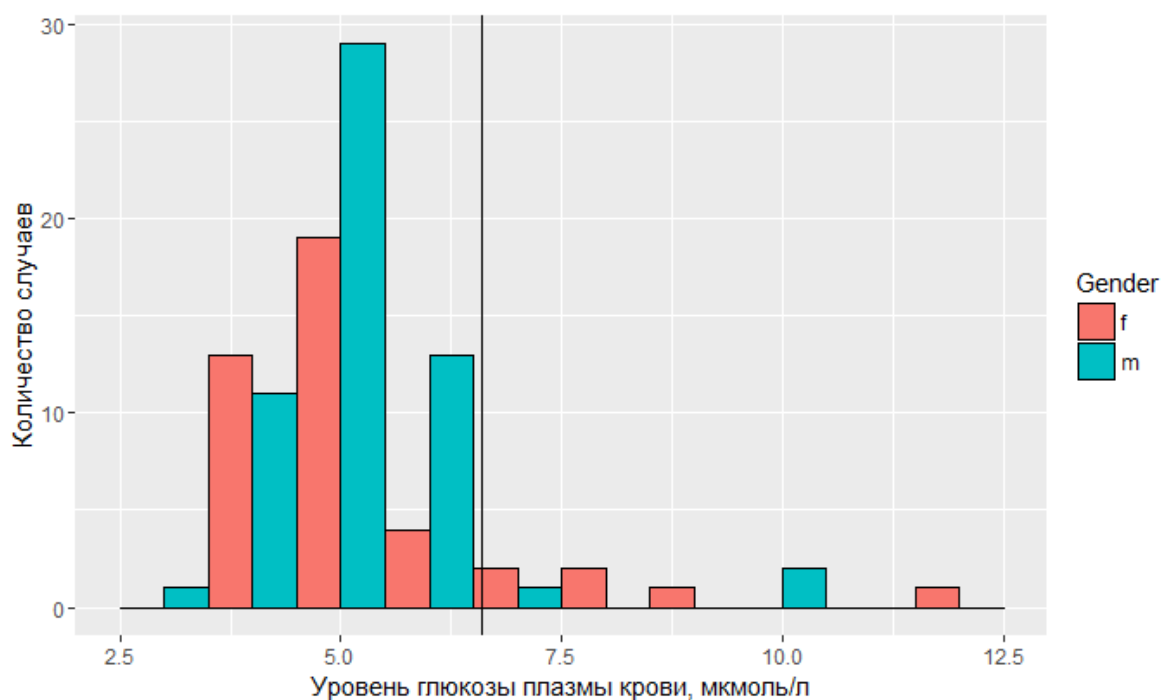


Рисунок 6. Частотное распределение по уровню глюкозы среди пациентов. Вертикальной линией отмечен уровень 6,6 ммоль/л.

У 9-и пациентов имелись лабораторные признаки сахарного диабета.

Среди госпитализированных пациентов минимальный зафиксированный уровень CD4-лимфоцитов – 3 ед/мкл, максимальный встреченный – 1145 ед/мкл. Среднее число CD4-лимфоцитов было 360.8, медиана – 324 ед/мкл (95% CI 313-414).

Частотное распределение абсолютного уровня CD4 лимфоцитов в выборке представлено на рисунке 7.



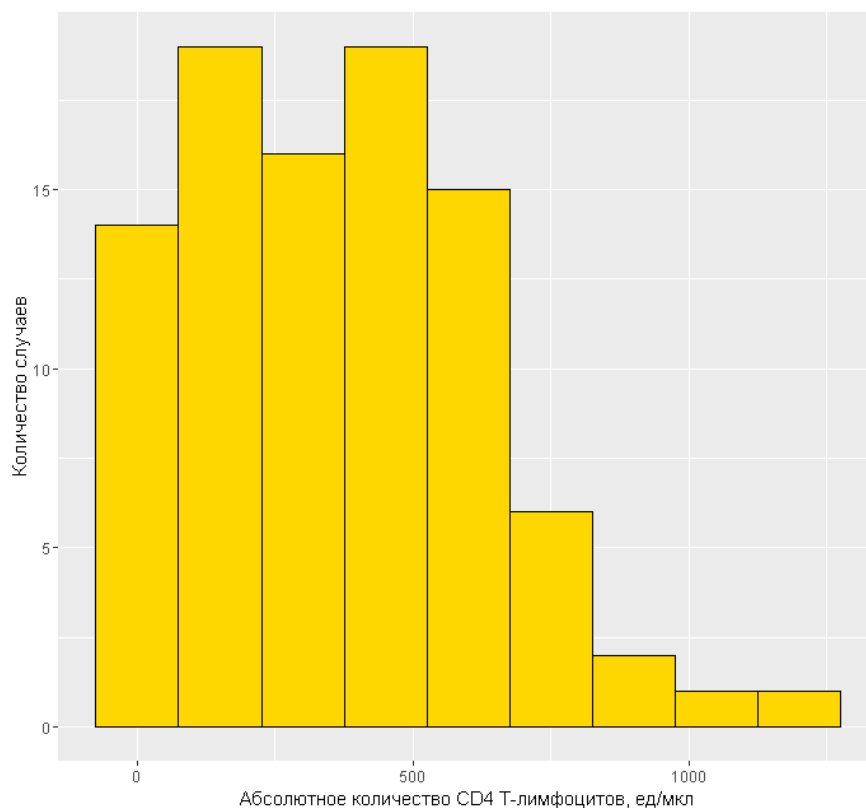


Рисунок 7. Частотное распределение абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов в крови пациентов.

У большей части людей уровень лимфоцитов находится в диапазоне от 0 до 600.

Поскольку изменение уровня вирусной нагрузки в течение времени носит экспоненциальный характер, в работе оценивалось не абсолютное количество вирусных копий на мл крови, а натуральный логарифм этого числа.

Частотное распределение логарифма вирусной нагрузки пациентов представлено на рисунке 8.

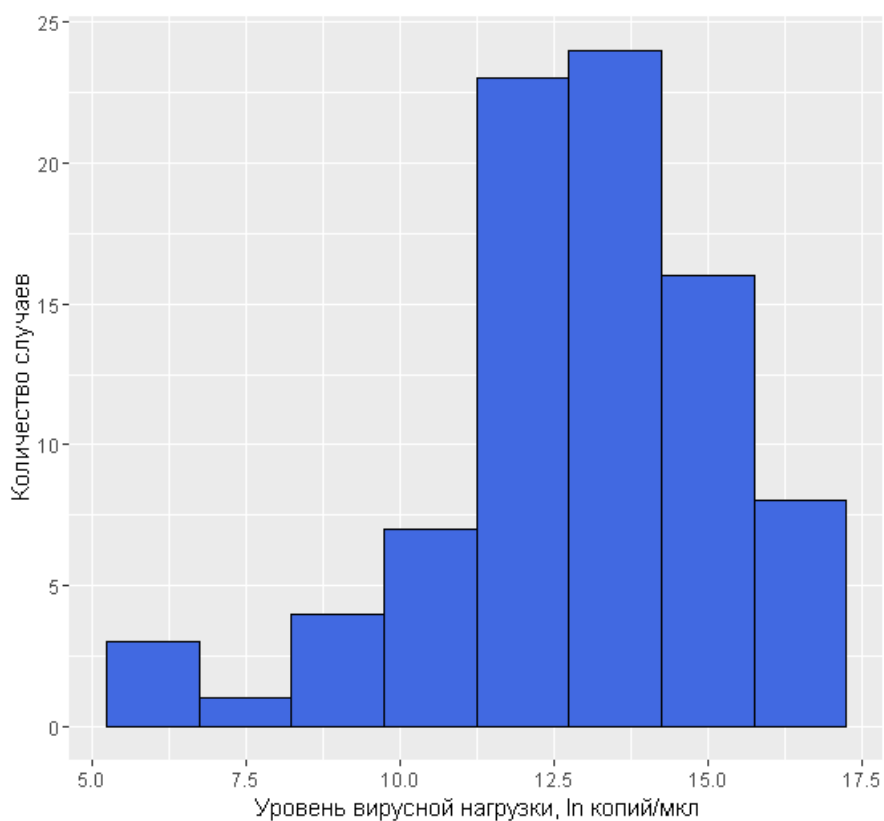


Рисунок 8. Частотное распределение логарифма уровня вирусной нагрузки среди пациентов.

Среднее значение вирусной нагрузки – 12,9 (95% CI 12,37-13,35), минимальное зафиксированное – 5,4, максимальное – 16,12.

Среди поступивших пациентов у 93 было проведено определение стадии ВИЧ-инфекции по CDC. Графически структура поступивших изображена на рисунке 9.

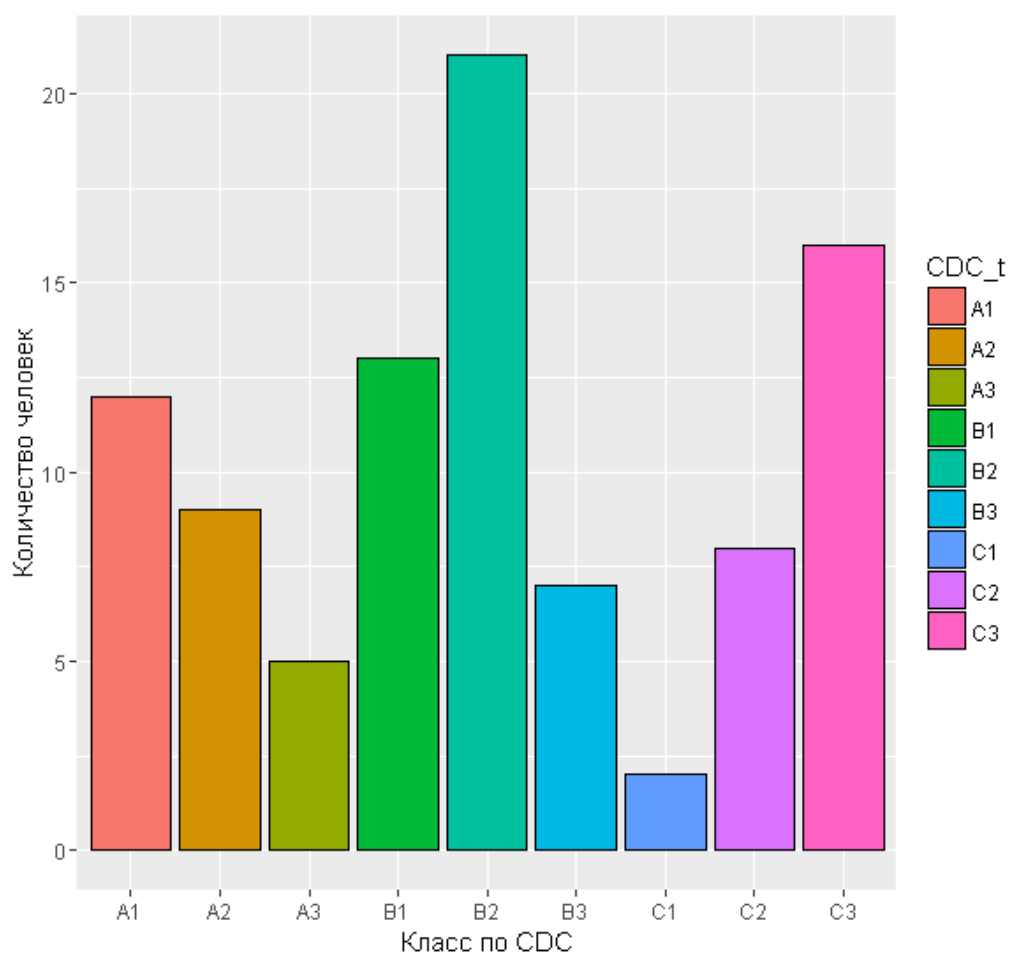


Рисунок 9. Структура поступивших по стадиям ВИЧ-инфекции по CDC.

Распределение достоверно отличается от равномерного (хи-квадрат=26,  $df=8$ ,  $p=0,001$ ). Однако по отдельности ни один из классов достоверно не отклоняется. Наибольшее количество человек в классе B2, наименьшее – в классе C1. При этом у 55 (60%) человек по классификации CDC нет СПИДа, у 38 (40%) – имеется.

У 98 человек было проведено стадирование ВИЧ-инфекции по классификации Покровского. У 32 человек была ВИЧ-инфекция 2 стадии, 16 человек – 3-ей; у 50 человек была зарегистрирована ВИЧ-инфекция 4 стадии. (таблица 5).

Таблица 5. Стадии ВИЧ-инфекции у поступивших по Покровскому.

Стадия	Количество человек	Количество человек, %
2	32	32,6
3	16	16,3
4	50	51

Примечательно, что в классификациях наибольшее количество людей имело ВИЧ-инфекцию поздней стадии (А3, В3, С1-3 по CDC, 4 стадия по классификации Покровского). Из чего следует вывод, что ВИЧ-инфекция диагностируется достаточно поздно. Более того – почти половина случаев была выявлена на стадии, в рамках классификации CDC определяемой как стадия СПИДа. Следовательно, в течение времени, предшествовавшего госпитализации, эти пациенты не прибегали к мерам профилактики передачи своего заболевания, в том числе и в период острого ретровирусного синдрома, когда вероятность заражения наиболее высока.

Структура исходов: 79% (97 человек) поступивших были выписаны, 3% (4 человека) - переведены, 11% (13 человек) самовольно покинули учреждение, 7% (9 человек) умерли. Визуально структура можно оценить с помощью рисунка 10.

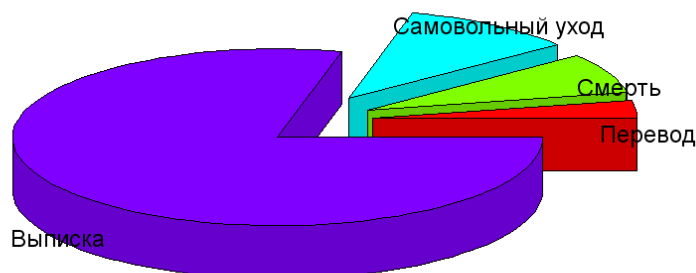


Рисунок 10. Структура исходов госпитализаций

Дополнительные данные можно извлечь для смертельных случаев. Сводная информация по возрасту пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6. Возрастная структура среди смертельных случаев

	10-20 лет	20-30 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	60-70 лет
Выживших	1	31	48	23	7	4
Умерших	0	0	5	3	1	0

Большая часть погибших была в возрасте от 30 до 40 лет, несколько меньше – от 40 до 50. И один смертельный случай в возрастной группе 50-60 лет. Из девяти человек шести была выполнена иммунограмма, что позволяет нам ещё и оценить степень иммунодефицита среди смертельных исходов госпитализаций. Графически это показано (вместе с половой структурой) на рисунке 11.

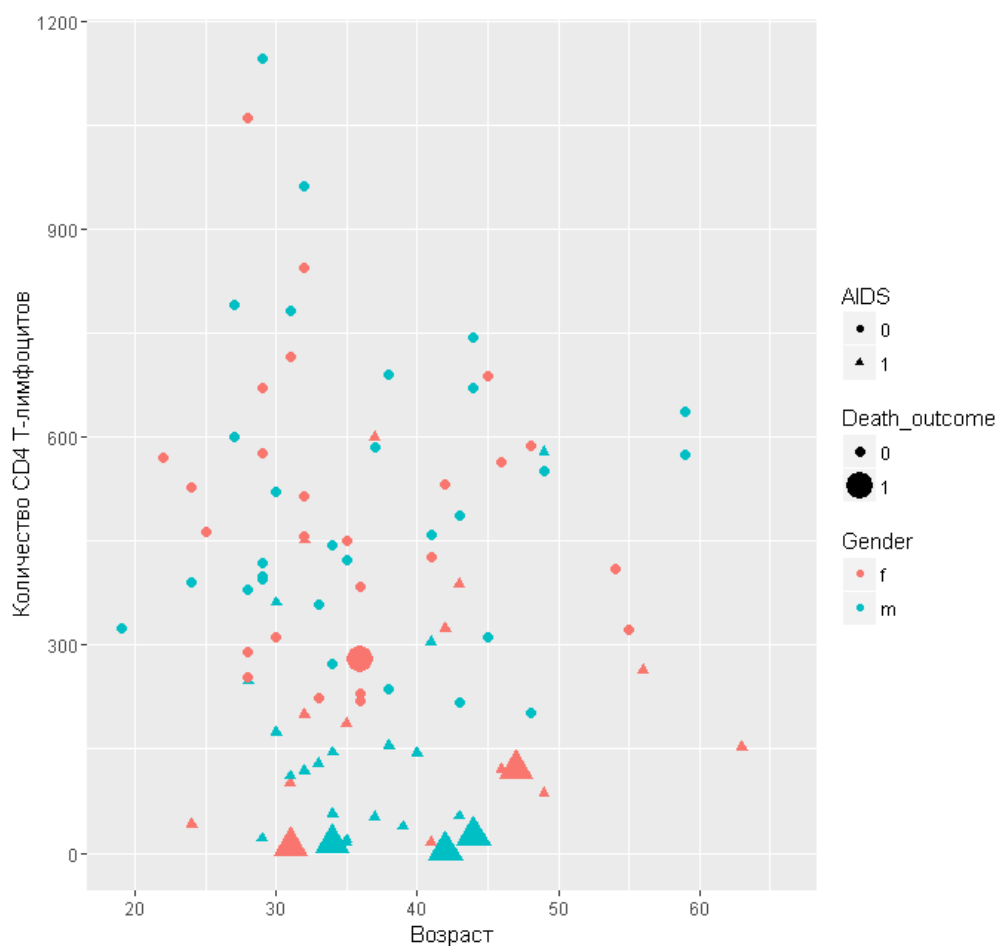


Рисунок 11. Диаграмма рассеяния для иммунологических и половых характеристик смертельных исходов. Формой указано наличие СПИДа по CDC, размером – исход госпитализации, цветом – пол поступивших.

Можно сказать, что мужчин и женщин среди умерших было равное количество. При этом из шести человек пять имели клинические и/или лабораторные признаки иммунодефицита, а уровень CD4 Т-лимфоцитов у них был менее 150 ед/мкл. Помимо этого, можно сгруппировать смертельные исходы в два кластера по возрасту: первый имеет средний возраста 34 года, второй – 45.

### 3.3. Предииктивная модель для абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов

Все требуемые проверки модель прошла, и как следствие, может быть использована. Информация по проверке данной модели представлена в приложении 1. Общая информация по модели приведена в таблице 5.

Таблица 7. Сводная информация по полученной модели для абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов.

Предиктор	Экспонента оценочного коэффициента	Ошибка среднего	z-критерий	p-value
Пол (мужской)	-1,37	0,12	-2,59	0,01
Результат анализа на ВИЧ («+»)	-1,9	0,14	-4,5	<0,0001
Гемоглобин	1,009	0,0024	3,6	0,0003
Эритроциты	1,16	0,03	4,74	<0,0001
Лейкоциты	1,03	0,01	2,7	0,007
Креатинин	-0,49	0,001	-6,3	<0,0001
I g G к токсоплазме	1,09	0,03	3,441	0,0006
Возраст	1,02	0,006	3,37	0,0007
Алкоголь	2,35	0,163	5,2	<0,0001
Кандидоз	-1,63	0,11	-4,37	<0,0001
Микоз пищевода	-1,9	0,213	-3,013	0,002
Пневмоцистная пневмония	-4,9	0,36	-4,43	<0,0001
Криптококкоз	-10,4	0,33	-7,04	0

Модель, построенная на отрицательном биномиальном распределении, относится к числу аддитивных моделей. И её коэффициенты следует оценивать иначе, чем в линейной регрессии. В графе «Экспонента оценочного коэффициента» находятся множители, а не слагаемые. К примеру, при наличии криптококкоза базовый уровень CD4 Т-лимфоцитов (равный 60,1) следует уменьшить в 10,4 раза. А за каждое увеличение уровня гемоглобина на единицу (г/л) уровень лимфоцитов следует увеличить в 1,009 раз.

В результате анализа модели получен ряд предикторов, достоверно связанных с уровнем вирусной нагрузки. К предикторам, связанным со снижением уровня CD4 Т-лимфоцитов, относятся:

- Мужской пол
- Положительный результат анализа на ВИЧ
- Повышение уровня креатинина крови
- Наличие кандидоза
- Наличие микоза пищевода
- Наличие пневмоцистной пневмонии
- Наличие криптококкоза.

Среди них наибольшим воздействием на иммунную систему обладает наличие криптококкоза (коэффициент -10,4); менее выраженным эффектом обладает наличие пневмоцистной пневмонии (коэффициент -4,9). Наиболее слабым эффектом обладает уровень креатинина плазмы крови (коэффициент -0,49).

К предикторам, положительно коррелирующим с уровнем CD4-лимфоцитов, относятся:

- Уровень гемоглобина
- Уровень эритроцитов (независимо от уровня гемоглобина)
- Уровень лейкоцитов
- Возраст
- Титр антител класса G по отношению к токсоплазме.
- Наличие употребления алкоголя в анамнезе.

Среди положительных предикторов наиболее сильным является наличие употребления алкоголя в анамнезе (коэффициент 2,35). Наиболее слабым воздействием обладает уровень гемоглобина (коэффициент 1,009).

Интерпретировать данную модель следует с большой осторожностью. С математической точки зрения все полученные коэффициенты достоверны, и как следствие, все предикторы достоверно связаны с уровнем CD4 Т-лимфоцитов. Однако с клинической точки зрения некоторые вызывают большие вопросы. В частности, вызывает сомнение наличие в модели и уровня эритроцитов, и уровня гемоглобина. Известно, что в норме оба этих показателя прямо взаимосвязаны, и как следствие, в одной регрессионной модели они были бы



мультиколлинеарны. Однако в нашем случае ни первый, ни второй не имели повышенного уровня фактора инфляции дисперсии (гемоглобин – 1,6; эритроциты – 1,23). Другой вопрос связан с переходом от коэффициентов модели к физиологии человеческого организма. Абсолютное количество CD4 Т-лимфоцитов – достаточно ригидный показатель, который меняется в течение месяцев или даже лет; резкое его изменение возможно при таком состоянии, как кровопотеря. Вместе с тем в полученной модели есть показатели, меняющиеся значительно быстрее или медленнее уровня CD4 Т-лимфоцитов (возраст, наличие алкоголя в анамнезе определённо меняются медленнее; уровень креатинина – быстрее). Для уточнения отношений между предикторами и уровнем CD4 Т-лимфоцитов следует подобное исследование повторить на большем объёме выборки с полным обследованием всех пациентов; помимо этого, следует в последующем составлять «полные» предиктивные модели – те, в которых смотрится воздействие не только изолированных предикторов, но и их взаимодействия.

### **3.4. Предиктивная модель для уровня вирусной нагрузки**

Все требуемые проверки созданная модель прошла, следовательно, её можно использовать. Сведения о проверке модели представлены в приложении 2. Общая информация по полученной модели приведена в таблице 8

Таблица 8. Сводная информация для предиктивной модели уровня вирусной нагрузки

Предиктор	Коэффициент	Ошибка среднего	t-критерий	Уровень значимости
«+» результат анализа на ВИЧ	-3,95	1,29	7,51	<0,0001
Уровень тромбоцитов	0,004	0,0022	1,77	0,08
АСТ	0,0059	0,0015	3,85	0,0002
Глюкоза крови	0,407	0,126	3,24	0,002
Креатинин	0,011	0,004	2,65	0,009
Амилаза	-0,008	0,004	-2,047	0,043
Гепатит В	1,14	0,4	2,82	0,0057
IgM к ЦМВ	-1,51	0,38	-4	0,0001
IgM к ЭБВ	1,109	0,47	2,37	0,0196
I g G к токсоплазме	0,145	0,09	1,62	0,107
Алкоголь	1,00	0,5	-1,83	0,07
Наркомания	-1,59	0,6	2,685	0,008
Кандидоз	0,84	0,38	2,189	0,03
Пневмоцистная пневмония	3,36	1,26	2,659	0,009
ЦМВ клинически	1,25	0,85	1,47	0,144
Туберкулёз	2,261	0,7	3,25	0,0015

Остаточная ошибка среднего – 1,797 на 105 степенях свободы.  $R^2$  множественный – 0,6143.  $R^2$  с поправками – 0,5518. Общий уровень значимости менее 0,0001 (оценка F-статистикой: 9,836 на 17 и 105 степенях свободы).

В графе «Коэффициент» указаны слагаемые. Это значит, что на каждую единицу изменения предиктора базовый уровень логарифма вирусной нагрузки следует увеличивать на величину коэффициента. К примеру, наличие активного туберкулёза говорит об увеличении логарифма вирусной нагрузки на 2,261. Наличие наркомании в анамнезе свидетельствует о более низком уровне вирусной нагрузки.

По итогам полученной модели получены 2 группы предикторов. Первые связаны с повышенным уровнем вирусной нагрузки:

- Уровень тромбоцитов
- Уровень АСТ
- Уровень глюкозы плазмы
- Уровень креатинина
- Наличие вирусного гепатита В
- Наличие IgM к вирусу Эпштейн-Барр
- Наличие злоупотребления алкоголем в анамнезе
- Кандидоз полости рта
- Пневмоцистная пневмония
- Туберкулёз

Наиболее сильным эффектом обладают наличие пневмоцистной пневмонии и наличие туберкулёза (коэффициенты соответственно 3,36 и 2,261). Наименее сильным воздействием обладает уровень тромбоцитов (коэффициент 0,004).

Предикторы, отрицательно коррелирующие с уровнем вирусной нагрузки:

- Положительный результат анализа на ВИЧ-инфекцию
- Уровень амилазы сыворотки
- Наличие IgM к ЦМВ
- Наличие внутривенного употребления наркотиков в анамнезе.

Наиболее мощное действие оказывают положительный результат анализа на ВИЧ-инфекцию, наличие наркомании в анамнезе и наличие IgM к ЦМВ (коэффициенты соответственно -3,95, -1,59 и -1,51). Уровень амилазы оказывает слабо выраженное воздействие (коэффициент -0,008).

Так же как и модель для абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов, модель для предсказания вирусной нагрузки требует бережной интерпретации. Вирусная нагрузка – крайне изменчивый показатель. В рамках данного исследования было отмечено, что в ряде случаев он мог измениться на несколько порядков за одни сутки. Встречались случаи

госпитализации, при которых в один день результат RT-PCR для вирусной РНК был «более 10000000», а на следующий день – «7000». Анализы, использованные для данной модели, вряд ли обладают подобной динамикой. Помимо этого, даже если подобная динамика для них характерна, есть ещё одно методологическое упущение. В исследовании использовались анализы крови пациента, взятые в течение 7 суток с момента его госпитализации или до старта АРВТ (какой анализ раньше – тот и использовался). Нельзя исключить ситуацию, при которой биохимический анализ крови был взят в день, отличный от дня анализа вирусной нагрузки, и в таком случае полученные два результата по умолчанию друг с другом не связаны (или связаны, но совершенно иным образом). Наконец, тезис, выдвинутый по отношению к предыдущей модели, относится и к этой. Она является отражением цифр, полученных при обследовании пациента. Она абсолютно ничего не говорит о механизме взаимосвязи.

Во избежание указанных ошибок следует повторить исследование, при этом в качестве выборки взять анализа, выполненные строго в один день. И так же, как и в случае с уровнем CD 4 Т-лимфоцитов, крайне желательно проинтерпретировать полную модель с взаимодействием предикторов между собой.

И общее замечание для обеих созданных моделей. Одним условием, без которого невозможно выполнение множественного регрессионного анализа, является наличие полных наблюдений. Иначе говоря, в выборке наблюдения должны быть полными по отношению к интересующим нас предикторам (не должно быть пропущенных значений). В данном исследовании, к сожалению, очень многие параметры были переполнены пропущенными значениями (протромбиновый индекс, общий билирубин, КФК, СРБ, ИФА с туберкулёзным антигеном, некоторые серологические показатели). Те из них, которые были измерены менее чем у 50%

пациентов, не были включены в множественный регрессионный анализ. По отношению к остальным была применена процедура MICE, которая согласно зарубежным источникам, как раз может быть успешно использована в сочетании с множественной регрессией, если более 50% объёма не являются пропущенными значениями.

Однако для процедуры MICE тоже есть свои ограничения. Пропущенные значения имеют свою собственную классификацию («Абсолютно случайные», «Случайные», «Неслучайные»). Абсолютно случайные – те, которые стохастически распределены по таблице данных. Случайные – те, которые случайно распределены в рамках одного параметра, но имеют паттерн при обзоре всей таблицы (пример – отсутствие анализа на серологические маркеры герпетической инфекции, если нет серологических маркеров ЦМВ-инфекции). Неслучайные – те, которые связаны с конкретными уровнями других переменных (пример – отсутствие эластометрии, если нет признаков хронического вирусного гепатита). Процедура MICE в идеале может быть применима ко всем пропущенным значениям, кроме неслучайных. В данном исследовании пришлось сделать допущение, что нам неизвестен алгоритм принятия решений лечащего врача, и как следствие, пропущенные значения в таблице случайные.

## **Заключение**

Несмотря на значительные успехи в разработке методов диагностики, терапии и профилактики ВИЧ-инфекции, пандемия ВИЧ продолжает успешно распространяться на территории Российской Федерации.

Работа проводилась на базе Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, где за первые 9 месяцев 2015 года было диагностировано 123 новых случая ВИЧ-инфекции. При ретроспективном анализе определяется, что только 35% (43 человека) случаев были острой ВИЧ-инфекцией. Среди госпитализированных большая часть людей находилась в возрастной группе от 30 до 40 лет; распределение пациентов по возрасту достоверно отличается от равномерного. В 40% случаев у пациентов имелась ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа (по классификации CDC). 42% (52 человека) поступивших были женщинами, 58% (71 человек) - мужчинами; наблюдается тенденция к достоверному превалированию мужчин среди поступивших. У 62% (60 человек) был хотя бы один фактор риска наличия ВИЧ-инфекции; среди них наблюдалась достоверно повышенная частота одновременного наличия злоупотребления алкоголем в анамнезе и вирусного гепатита С, вирусного гепатита С и вирусного гепатита В, наркомании в анамнезе и вирусного гепатита В или С. Также установлено, что наличие наркомании или вирусного гепатита В достоверно чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин. В 62% (76 человек) случаев у пациентов была диагностирована хотя бы одна оппортунистическая инфекция и иное патологическое состояние, ассоциированное с ВИЧ; чаще всего наблюдался орофарингеальный кандидоз – 54,5% (67 случаев). 7% (9 человек) умерли во время госпитализации. В 18% случаев (22 человека) ВИЧ-инфекция не была диагностирована во время госпитализации. Имеется достоверная взаимосвязь между не острой стадией ВИЧ-инфекции и вероятностью диагностирования ВИЧ-инфекции во время госпитализации ( $p=0,047$ ,  $ОШ=2,68$ ).

Доказано, что среди лабораторных и клинических показателей, оцененных у поступивших, есть перечень предикторов, достоверно связанных с уровнем вирусной нагрузки и абсолютным уровнем CD4 T-

лимфоцитов, что позволяет с некоторой точностью оценивать два этих параметра, не имея доступа к прямому их определению.

В связи с высокой поражённостью трудоспособной группы населения, поздней выявляемостью и случаями невыявленной своевременно ВИЧ-инфекции требуется развивать профилактику данного заболевания, а также в клинической практике проявлять дополнительную настороженность в отношении людей, имеющих какие-либо признаки ВИЧ-инфекции.

## **Выводы**

1. Среди госпитализированных в больницу Боткина пациентов в первые 9 месяцев 2015 года было 123 новых случая ВИЧ-инфекции. Средний возраст поступивших составил 37 лет. 43 человека (40%) имели острую ВИЧ-инфекцию. У половины исследованных на маркеры вирусных гепатитов был выявлен вирусный гепатит С, а у 33% - вирусный гепатит В. 16,3% всех пациентов перорально употребляют наркотические вещества, 13% - внутривенно, 5% имеют в анамнезе пребывание в местах лишения свободы. Из перечисленных факторов значимо взаимосвязаны злоупотребление алкоголем спирта и наличие вирусного гепатита С, наличие вирусного гепатита С и вирусного гепатита В, наличие наркомании в анамнезе и наличие вирусного гепатита С, наличие наркомании в анамнезе и наличие вирусного гепатита В.

2. У 76 человек была выявлена хотя бы одна оппортунистическая инфекция или ВИЧ-ассоциированное патологическое состояние. У пациентов выявлялись орофарингеальный кандидоз, микоз пищевода,

ЦМВ-инфекция, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, пневмоцистная пневмония, криптококковая инфекция, периферическая нейропатия, энцефалопатия, синдром истощения. Средний уровень гемоглобина крови составил 138,1 г/л, эритроцитов –  $4,67 \cdot 10^{12}$ , лейкоцитов –  $7,87 \cdot 10^9$ , тромбоцитов –  $159,8 \cdot 10^9$ . Средний уровень креатинина – 80,9 мкмоль/л, АСТ – 85,2 ЕД/мкл, амилазы – 76 ЕД/мкл, глюкозы – 5,26 мкмоль/мл. Среднее количество CD4 Т-лимфоцитов составило 360,8; логарифм вирусной нагрузки был в среднем на уровне 12,9.

3. В 40% случаев (38 человек) ВИЧ-инфекция диагностировалась при наличии лабораторных или клинических признаков СПИДа (по классификации CDC), у 50 человек (51%) ВИЧ-инфекция была выявлена на 4 стадии.

4. Выявлены статистически значимые предикторы, ассоциированные с уровнем CD4 Т лимфоцитов. Значимо связаны с их уменьшением мужской пол, положительный результат анализа на ВИЧ-инфекцию, наличие криптококкоза, кандидоза полости рта, микоза пищевода или пневмоцистной пневмонии. Положительную взаимосвязь с уровнем CD4 Т-лимфоцитов имеют уровень гемоглобина, уровень эритроцитов, уровень лейкоцитов, наличие IgG к токсоплазме и злоупотребление алкоголем. Выявлены статистически значимые предикторы, влияющие на уровень вирусной нагрузки у пациентов. С низким уровнем вирусной нагрузки ассоциированы положительный результат анализа на ВИЧ-инфекцию, уровень амилазы крови, наличие IgM к ЦМВ и наличие внутривенного употребления наркотиков в анамнезе. С повышенным уровнем вирусной нагрузки ассоциированы уровень тромбоцитов, уровень АСТ, уровень глюкозы крови, уровень креатинина крови, наличие вирусного гепатита В, наличие IgM к вирусу Эпштейн-Барр, наличие злоупотребления алкоголем в анамнезе, кандидоз полости рта, пневмоцистная пневмония и туберкулёз.



## **Библиография**

1. Покровский В..ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / В. . Покровский – ГЭОТАР-Медиа, 2014.– 528с.
2. Zhang C. Hybrid spreading mechanisms and T cell activation shape the dynamics of HIV-1 infection / C. Zhang, S. Zhou, E. Gropelli, P. Pellegrino, I. Williams, P. Borrow, B. M. Chain, C. Jolly // PLOS Comput. Biol. – 2015. – Т. 11 – № 4– e1004179с.
3. Hicks C.B. The Clinical Spectrum of HIV Infection Medical Radiology / / под ред. J.W.A.J.R. MD, P.C.G. MD. Springer Berlin Heidelberg, 2001. – 19–25с.
4. Piatak M. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR / M. Piatak, M. S. Saag, L. C. Yang, S. J. Clark, J. C. Kappes, K. C. Luk, B. H. Hahn, G. M. Shaw, J. D. Lifson // Science – 1993. – Т. 259 – № 5102– 1749–1754с.

5. Levy J.A. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection / J. A. Levy // *Microbiol. Rev.* – 1993. – T. 57 – № 1– 183–289c.
6. Weiss R.A. How does HIV cause AIDS? / R. A. Weiss // *Science* – 1993. – T. 260 – № 5112– 1273–1279c.
7. Quinn T.C. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group / T. C. Quinn, M. J. Wawer, N. Sewankambo, D. Serwadda, C. Li, F. Wabwire-Mangen, M. O. Meehan, T. Lutalo, R. H. Gray // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – T. 342 – № 13– 921–929c.
8. Weiss H.A. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / H. A. Weiss, M. A. Quigley, R. J. Hayes // *AIDS Lond. Engl.* – 2000. – T. 14 – № 15– 2361–2370c.
9. Daar E.S. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network / E. S. Daar, S. Little, J. Pitt, J. Santangelo, P. Ho, N. Harawa, P. Kerndt, J. V. Glorgi, J. Bai, P. Gaut, D. D. Richman, S. Mandel, S. Nichols, Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – T. 134 – № 1– 25–29c.
10. Røttingen J.A. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? / J. A. Røttingen, D. W. Cameron, G. P. Garnett // *Sex. Transm. Dis.* – 2001. – T. 28 – № 10– 579–597c.
11. Holmes C.B. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa / C. B. Holmes, E. Losina, R. P. Walensky, Y. Yazdanpanah, K. A. Freedberg // *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* – 2003. – T. 36 – № 5– 652–662c.

12. Sonnenberg P. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners / P. Sonnenberg, J. R. Glynn, K. Fielding, J. Murray, P. Godfrey-Faussett, S. Shearer // *J. Infect. Dis.* – 2005. – T. 191 – N° 2– 150–158c.
13. Sestak K. Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates / K. Sestak // *Curr. HIV Res.* – 2005. – T. 3 – N° 3– 199–205c.
14. Holmes C.B. CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment / C. B. Holmes, R. Wood, M. Badri, S. Zilber, B. Wang, G. Maartens, H. Zheng, Z. Lu, K. A. Freedberg, E. Losina // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999 – 2006. – T. 42 – N° 4– 464–469c.
15. Walker B.D. Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment / B. D. Walker // *Top. HIV Med. Publ. Int. AIDS Soc. USA* – 2007. – T. 15 – N° 4– 134–136c.
16. Atashili J. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies / J. Atashili, C. Poole, P. M. Ndumbe, A. A. Adimora, J. S. Smith // *AIDS Lond. Engl.* – 2008. – T. 22 – N° 12– 1493–1501c.
17. Douek D.C. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS / D. C. Douek, M. Roederer, R. A. Koup // *Annu. Rev. Med.* – 2009. – T. 60– 471–484c.
18. Glynn J.R. Herpes simplex virus type 2: a key role in HIV incidence / J. R. Glynn, S. Biraro, H. A. Weiss // *AIDS Lond. Engl.* – 2009. – T. 23 – N° 12– 1595–1598c.
19. Blankson J.N. Control of HIV-1 replication in elite suppressors / J. N. Blankson // *Discov. Med.* – 2010. – T. 9 – N° 46– 261–266c.

20. Baggaley R.F. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention / R. F. Baggaley, R. G. White, M.-C. Boily // *Int. J. Epidemiol.* – 2010. – T. 39 – № 4– 1048–1063c.
21. Jewkes R.K. Intimate partner violence, relationship power inequity, and incidence of HIV infection in young women in South Africa: a cohort study / R. K. Jewkes, K. Dunkle, M. Nduna, N. Shai // *Lancet Lond. Engl.* – 2010. – T. 376 – № 9734– 41–48c.
22. Cohen T. The prevalence and drug sensitivity of tuberculosis among patients dying in hospital in KwaZulu-Natal, South Africa: a postmortem study / T. Cohen, M. Murray, K. Wallengren, G. G. Alvarez, E. Y. Samuel, D. Wilson // *PLoS Med.* – 2010. – T. 7 – № 6– e1000296c.
23. Degenhardt L. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed / L. Degenhardt, B. Mathers, P. Vickerman, T. Rhodes, C. Latkin, M. Hickman // *Lancet Lond. Engl.* – 2010. – T. 376 – № 9737– 285–301c.
24. Vogel M. The treatment of patients with HIV / M. Vogel, C. Schwarze-Zander, J.-C. Wasmuth, U. Spengler, T. Sauerbruch, J. K. Rockstroh // *Dtsch. Ärztebl. Int.* – 2010. – T. 107 – № 28–29– 507–515; quiz 516c.
25. Chu C. Complications of HIV infection: a systems-based approach / C. Chu, P. A. Selwyn // *Am. Fam. Physician* – 2011. – T. 83 – № 4– 395–406c.
26. Epstein H. Concurrent partnerships and HIV: an inconvenient truth / H. Epstein, M. Morris // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – T. 14– 13c.
27. Joshi D. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection / D. Joshi, J. O'Grady, D. Dieterich, B. Gazzard, K. Agarwal // *Lancet Lond. Engl.* – 2011. – T. 377 – № 9772– 1198–1209c.

28. Baeten J.M. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission / J. M. Baeten, E. Kahle, J. R. Lingappa, R. W. Coombs, S. Delany-Moretlwe, E. Nakku-Joloba, N. R. Mugo, A. Wald, L. Corey, D. Donnell, M. S. Campbell, J. I. Mullins, C. Celum, Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – T. 3 – № 77– 77ra29c.
29. Cohen M.S. Acute HIV-1 Infection / M. S. Cohen, G. M. Shaw, A. J. McMichael, B. F. Haynes // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – T. 364 – № 20– 1943– 1954c.
30. Tanser F. Effect of concurrent sexual partnerships on rate of new HIV infections in a high-prevalence, rural South African population: a cohort study / F. Tanser, T. Bärnighausen, L. Hund, G. P. Garnett, N. McGrath, M.-L. Newell // *Lancet Lond. Engl.* – 2011. – T. 378 – № 9787– 247–255c.
31. Mugo N.R. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples / N. R. Mugo, R. Heffron, D. Donnell, A. Wald, E. O. Were, H. Rees, C. Celum, J. N. Kiarie, C. R. Cohen, K. Kayintekore, J. M. Baeten, Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team // *AIDS Lond. Engl.* – 2011. – T. 25 – № 15– 1887–1895c.
32. Birrell P.J. HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001-10: a nationwide population study / P. J. Birrell, O. N. Gill, V. C. Delpech, A. E. Brown, S. Desai, T. R. Chadborn, B. D. Rice, D. De Angelis // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – T. 13 – № 4– 313–318c.
33. Freiberg M.S. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction / M. S. Freiberg, C.-C. H. Chang, L. H. Kuller, M. Skanderson, E. Lowy, K. L. Kraemer, A. A. Butt, M. Bidwell Goetz, D. Leaf, K. A. Oursler, D. Rimland, M. Rodriguez Barradas, S. Brown, C. Gibert, K. McGinnis, K. Crothers, J. Sico, H. Crane, A. Warner, S. Gottlieb, J. Gottdiener, R. P. Tracy, M. Budoff, C. Watson, K. A. Armah,

D. Doebler, K. Bryant, A. C. Justice // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – T. 173 – № 8–614–622c.

34. Glaziou P. Global epidemiology of tuberculosis / P. Glaziou, D. Falzon, K. Floyd, M. Raviglione // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – T. 34 – № 1– 3–16c.

35. May M.T. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) / M. T. May, S. M. Ingle, D. Costagliola, A. C. Justice, F. de Wolf, M. Cavassini, A. D'Arminio Monforte, J. Casabona, R. S. Hogg, A. Mocroft, F. C. Lampe, F. Dabis, G. Fätkenheuer, T. R. Sterling, J. del Amo, M. J. Gill, H. M. Crane, M. S. Saag, J. Guest, H.-R. Brodt, J. A. C. Sterne, Antiretroviral Cohort Collaboration // *Int. J. Epidemiol.* – 2014. – T. 43 – № 3– 691–702c.

36. Ortblad K.F. The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010 / K. F. Ortblad, R. Lozano, C. J. L. Murray // *AIDS Lond. Engl.* – 2013. – T. 27 – № 13– 2003–2017c.

37. Zaidi J. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment / J. Zaidi, E. Grapsa, F. Tanser, M.-L. Newell, T. Bärnighausen // *AIDS Lond. Engl.* – 2013. – T. 27 – № 14– 2301–2305c.

38. Beyrer C. The increase in global HIV epidemics in MSM / C. Beyrer, P. Sullivan, J. Sanchez, S. D. Baral, C. Collins, A. L. Wirtz, D. Altman, G. Trapence, K. Mayer // *AIDS Lond. Engl.* – 2013. – T. 27 – № 17– 2665–2678c.

39. Polis C.B. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence / C. B. Polis, K. M. Curtis // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – T. 13 – № 9– 797–808c.

40. Mehandru S. Primary HIV-1 Infection Is Associated with Preferential Depletion of CD4+ T Lymphocytes from Effector Sites in the Gastrointestinal

- Tract / S. Mehandru, M. A. Poles, K. Tenner-Racz, A. Horowitz, A. Hurley, C. Hogan, D. Boden, P. Racz, M. Markowitz // *J. Exp. Med.* – 2004. – T. 200 – N° 6–761–770c.
41. Brenchley J.M. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract / J. M. Brenchley, T. W. Schacker, L. E. Ruff, D. A. Price, J. H. Taylor, G. J. Beilman, P. L. Nguyen, A. Khoruts, M. Larson, A. T. Haase, D. C. Douek // *J. Exp. Med.* – 2004. – T. 200 – N° 6– 749–759c.
42. Mayer K.H. Past as Prologue: The Refractory and Evolving HIV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men / K. H. Mayer, M. J. Mimiaga // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – T. 52 – N° 11– 1371–1373c.
43. Appay V. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences / V. Appay, D. Sauce // *J. Pathol.* – 2008. – T. 214 – N° 2– 231–241c.
44. Evian C. Primary HIV/AIDS Care: A Practical Guide for Primary Health Care Personnel in a Clinical and Supportive Setting / C. Evian – Jacana Media, 2007. – 362c.
45. McGovern S.L. A Common Mechanism Underlying Promiscuous Inhibitors from Virtual and High-Throughput Screening / S. L. McGovern, E. Caselli, N. Grigorieff, B. K. Shoichet // *J. Med. Chem.* – 2002. – T. 45 – N° 8– 1712–1722c.
46. Pantaleo G. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia / G. Pantaleo, J. F. Demarest, T. Schacker, M. Vaccarezza, O. J. Cohen, M. Daucher, C. Graziosi, S. S. Schnittman, T. C. Quinn, G. M. Shaw, L. Perrin, G. Tambussi, A. Lazzarin, R. P. Sekaly, H. Soudeyans, L. Corey, A. S. Fauci // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – T. 94 – N° 1– 254–258c.

47. Wood E. Does This Adult Patient Have Early HIV Infection?: The Rational Clinical Examination Systematic Review / E. Wood, T. Kerr, G. Rowell, J. S. G. Montaner, P. Phillips, P. T. Korthuis, D. L. Simel // JAMA – 2014. – T. 312 – № 3–278c.
48. Huang W. Characterization of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Populations Containing CXCR4-Using Variants from Recently Infected Individuals / W. Huang, J. Toma, E. Stawiski, S. Fransen, T. Wrin, N. Parkin, J. M. Whitcomb, E. Coakley, F. M. Hecht, S. G. Deeks, R. T. Gandhi, S. H. Eshleman, C. J. Petropoulos // AIDS Res. Hum. Retroviruses – 2009. – T. 25 – № 8– 795–802c.
49. Crawford N.D. Progress in HIV Reduction And Prevention Among Injection and Non-Injection Drug Users / N. D. Crawford, D. Vlahov // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999 – 2010. – T. 55– № Suppl 2– S84–S87c.
50. Hughes J.P. Determinants of Per-Coital-Act HIV-1 Infectivity Among African HIV-1–Serodiscordant Couples / J. P. Hughes, J. M. Baeten, J. R. Lingappa, A. S. Magaret, A. Wald, G. de Bruyn, J. Kiarie, M. Inambao, W. Kilembe, C. Farquhar, C. Celum // J. Infect. Dis. – 2012. – T. 205 – № 3– 358–365c.
51. Wilen C.B. HIV: Cell Binding and Entry / C. B. Wilen, J. C. Tilton, R. W. Doms // Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2012. – T. 2 – № 8.
52. Mittal R. Ocular surface squamous neoplasia – Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis / R. Mittal, S. Rath, G. K. Vemuganti // Saudi J. Ophthalmol. – 2013. – T. 27 – № 3– 177–186c.
53. ВИЧ-инфекция // Википедия. – 2016.
54. Lingappa J.R. Estimating the Impact of Plasma HIV-1 RNA Reductions on Heterosexual HIV-1 Transmission Risk / J. R. Lingappa, J. P. Hughes, R. S. Wang, J. M. Baeten, C. Celum, G. E. Gray, W. S. Stevens, D. Donnell, M. S. Campbell, C.



Farquhar, M. Essex, J. I. Mullins, R. W. Coombs, H. Rees, L. Corey, A. Wald, for the P. in P. H. T. S. Team // PLOS ONE – 2010. – Т. 5 – № 9– e12598с.

55. Mandell G.L.Principles and Practice of Infectious Diseases / G. L. Mandell, Douglas, Bennett – Elsevier, 2014. Вып. 7– 4090с.

56. Splettstoesser T.English: Diagram of the HIV virion / T. Splettstoesser – , 2014.

57. User:RokeEnglish: Estimated number of people in the world living with HIV/AIDS in 2008. / User:Roke – , 2008.

58. Guidance for Industry: Use of Nucleic Acid Tests on Pooled and Individual Samples from Donations of Whole Blood and Blood Components (including Source Plasma and Source Leukocytes) to Adequately and Appropriately Reduce the Risk of Transmission of HIV-1 and HCV [Электронный ресурс]. URL: <https://web.archive.org/web/20090511203530/http://www.fda.gov/cber/gdlns/hivhcvnatbld.htm> (дата обращения: 15.05.2016).

59. Документы - Федеральный Центр СПИД [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hivrussia.net/doc/docs.shtml> (дата обращения: 15.05.2016).

60. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года [Электронный ресурс]. URL: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=5525](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525) (дата обращения: 15.05.2016).

61. ICTV Virus Taxonomy [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (дата обращения: 15.05.2016).

62. HIV Sequence Compendium 2008 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2008/frontmatter.pdf> (дата обращения: 15.05.2016).

63. Harsh Mohan - Textbook of Pathology, 6th Edition.pdf// Google Docs [Электронный ресурс]. URL: [https://docs.google.com/file/d/0BxvjJ4mG\\_bfYZFIGZml3aFh6Z0U/view?usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/file/d/0BxvjJ4mG_bfYZFIGZml3aFh6Z0U/view?usp=embed_facebook) (дата обращения: 14.05.2016).

64. Global Report 2013 - UNAIDS\_Global\_Report\_2013\_en.pdf [Электронный ресурс]. URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf) (дата обращения: 15.05.2016).

65. WHO | Global update on HIV treatment 2013: Results, impact and opportunities// WHO [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/> (дата обращения: 14.05.2016).

66. WHO | HIV/AIDS// WHO [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> (дата обращения: 15.05.2016).

67. HIV Classification: CDC and WHO Staging Systems | AIDS Education and Training Centers National Coordinating Resource Center (AETC NCRC) [Электронный ресурс]. URL: <http://aidsetc.org/guide/hiv-classification-cdc-and-who-staging-systems> (дата обращения: 15.05.2016).

68. HIV Surveillance Report 2011 - statistics\_2011\_hiv\_surveillance\_report\_vol\_23.pdf [Электронный ресурс].

URL:

[http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics\\_2011\\_hiv\\_surveillance\\_report\\_vol\\_23.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2011_hiv_surveillance_report_vol_23.pdf) (дата обращения: 14.05.2016).

69. HIV/AIDS: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000594.htm> (дата обращения: 15.05.2016).

## Приложение

### 1. Диагностика модели для предсказания абсолютного уровня CD4 Т-лимфоцитов

В качестве модели для предсказания уровня CD4 Т-лимфоцитов было выбрано отрицательное биномиальное распределение.

В первоначальном наборе предсказывающих переменных был 31 предиктор. При проверке на фактор инфляции дисперсии не было выявлено ни одного предиктора, имеющего значение инфляции более 5. После пошагового удаления предикторов с наибольшим уровнем значимости по тесту отношения максимального правдоподобия в модели осталось 13 предикторов.

Модель отвечает требованиям к гомоскедастичности по тесту Бреуша-Пагана ( $BP = 14.183$ ,  $df = 13$ ,  $p\text{-value} = 0.3611$ ). Диаграмма остатков с отражёнными расстояниями Кука представлены на рисунке 12.

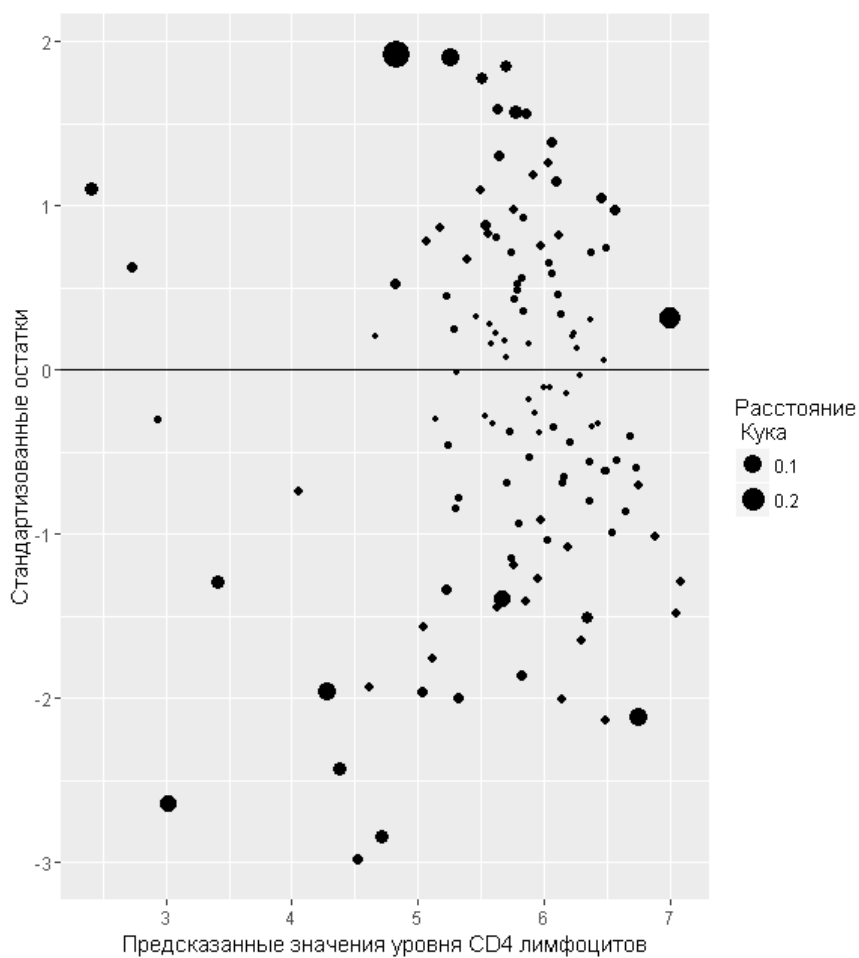


Рисунок 12. Диаграмма рассеяния для остатков модели по отношению к предсказанным значениям уровня CD4 Т-лимфоцитов.

Максимальное зафиксированное расстояние Кука в данном случае – 0,2. Можно считать, что влиятельных наблюдений в выборке в данной модели нет.

Визуально модель проходит проверку на нормальность распределения остатков (рисунок 13).

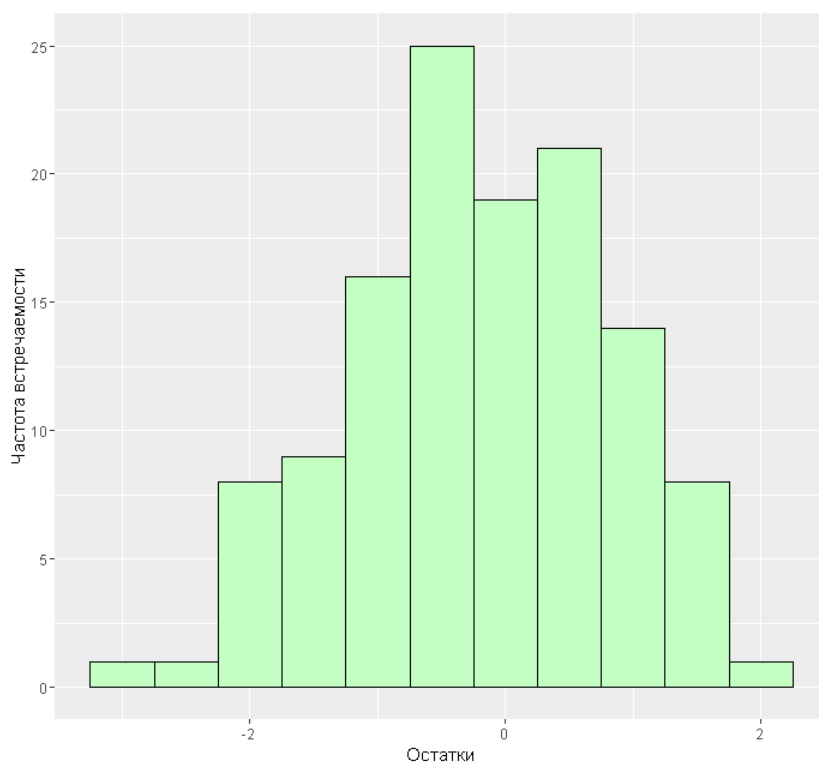


Рисунок 13. Распределение остатков модели для предсказания уровня CD4-лимфоцитов.

В итоговой модели не было ни одного предиктора с фактором инфляции дисперсии, превышающим порог в 5. Информация по предикторам представлена в таблице 9.

Таблица 9. Уровни фактора инфляции дисперсии для предикторов модели

Предиктор	Фактор инфляции дисперсии
Пол (мужской)	1,39
Результат анализа на ВИЧ («+»)	1,76
Гемоглобин	1,6
Эритроциты	1,23
Лейкоциты	1,38
Креатинин	1,5
IgG к токсоплазме	1,2
Возраст	1,3
Алкоголь	1,37
Кандидоз	1,2
Микоз пищевода	1,16
Пневмоцистная пневмония	1,12
Криптококкоз	1,12

Ни один из использованных предикторов не имеет уровень фактора инфляции дисперсии выше 5. Следовательно, среди предикторов нет мультиколлинеарности и они независимо друг от друга связаны с абсолютным уровнем CD4 Т-лимфоцитов.

## 2. Диагностика модели для предсказания уровня вирусной нагрузки

На рисунке 9 представлено частотное распределение вирусной нагрузки среди пациентов выборки. Визуально распределение имеет ряд сходств с нормальным, поэтому для моделирования была использована множественная линейная регрессия.

В первоначальном наборе предсказывающих переменных был 31 предиктор. При проверке на фактор инфляции дисперсии не было выявлено ни одного предиктора, имеющего значение инфляции более 5. После пошагового удаления предикторов с наибольшим уровнем значимости по тесту отношения максимального правдоподобия в модели осталось 17 предикторов.

Модель отвечает требованиям на гомоскедастичность, предъявляемым критерием Бреуша-Пагана ( $BP=22,122$ ,  $df=17$ ,  $p\text{-value}=0,1801$ ). Распределение остатков по отношению к смоделированным значениям представлено на рисунке 14.

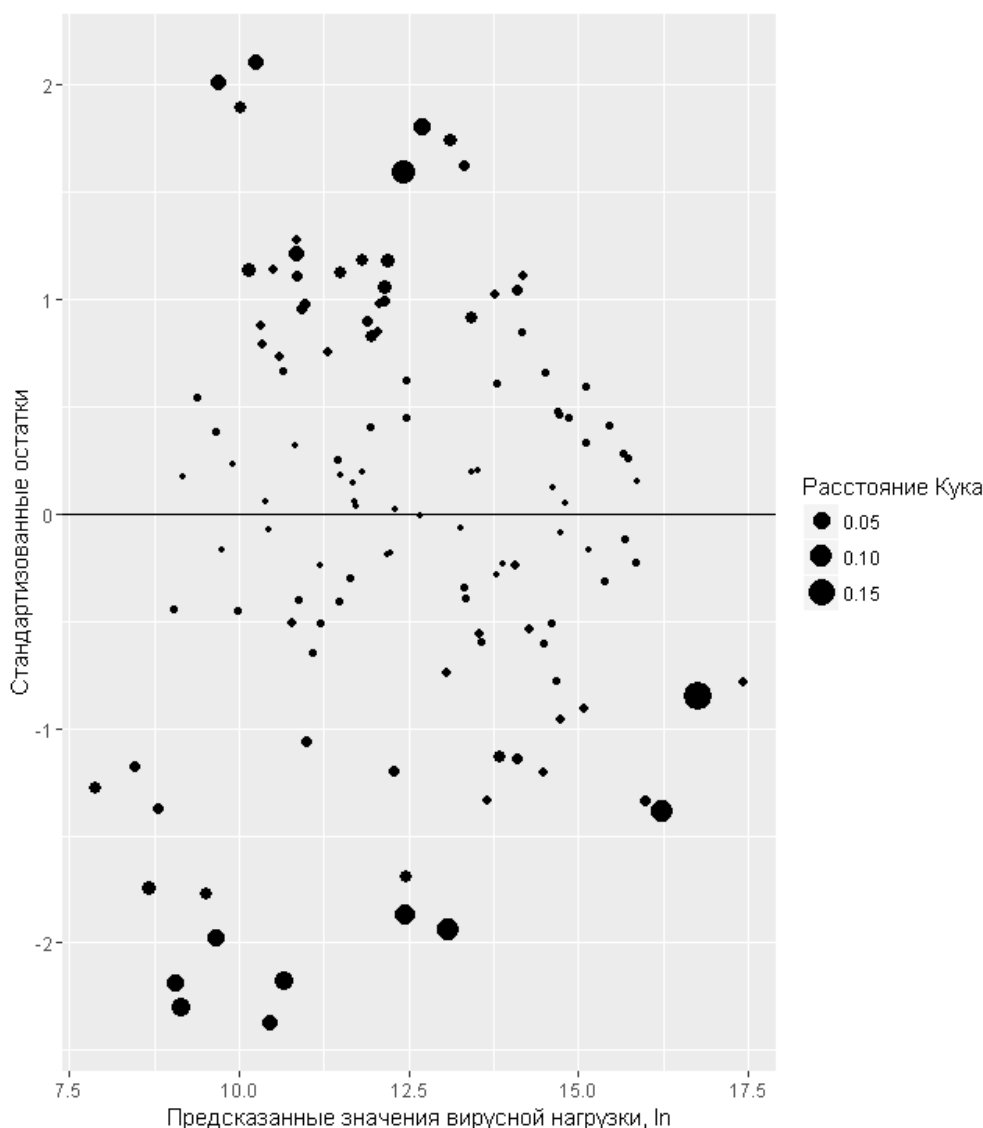


Рисунок 14. Распределение остатков в зависимости от предсказанных значений вирусной нагрузки.

Максимальное зафиксированное расстояние Кука – 0,18. Можно сделать вывод, что для данной модели в выборке нет влиятельных наблюдений.

Частотное распределение остатков по модели вирусной нагрузки представлены на рисунке 15, график «квантиль-квантиль» - на рисунке 16.

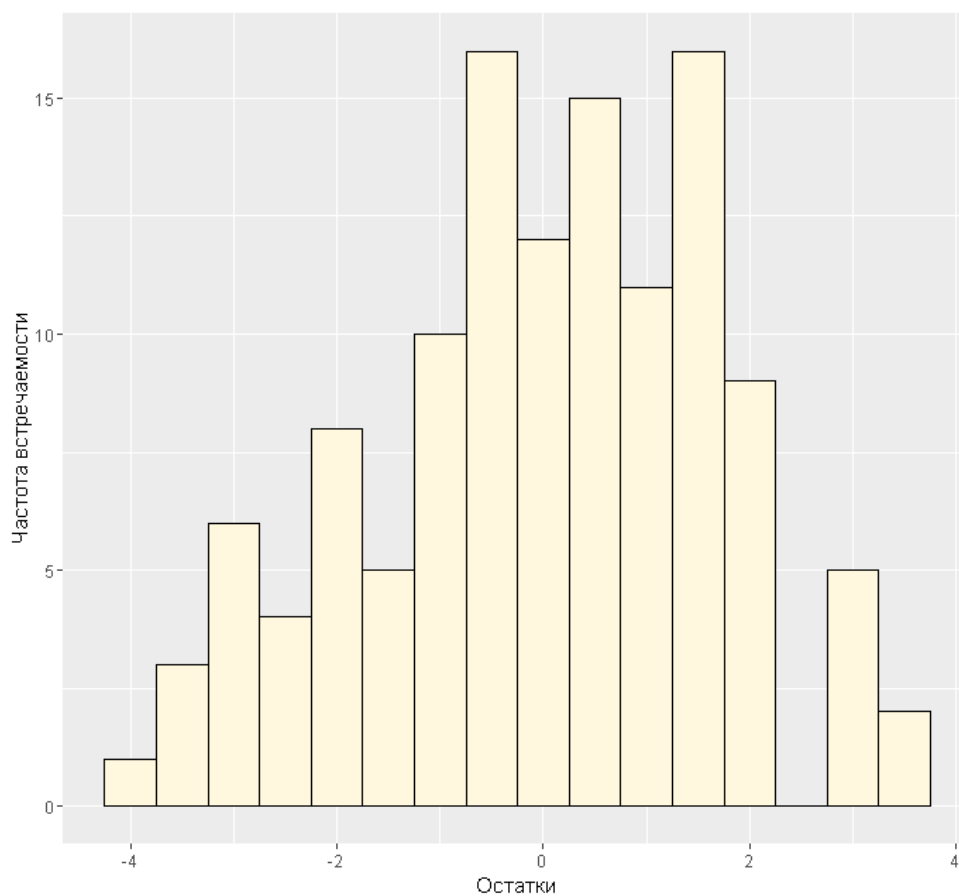


Рисунок 15. Частотное распределение остатков модели.

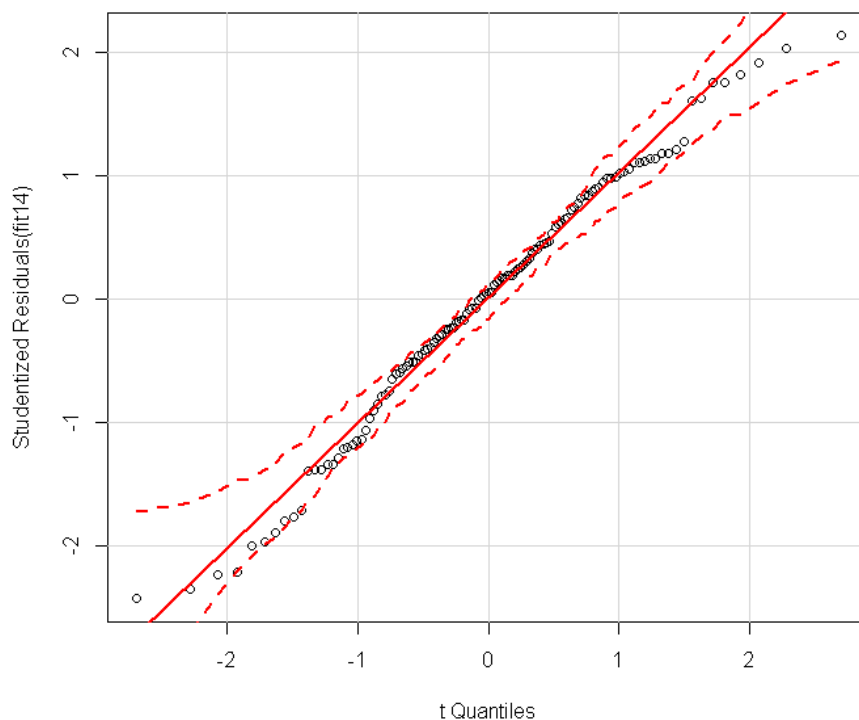


Рисунок 12. График «квантиль-квантиль» для модели вирусной нагрузки

Визуально на частотной гистограмме распределение нормальное. На графике «квантиль-квантиль» тренд квантилей лежит чётко под углом 45 градусов по отношению к осям координат. Из чего можно сделать вывод, что распределение остатков является нормальным.

По тесту Дурбина-Уотсона в модели отсутствует автокорреляция данных (лаг=1, коэффициент автокорреляции=-0.07, D-W=2,12, p-value=0.5).

Результаты оценки фактора инфляции дисперсии приведены в таблице 10.

Таблица 10. Значения фактора инфляции дисперсии для полученных предикторов.

Предиктор	Фактор инфляции дисперсии
«+» результат анализа на ВИЧ	1,67
Уровень тромбоцитов	1,25
АСТ	1,25
Глюкоза крови	1,38
Креатинин	2,9
Амилаза	2,28
Гепатит В	1,5



IgM к ЦМВ	1,2
IgM к ЭБВ	1,45
IgG к токсоплазме	1,37
Алкоголь	1,6
Наркомания	1,52
Кандидоз	1,4
Пневмоцистная пневмония	1,45
ЦМВ клинически	1,07
Туберкулёз	1,24

Ни один из предикторов не обладает уровнем фактора инфляции дисперсии 5 и более. Ни один из них не имеет уровень 3 и боле. Из чего следует, что между нашими предикторами нет взаимосвязи (мультиколлинеарности).

Способность модели корректно предсказывать значения вирусной нагрузки была проверена с помощью бутстреп-анализа. При этом  $R^2$  снизился до значения в 0,443. Следовательно, созданная модель с 44,4% точностью предсказывает точное значение логарифма уровня вирусной нагрузки.