



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anda Karnīte

CILVĒKA IMŪNDEFICĪTA VĪRUSA
INFEKCIJAS IZNĀKUMU
ASOCIĒTIE FAKTORI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – sabiedrības veselība un epidemioloģija

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr.med., prof. Ģirts Briģis

Rīga, 2012

ANOTĀCIJA

Ievads. Pēdējo desmit gadu laikā kopumā Eiropā novērota AIDS incidences un mirstības samazināšanās HIV inficēto personu vidū. Sasniegumi HIV inficēto personu ārstēšanā ļauj tuvināt to mūža ilgumu rādītājam vispārējā populācijā. HIV cēloņspecifiskajai mirstībai mazinoties, arī vadošie nāves cēloņi personu, kurām ir HIV, (PLHIV) populācijā arvien vairāk līdzinās tiem, kas ir mirstības pamatā vispārējā populācijā. Zinātniskajā literatūrā atrodama nereti pretrunīga informācija par faktoriem, kas paaugstina agrākas AIDS stadijas un *exitus letalis* iestāšanās risku.

Latvijā līdz šim HIV infekcijas iznākumu (AIDS, *exitus letalis*) rādītāju tendenču laikā statistiskais nozīmīgums, kā arī faktori, kas šos iznākumus ietekmē, kopējā HIV inficēto personu populācijā nav pētīti. Taču, tā kā Latvijā pēdējo gadu laikā identificēta visaugstākā AIDS incidence Eiropas Savienībā (ES), kā arī tā ieņem trešo vietu HIV asociētās mirstības ziņā, HIV infekcija, tostarp tās iznākumi, ir uzskatāmi par nozīmīgu sabiedrības veselības problēmu valstī. HIV iznākumu rādītāju un ar tiem saistīto faktoru izpēte varētu sniegt ieguldījumu infekcijas sekundārās un terciārās profilakses jautājumu risināšanā.

Darba mērķis bija noskaidrot cēloniskās un statistiskās sakarības starp cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas iznākumiem un personu raksturojošiem sociāli demogrāfiskiem, veselību ietekmējošu paradumu, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem.

Materiāli un metodes. Darbā izmantoti nacionālā HIV gadījumu reģistra un Nāves cēloņu datu bāzes dati, ka arī informācija no HIV pacientu ambulatorās aprūpes medicīniskās dokumentācijas. Pētījuma datu bāze satur informāciju par laikā no 1987.-2010.gadam Latvijā reģistrētām HIV inficētām personām (n=4888); kopējais novērojuma laiks veido 31 193 persongadus (pg). Pamata nāves cēloņi klasificēti saskaņā ar Starptautisko statistisko slimību un veselības problēmu klasifikāciju (10.redakcija). Vecuma standartizētās mirstības noteikšanai izmantota netiešā standartizācija. Mirstības tendenču laikā noteikšanai izmantota lineārā regresija. Asociēto faktoru meklējumiem izmantots Koksas proporcionālo draudu modelis un Puasona regresija. Datu analīzei izmantotas datorprogrammas MS Excel, SPSS 19.0 un CIA.

Rezultāti. Pētāmajā laika periodā konstatēts 981 AIDS gadījums un 738 HIV inficētu personu nāves gadījumi, t.i., attiecīgi 35,4 un 23,7 gadījumi 1000 pg. AIDS

incidence pēdējo 10 gadu laikā ir nemainīga (izmaiņas laikā nav statistiski ticamas; $p=0,91$). Kopējā mirstība turpina ik gadus pieaugt par 10% ($p=0,002$). Standartizējot mirstību pēc vecuma, rādītājs HIV inficētajām personām pēdējo 10 gadu laikā joprojām 5-13 reizes pārsniedz mirstību vispārējā populācijā. Standartizētā mirstības attiecība paaugstinās vidēji par 7% gadā ($p=0,008$). Piecu gadu izdzīvotība līdz AIDS stadijai ir 83%, līdz *exitus letalis* – 89% (10 gadu izdzīvotība attiecīgi 73% un 79%). Pētītajā laika periodā PLHIV populācijā zaudēti 680 potenciālie mūža gadi 1000 pg. Katra mirusī persona vidēji zaudē 29 potenciālos mūža gadus. HIV infekcija kā pamata nāves cēlonis norādīts 51,4% gadījumu (11,4 / 1000 pg). Šī cēloņa specifiskā mirstība pēdējo 10 gadu laikā ik gadu paaugstinās par 25% ($p<0,001$). Otra biežākā nāves pamatcēloņu grupa ir ārējie nāves cēloņi (21,7%, 4,8 / 1000 pg); trešā - asinsrites sistēmas slimības (9,4%, 2,1 / 1000 pg). Pētīto HIV infekcijas iznākumu veicinoši faktori pamatā ir dzimums (vīrietis), lielāks personas vecums HIV diagnozes brīdī, cita tautība (vs. latviešu), injicējamo narkotiku lietošana un homoseksuāli dzimumkontakti, nesenāks infekcijas diagnosticēšanas gads, vēla HIV diagnosticēšana, augsta vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī un pārtraukumi antiretrovirālās terapijas procesā. Sievietes ar ieslodzījuma pieredzi (vs. bez tās) zaudē mazāk potenciālo mūža gadu.

Secinājumi. Latvijā, pretēji ES rādītājiem, AIDS incidence nesamazinās un mirstība (t.sk. HIV cēloņspecifiskā) turpina pieaugt. Minētos HIV infekcijas iznākumu rādītājus ietekmē gan personu raksturojoši sociāli demogrāfiskie, gan veselību ietekmējošo paradumu, gan veselības stāvokli un aprūpi raksturojošie faktori.

ABSTRACT

Background. AIDS incidence and mortality among people living with HIV (PLHIV) has continued to decrease in Europe over the past decade. Developments in treatment and care of HIV infected persons have increased their life expectancy close to the level of general population's indicator. As HIV-specific mortality decreases, also main causes of death among PLHIV become similar to those causing the deaths in general population. Scientific literature frequently shows unequivocal information regarding the factors increasing the risk of AIDS and *exitus letalis*. In Latvia statistical significance of time trends of HIV outcome measures and the related factors among PLHIV have not been studied so far. As Latvia shows the highest AIDS incidence rate and third highest HIV-related mortality rate among European Union (EU) countries, HIV (and its outcomes) has to be considered as important public health threat in the country. Investigation of HIV outcome measures and associated factors may contribute the secondary and tertiary prevention issues in Latvia.

The aim of the study was to examine causal and statistical associations between HIV outcome measures and sociodemographic, health behaviour, health status and health care factors.

Methods. Data from National Registers (HIV/AIDS Cases; Causes of Death) as well as information from PLHIV medical record documentation was used for the time period of 1987-2010 (n=4,888). The total time of follow-up was 31,193 person years (py). Underlying causes of death were classified according to the ICD-10. Calculations of standardized mortality ratio were carried out using indirect standardization. Linear regression was used for time-trend analysis. For investigation of associated factors Cox proportional hazard and Poisson regression models were used. Data analysis was carried out using softwares MS Excel, SPSS 19.0 and CIA.

Results. During the follow-up time 981 AIDS cases and 738 death cases were identified (35.4 and 23.7 / 1,000 py accordingly). AIDS incidence during the last 10 years is static (changes over the time are not significant – p=0.91). Crude mortality among PLHIV continues to increase 10% per year (p=0.002). Standardized mortality ratio (SMR) over the last 10 years still remains 5-13 times higher than among the general population and has a tendency to increase on average 7% per year (p=0.008). 5 year survival till AIDS is 83%, till *exitus letalis* – 89% (10 year survival 73% and 79% accordingly). 680 potential years of life have been lost per 1000 py (mean number per

death – 29 years). HIV as the underlying cause of death was indicated in 51.4% of cases (11.4 / 1,000 py), besides the cause specific mortality rate increased by 25% per year over the last decade ($p < 0.001$). The second prevailing group was external causes of death (21.7%; 4.8 / 1,000 py) and the third – cardiovascular diseases (9.4%; 2.1 / 1,000 py). Factors increasing the risk of HIV outcomes in general were gender (male), older age at time of diagnosis, ethnicity other than Latvian, injecting drug use, same-gender sex between men, more recent year of HIV diagnosis, late diagnosis, high levels of viral load and interruptions in antiretroviral therapy process. Females having experience of incarceration (vs. those who have not) have less years of potential life lost.

Conclusions. In Latvia (as opposite to the average situation in EU) AIDS incidence is not decreasing and mortality (including HIV-specific) increases. HIV outcomes are associated with sociodemographic, health behaviour, health status as well as health care factors.

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	15
1.1. Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas vēsturiskie aspekti	15
1.2. Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas pandēmijas raksturojums	17
1.2.1. HIV pandēmijas heterogenitāte pasaules reģionos	17
1.2.2. HIV epidēmija Latvijā	21
1.3. HIV infekcijas iznākumu rādītāju tendences laikā	23
1.4. HIV infekcijas iznākumu asociētie demogrāfiskie un sociālie faktori	28
1.4.1. Personā dzimuma saistība ar HIV infekcijas iznākumiem	28
1.4.2. Vecuma saistība ar HIV infekcijas iznākumiem	37
1.4.3. Etniskā piederība un HIV infekcijas iznākumi	45
1.4.4. Dzīvesvietas saistība ar HIV infekcijas iznākumiem	49
1.4.5. Atrašanās penitenciārās iestādēs un HIV infekcijas iznākumi	55
1.5. HIV infekcijas iznākumu asociētie veselību ietekmējošo paradumu faktori	63
1.5.1. Injicējamo narkotisko vielu lietošana un HIV infekcijas iznākumi	63
1.5.2. Paaugstināta riska seksuālā uzvedība un HIV infekcijas iznākumi	71
1.6. HIV infekcijas iznākumu asociētie veselības stāvokli un aprūpi raksturojošie faktori	76
1.6.1. HIV diagnosticēšanas savlaicīgums un infekcijas iznākumi	76
1.6.2. HIV vīrusu slodze un infekcijas iznākumi	80
1.6.3. Pārtraukumi HIV aprūpē un terapijā un infekcijas iznākumi	83
1.6.4. Vīrushepatīta C koinfekcijas saistība ar HIV infekcijas iznākumiem	85
1.7. Citi ar HIV infekcijas iznākumiem saistītie faktori	88
2. MATERIĀLS UN METODES	90
2.1. Pētījuma dizains un uzbūve	90
2.2. Datu avoti un ieguve	91
2.3. Datu apstrāde un grupēšana	93
2.4. Pētītā populācija	100
2.5. Statistiskā analīze	100
3. REZULTĀTI	109
3.1. Pētītās populācijas raksturojums saistībā ar izvēlētajām pētāmajām pazīmēm	109
3.1.1. Kopējās HIV inficēto populācijas raksturojums Latvijā	109
3.1.2. HIV inficēto personu vīrs 14 gadu vecuma raksturojums	110

3.2. AIDS incidences raksturojums HIV inficēto personu populācijā.....	115
3.2.1. <i>Kopējā AIDS incidence, tās tendences laikā</i>	115
3.2.2. <i>Dzimumu stratificētā AIDS incidence, tās tendences laikā</i>	117
3.3. Visu cēloņu mirstības rādītāju raksturojums HIV inficēto personu populācijā.	119
3.3.1. <i>Kopējā mirstība, tās tendences laikā</i>	119
3.3.2. <i>Dzimumu stratificētā mirstība, tās tendences laikā</i>	121
3.3.3. <i>Mirstības HIV inficēto vidū salīdzinājums ar vispārējo populāciju</i>	123
3.4. HIV inficēto personu izdzīvotība un tās asociētie faktori.....	127
3.4.1. <i>Izdzīvotības daļas līdz AIDS stadijai raksturojums kopējā HIV inficēto personu populācijā</i>	127
3.4.2. <i>Izdzīvotības līdz AIDS stadijai rādītāju asociētie faktori</i>	128
3.4.3. <i>Izdzīvotības līdz exitus letalis daļas raksturojums kopējā HIV inficēto personu populācijā</i>	134
3.4.4. <i>Izdzīvotības līdz exitus letalis daļas asociētie faktori</i>	134
3.5. Ar HIV infekciju saistītie potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā.....	140
3.5.1. <i>Potenciāli zaudēto mūža gadu (PZMG) rādītājs, tā tendences laikā</i>	140
3.5.2. <i>Potenciāli zaudēto mūža gadu (PZMG) skaitu ietekmējošie faktori</i>	144
3.6. HIV cēloņspecifiskā mirstība, tās tendences laikā un asociētie faktori.....	150
3.6.1. <i>Mirstības proporciju rādītājs, cēloņspecifiskā mirstība un to tendences laikā</i>	150
3.6.2. <i>Nāves cēloņi personu, kuras dzīvo ar HIV infekciju, populācijā saistībā ar pārāgru nāvi</i>	154
3.6.3. <i>Cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori</i>	156
4. DISKUSIJA	165
5. SECINĀJUMI	182
6. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE	185
7. PRAKTISKAIS PIELIETOJUMS	187
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	189
PIELIKUMI	222
PATEICĪBAS	257

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AIDS ¹	iegūts imūndeficīta sindroms (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ANO	Apvienoto Nāciju Organizācija
ART	antiretrovirālā terapija
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AV	antivielas
CDC	ASV Slimību kontroles centrs (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
DAART	tiešās novērošanas antiretrovirālā terapija (<i>directly administered antiretroviral therapy</i>)
ECDC	Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ES	Eiropas Savienība
HAART	augsti aktīva antiretrovirālā terapija (<i>highly active antiretroviral therapy</i>)
HCV	vīrushepatīts C
HIV ¹	cilvēka imūndeficīta vīruss (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	draudu attiecība (<i>hazard ratio</i>)
I	incidence
IB	incidences biežums
INL ¹	injicējamo narkotiku lietotāji
IRR	incidences biežuma attiecība (<i>incidence rate ratio</i>)
KI	kumulatīvā incidence
ĶMI	ķermeņa masas indekss
LIC	Latvijas Infektoloģijas centrs
milj.	miljons
MK	Latvijas Republikas Ministru kabinets
MRR	mirstības attiecība (<i>mortality rate ratio</i>)
n	gadījumu / personu skaits
OR	izredžu attiecība (<i>odds ratio</i>)
pg	persongadi
PLHIV ¹	personas, kurām ir HIV infekcija (<i>people living with HIV</i>)
PNP	prostitūcijā nodarbinātās personas
PVO	Pasaules Veselības organizācija
PRR	prevalences attiecība (<i>prevalence rate ratio</i>)
PZMG	potenciāli zaudētie mūža gadi
r	korelācijas koeficients
R ²	regresijas vienādojuma determinācijas koeficients
RAKUS	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
RNS	ribonukleīnskābe

SD	standartnovirze (<i>standard deviation</i>)
SMA	standartizētā mirstības attiecība
SSK-10	Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija, 10.redakcija
STI ¹	seksuāli transmisīva infekcija
TI	ticamības intervāls
UNAIDS	Apvienoto Nāciju Programma cīņai ar HIV/AIDS (<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>)
VL	vīrusu slodze (<i>viral load</i>)
vPZMG	vidējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits
VSV ¹	vīrieši, kuriem ir sekss ar vīriešiem
μl	mikrolitrs
ml	mililitrs

IEVADS

Apvienoto Nāciju Organizācijas (ANO) Tūkstošgades deklarācijas sestais mērķis ir HIV/AIDS, malārijas un citu slimību apkarošana. Un 6a apakšmērķis paredz, ka ANO dalībvalstīs līdz 2015.gadam jāpanāk HIV izplatības samazināšanās un personu, kuras dzīvo ar HIV infekciju, mūža ilguma pagarināšanās².

Pasaules Veselības organizācija (PVO) politisko pamatnostādņu Eiropas reģionam dokumenta „Veselību visiem 21.gadsimtā” septītais mērķis ir infekcijas slimību samazināšana, kura ietvaros tiek uzsvērts, ka katrai dalībvalstij līdz 2015.gadam jāuzrāda stabila un nepārtraukta mirstības un nelabvēlīgas ietekmes uz sabiedrību no HIV infekcijas un AIDS samazināšanās³.

Vēl pirms 30 gadiem HIV infekcija un tās saistība ar AIDS bija nezināma⁴. Taču patlaban infekcija ir kļuvusi jau par globālu fenomenu. Tā skārusi visus pasaules reģionus un ir aplēsts, ka 2009.gada beigās pasaulē ir ap 33 miljoniem personu, kuras dzīvo ar HIV, un no ar AIDS saistītiem cēloņiem ik gadus mirst aptuveni 2 miljoni pasaules iedzīvotāju⁵. Tomēr gan rutīnas statistikas dati, gan jaunāko pētījumu rezultāti liecina, ka daudzām valstīm Eiropā un citur pasaulē, pateicoties ievērojamajiem sasniegumiem HIV aprūpē un ārstēšanā pēdējo 10-15 gadu laikā, ir veiksmīgi izdevies tuvināties augstāk minēto ANO un PVO noteikto mērķu sasniegšanai. Proti, tajās samazinās AIDS incidence un PLHIV mirstība un attiecīgi paaugstinās HIV inficēto personu paredzamais mūža ilgums. Piemēram, AIDS incidence Eiropas Savienībā kopumā samazinājusies no 2,1 gadījuma / 100 000 iedzīvotāju 2001.gadā līdz 0,9 / 100 000 - 2010.gadā (samazinājums minētajā laika periodā vērojams Dānijā, Francijā, Portugālē, Spānijā un citās ES dalībvalstīs)⁶. Līdzīgi vērojama arī HIV cēloņspecifiskās mirstības samazināšanās - ES kopumā no 1,3 gadījumiem / 100 000 iedzīvotājiem 2001.gadā līdz 0,9 / 100 000 - 2009.gadā (ievērojamākais mirstības samazinājums konstatēts jau iepriekš pieminētajās valstīs)⁷.

Līdzīgi secinājumi izriet arī no epidemioloģisko pētījumu PLHIV populācijās rezultātiem. Piemēram, 2010.gadā publicētie D:A:D kohortas pētījuma, kas apvieno 212 ambulatorās veselības aprūpes iestādes 21 valstī (Eiropā, ASV un Austrālijā), rezultāti liecina, ka mirstība PLHIV populācijā kopš 1999./2000.gada ir samazinājusies no 16,9 līdz 9,6 / 1000 persongados (pg) 2007./2008.gadā⁸.

Tāpat zinātniskajā literatūrā ir secināts, ka PLHIV populācijā ir tendence arvien samazināties ar HIV saistītajiem nāves gadījumiem, un nāves cēloņiem vairāk

līdzināties tiem, kas ir mirstības pamatā vispārējā populācijā attiecīgajā iedzīvotāju vecuma grupā⁹. Piemēram, Dānijas PLHIV kohortas pētījumā mirstības proporciju rādītājs ar HIV saistītiem nāves cēloņiem bija 76% 1995.-1996.gadā, savukārt no 2000.-2005.gadam šis rādītājs bija samazinājies līdz 43%¹⁰.

Ņemot vērā augstāk minētās tendences, secināts, ka mirstība PLHIV vidū arvien tuvinās rādītājiem vispārējā populācijā un, piemēram, personām, kuras infekciju ieguvušas seksuālā ceļā un kurām aprūpes un antiretrovirālās terapijas rezultātā izdodas CD4 limfocītu skaitu ilgstoši uzturēt virs 500 šūnām / mm³, mirstības līmenis var samazināties līdz pat populācijas līmenim¹¹.

Kā minēts iepriekš, AIDS un mirstības rādītāju samazināšanā būtiska nozīme ir adekvātai aprūpei un terapijai. Lai gan HIV aprūpes un antiretrovirālā terapijas nodrošināšana ir saistīta ar papildus izmaksām valsts veselības aprūpes budžetā, jāatzīmē, ka pēdējos gados antiretrovirālo medikamentu cenas ir ievērojami mazinājušās¹² (t.sk. Latvijā¹³). Turklāt minētā specializētā aprūpe un terapija ir saistīta ar vērā ņemamiem finansiāliem ieguvumiem - attālinot AIDS stadiju, samazinot mirstību attiecīgi mazinās zaudējumi, kas saistīti ar darbaspēka zaudēšanu, darba produktivitātes krišanos, t.s. netiešajām izmaksām u.tml. Tāpat adekvāta HIV aprūpe un terapija ietaupa izmaksas, kas būtu nepieciešamas oportūnistisko slimību ārstēšanai¹². Jāuzsver arī pierādījumi par to, ka HAART ievērojami samazina HIV transmisijas risku (ārstēšana kā profilakse (*treatment as prevention*, „*T as P*”) princips)¹⁴, tādējādi tiek ietaupīti līdzekļi, kas būtu nepieciešami jauno HIV inficēto personu aprūpei.

Lai mērķtiecīgi plānotu un īstenotu ar HIV saistītos sekundārās un terciārās profilakses pasākumus, ir būtiski noskaidrot faktoros, kas ietekmē straujāku AIDS stadijas iestāšanos un ir asociējami ar paaugstinātiem mirstības rādītājiem PLHIV populācijā. Jo, pētot asociētos faktoros, ir iespējams noteikt PLHIV subpopulācijas un riska grupas, kurām pievēršama speciāla uzmanība. Tāpat var tikt identificēti faktori, kas, atšķirībā no sociāli demogrāfiskām pazīmēm, nav permanenti un attiecīgi ir maināmi, lai panāktu situācijas uzlabošanu. Zinātniskajā literatūrā atrodami pierādījumi par dažādiem AIDS iestāšanos un mirstību veicinošiem faktoriem, kas kopumā var tikt iedalīti trīs grupās - ar personu saistītie demogrāfiskie un sociālie faktori, veselību ietekmējošo paradumu faktori un veselības stāvokli un aprūpi raksturojošie faktori. Lai gan atzīts, ka HIV ir viena no vispētītākajām veselības problēmām cilvēces vēsturē¹⁵, nozarē ir jautājumi, kas joprojām ir neskaidri, tostarp ir atrodama pretrunīga informācija arī par HIV infekcijas iznākumu asociētajiem

faktoriem. Piemēram, literatūrā atrodama dažāda informācija attiecībā uz personu raksturojošiem sociāli demogrāfiskiem faktoriem. Ir pētījumi, kuros pierādīts, ka sievietēm ir augstāks risks attiecībā uz HIV iznākumu agrīnāku iestāšanos^{16,17,18,19}. Savukārt citos pētījumos atrasta pretēja sakarība^{8,10,11,20,21,22,23,24} vai secināts, ka starp vīriešiem un sievietēm atšķirību attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* iestāšanās risku nav^{16,25,26,27,28,29,30,31}. Lielākajā daļā pētījumu lielāks personas vecums identificēts kā HIV prognozi pasliktinošs faktors^{18,22,24,26,30,31,32,33,34}, taču atrodami arī pētījumi, kuros nozīmīgas vecuma atšķirības nav identificētas vai arī pausts uzskats, ka augstāks vecums var būt arī HIV progresu pozitīvi ietekmējošs faktors^{21,32,35,36,37,38}. Attiecībā uz etnisko piederību pētījumu rezultāti ir visnotaļ vienoti un liecina, ka etnisko un rasu minoritāšu pārstāvjiem HIV prognoze ir sliktāka, salīdzinājumā ar pamatnācijas vai pamata rases pārstāvjiem^{9,39,40,41}. Tomēr atsevišķos pētījumos ievērojamas atšķirības nav identificētas^{18,42}. Pētījumos noteikts, ka arī personas dzīvesvieta ir infekcijas iznākumus ietekmējošs faktors, t.i., labāka prognoze ir urbānās teritorijās (industriālas teritorijas ar augstu iedzīvotāju blīvumu, salīdzinoši lielu iedzīvotāju skaitu, augstākiem sociāli ekonomiskajiem rādītājiem, iedzīvotāju atšķirīgu dzīves stilu u.tml.^{43,44}) dzīvojošām PLHIV, salīdzinot ar lauku teritorijām^{34,45,46,47}. Lai gan literatūrā biežāk inkarcerācijas pieredze tiek saistīta ar sliktākiem HIV infekcijas iznākumu rādītājiem^{48,49,50}, ir atrodami arī pētījumi, kas liecina, ka ieslodzījums var būt arī iznākumu rādītājus uzlabojošs faktors⁵¹. Literatūra liecina arī par veselības uzvedības saistību ar HIV iznākumiem. Injicējamo narkotiku lietošana reti tiek asociēta ar labākiem HIV iznākumu rādītājiem^{52,53}, biežāk šis veselību ietekmējošais paradums tiek saistīts ar sliktāku iznākumu (agrīnāku AIDS stadijas un letāla iznākuma iestāšanos)^{8,9,11,25,30,31,54,55,56,57}. Attiecībā uz paaugstināta riska seksuālo uzvedību visbiežāk literatūrā pausts uzskats, ka nav atšķirības starp personām, kuras inficējušās ar HIV homoseksuālu dzimumkontakta ceļā, un tiem, kuri inficējušies heteroseksuālos dzimumkontaktošos^{18,26,30,31,58}. Informācija par sliktākiem HIV iznākumu rādītājiem vīriešu, kuriem ir sekss ar vīriešiem (VSV), vidū atrodama reti²⁷. Arī veselības stāvokļa un aprūpes faktori ietekmē HIV iznākumus. Viennozīmīgs ir pētnieku viedoklis par vēlas HIV diagnosticēšanas ietekmi uz HIV iznākumu rādītājiem, proti, tā ir saistīta ar agrīnāku AIDS stadijas un *exitus letalis* iestāšanos^{24,26,59,60,61,62,63}. Arī HIV vīrusu slodze tiek uzskatīta par neatkarīgu infekcijas progresā marķieri, proti, augsts RNS kopiju skaits plazmā ir saistīts ar agrāku AIDS vai *exitus letalis* iestāšanos^{8,17,58,64,65,66,67,68,69} (tomēr šis efekts ir noturīgs tikai tad, ja CD4 šūnu skaits nav zemāks par 100 / μ l^{70,71}).

Neapšaubāmi, HIV progresēšanu labvēlīgi ietekmē arī aprūpe un ārstēšana, jo īpaši līdzestība tām^{72,73,74}. Literatūra liecina, ka arī koinfekcijām, sevišķi HCV, ir nelabvēlīga ietekme uz HIV iznākumu rādītājiem^{10,75,76,77,78,79}. Taču literatūrā ir atrodamas arī publikācijas, kur HCV nelabvēlīga ietekme uz HIV norisi tiek noraidīta^{8,80,81,82}.

Latvijā līdz šim HIV infekcijas iznākumu (AIDS, *exitus letalis*) rādītāju tendenču laikā statistiskais nozīmīgums, kā arī faktori, kas šos iznākumus ietekmē, kopējā HIV inficēto personu populācijā nav pētīti un publicēti. Taču Latvija joprojām uzskatāma par valsti ar augstu HIV incidenci (2010.gadā incidence divreiz pārsniedza vidējo ES rādītāju)⁶. Tāpat, piemēram, 2010.gadā Latvijā identificēti visaugstākie AIDS incidences rādītāji ES kontekstā (sešas reizes pārsniedzot vidējo rādītāju ES⁶), kā arī tā ieņem trešo vietu HIV asociētās mirstības ziņā, ES vidējo rādītāju pārsniedzot trīs reizes⁷. Līdz ar to HIV infekcija, tostarp tās iznākumi, ir uzskatāmi par nozīmīgu sabiedrības veselības problēmu valstī. HIV iznākumu rādītāju un ar tiem saistīto faktoru izpēte varētu sniegt ieguldījumu infekcijas sekundārās un terciārās profilakses jautājumu risināšanā.

Darba mērķis

Noskaidrot cēloniskās un statistiskās sakarības starp cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas iznākumiem un personu raksturojošiem sociāli demogrāfiskiem, veselību ietekmējošo paradumu, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem.

Darba uzdevumi

- 1) Raksturot personu, kurām ir HIV infekcija, populāciju Latvijā pēc sociāli demogrāfiskiem, veselību ietekmējošo paradumu, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem;
- 2) Noskaidrot kopējo un dzimumspecifisko AIDS incidenci, to izmaiņu tendenču laikā statistisko nozīmīgumu Latvijas HIV inficēto personu populācijā;
- 3) Noskaidrot kopējo, dzimumspecifisko un standartizēto mirstību, to izmaiņu tendences laikā HIV inficēto personu vidū Latvijā;
- 4) Noskaidrot dažādu laika periodu izdzīvotību saistībā ar infekcijas iznākumiem (AIDS stadija vai *exitus letalis*) un izdzīvotības asociētos sociāli demogrāfiskos, veselību ietekmējošo paradumu, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošos faktorus Latvijas HIV inficēto personu populācijā;

- 5) Aprēķināt potenciāli zaudētos dzīves gadus, to izmaiņu tendences laikā un asociētos faktorus HIV inficēto populācijā Latvijā;
- 6) Noteikt cēloņspecifisko mirstību, tās izmaiņu tendences laikā un asociētos faktorus HIV inficēto personu vidū Latvijā.

Hipotēzes:

- 1) AIDS incidence, kā arī kopējā un HIV cēloņspecifiskā mirstība Latvijas HIV inficēto personu populācijā, līdzīgi kā Eiropas reģionā kopumā, pēdējo desmit gadu laikā samazinās;
- 2) HIV infekcijas iznākumi ir saistīti gan ar sociāli demogrāfiskiem, gan veselību ietekmējošo paradumu, gan veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas vēsturiskie aspekti

Divdesmitā gadsimta septiņdesmitie gadi sabiedrības veselības jomā raksturojami ar uzskatu, ka mikroorganismu izraisītu saslimšanu epidēmijas industrializētajā pasaulē ir vēsturiskas un nav uzskatāmas par apdraudējumu nākotnes kontekstā⁴. Taču nozares profesionāļiem nācās atzīt šī viedokļa kļūdainību. 1981.gada 5.jūnijā ASV Slimību kontroles centrs (CDC) publicēja ziņojumu par pieciem smagi noritošiem *Pneumocystis carinii* pneimonijas gadījumiem iepriekš veselīgiem, jauniem homoseksuāliem vīriešiem^{83,84,85,86,87,88}, kam īsā laika posmā sekoja vairākas līdzīgas publikācijas - par Kapoši sarkomas gadījumiem jaunu VSV populācijā^{83,89} un narkotiku injicētāju vidū⁹⁰, par *Pneumocystis carinii* strauju izplatību hemofilijas slimnieku vidū^{83,91}, neskaidras izcelsmes imūndeficītu asins transfūziju saņēmušam pacientam⁹² un zīdaiņiem^{83,93}. Minētajās publikācijās tika aprakstīti pirmie AIDS gadījumi, taču vēl vairāk kā divus gadus pēc pirmās publikācijas sindroma cēlonis joprojām bija neskaidrs. Literatūrā atrodami apraksti par tādiem AIDS cēloņiem kā ķīmiski aģenti (saistībā ar to, ka VSV vidū ir plaši izplatīta amilnitrīta kā sfinkteru un vazodilatatora lietošana^{94,95,96,97}), sēnīte, leikocītu autoimunitāte u.c.^{4,83,85}. Arvien jaunu AIDS gadījumu un gadījumu sēriju apraksti un pierādījumu par tā cēloni trūkums izraisīja plašu riska grupu (sevišķi homoseksuālu personu) stigmatizāciju un diskrimināciju sabiedrībā un ārstniecības personu vidū^{83,98}. Sindroma raksturošanai sabiedrībā tolaik tika lietots termins GRID – geju imūndeficīts (*gay-related immune deficiency*)⁹⁸ (termins AIDS CDC tika apstiprināts un kopā ar gadījuma definīciju pirmo reizi publiskots vēlāk - 1982.gada septembrī^{85,99}).

Sindroma cēlonis – cilvēka imūndeficīta vīruss - tika atklāts, pateicoties sadarbībai (un vienlaicīgi konkurencei) starp divām zinātnieku grupām – Roberta Gallo (*Robert C. Gallo*) vadītajai grupai Nacionālajā vēža institūtā (*National Cancer Institute (National Institutes of Health)*, Betezda, ASV) un Lūka Montenjē (*Luc Montagnier*) vadītajai grupai Pastēra Institutā (*Institut Pasteur*, Parīze, Francija) (jāpiemin, ka tai pat laikā neatkarīgi līdzīgus pētījumus veica un hipotēzi par retrovīrusu kā AIDS izraisītāju publicēja arī Makss Essekss (*Max (Myron) Essex*) (Bostona, ASV))^{4,98,100}. 1983.gada sākumā Pastēra Institutā biopsijas materiālā pacientam ar limfadenopātiju tika identificēts retrovīruss (tolaik dēvēts par LAV – *Lymphadenopathy-associated virus*),

kas šobrīd tiek uzskatīts par pirmo HIV izolātu^{85,100,101}. Gadu vēlāk vīruss tika izolēts arī Nacionālajā vēža institūtā un nosaukts par HTLV-III (*Human T-lymphotropic Virus Type III*)¹⁰². Vēlāk noskaidrojās, ka abi minētie vīrusi ir identiski un ka tiem ir kauzāla loma AIDS attīstībā^{4,85,98,100}. 1987.gadā Starptautiskā vīrusu taksonomijas komiteja (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) apstiprināja terminu „*Human immunodeficiency virus*” (HIV)⁸⁵.

Lai gan pirmie AIDS gadījumi tiek datēti ar 1981.gadu, ņemot vērā, ka HIV infekcija manifestējās 10-15^{87,100} gadu laikā, var apgalvot, ka tā bijusi izplatīta jau 20.gadsimta septiņdesmitajos gados^{87,98}. Taču literatūrā atrodami arī apraksti par agrākiem HIV/AIDS gadījumiem, kas datēti ar 1959.gadu (1986.gadā publicēts pētījums, kur uzglabātā asins paraugā, kas ņemts Kinšasas (agrāk Zaira, šobrīd Kongo Demokrātiskā Republika) iedzīvotājam 1959.gadā, tika konstatēta HIV vīrusa klātbūtne¹⁰³; otrs pētījums publicēts 1990.gadā, kur HIV vīruss identificēts 1959.gadā miruša 25 gadus veca Mančestras (Apvienotā Karaliste) jūrnieka bioloģiskajos materiālos¹⁰⁴). Tāpat atrodama informācija par AIDS gadījumiem Eiropā 1966.gadā, proti, 1988.gada publikācijā AIDS klīniskās pazīmes aprakstītas kādā jūrnieka ģimenē Norvēģijā, un vēlāk sasaldētajos asins paraugos tika pierādīta HIV pozitīva atrade^{87,105,106}. Filoģenētiskās rekonstrukcijas rezultāti liecina, ka HIV rietumu-centrālajā Āfrikā varētu būt bijis izplatīts jau laikā no 1940.-1950.gadam¹⁰⁷, 1931.gadā¹⁰⁸ vai jau 1908.gadā¹⁰⁹.

Veikto pētījumu rezultāti liecina, ka vēsturiski HIV ir zoonoze. Ir atrastas filoģenētiskas sakarības starp HIV un SIV (*simian immunodeficiency virus* - primātu imūndeficīta vīruss), kas laika gaitā, Āfrikas valstu iedzīvotājiem pastāvīgi pakļaujot savu ādu un gļotādu ekspozīcijai ar primātu asinīm (turot primātus kā mājdzīvniekus, medījot un pēc tam apstrādājot gaļu, vai lietojot gaļas produktus uzturā neapstrādātā veidā), ir pārvarējis sugu robežu^{85,100,105,108}. Jaunākajā literatūrā ir atrodamas norādes arī par laikā attālu HIV filoģenētisku saistību ar RELIK vīrusu (*rabbit endogenous lentivirus type K* – trušu endogēnais lentivīruss). RELIK varētu būt skāris trušu genomu jau pirms septiņiem miljoniem gadu un no tā attīstījušies visi mūsdienās zināmie lentivīrusi, t.sk. HIV un SIV^{110,111}.

1.2. Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas pandēmijas raksturojums

1.2.1. HIV pandēmijas heterogenitāte pasaules reģionos

UNAIDS aplēses liecina, ka globāli ir vērojamas pozitīvas tendences HIV nozarē - sākot ar 20. gadsimta otro pusi ir novērota ikgadējo jauno inficēšanās gadījumu skaita samazināšanās. Šī tendence joprojām ir aktuāla - 2009. gadā inficējušies 2,6 milj. iedzīvotāju, kas ir par 19% mazāk kā pirms 10 gadiem (1999. gadā inficējās 3,1 milj. personu). Arī ar AIDS saistīto nāves gadījumu skaits kopš 2004. gada (kad tika aplēsti 2,1 milj. gadījumu) turpina samazināties – 2009. gadā identificēti 1,8 milj. gadījumu. Tomēr, neskatoties uz HIV incidento gadījumu samazināšanos, infekcijas transmisijas līmenis joprojām ir augsts un, ņemot vērā arī mirstības samazināšanos, kopējais PLHIV skaits turpina arvien pieaugt - 2009. gada beigās pasaulē bija ap 33,3 miljoniem HIV inficētu personu, kas nozīmē, ka pēdējo 10 gadu laikā PLHIV skaits ir pieaudzis par 27% (1999. gadā minētais indikators bija 26,2 milj.)⁵ (skat. 1.2.1.1. tabulu).

Lai gan HIV infekcija tiek uzskatīta par globālu fenomenu, pandēmijas apmēri un līdz ar to ietekme uz sabiedrības veselību ir heterogēna gan laikā, gan telpā, gan konkrētu populāciju kontekstā^{85,112}. HIV pandēmijas sākumā visaugstākie infekcijas izplatības rādītāji bija ASV (VSV vidū). Savukārt šobrīd lielākā daļa globālās PLHIV populācijas – aptuveni 68% - ir Subsahāras Āfrikas iedzīvotāji^{5,85,113}, lai gan minētajā reģionā dzīvo vien 10% pasaules kopējās populācijas¹¹⁴. Arī lielākā daļa incidento HIV gadījumu (70%) reģistrēti Subsahāras Āfrikā⁵ (skat. 1.2.1.1. tabulu).

Epidēmija minētajā reģionā tiek dēvēta par ģeneralizētu (t.i., saskaņā ar UNAIDS gadījuma definīciju - HIV gadījumi nav koncentrēti konkrētā paaugstināta inficēšanās riska grupā, par riska populāciju tiek uzskatīti visi seksuāli aktīvie pieaugušie iedzīvotāji un prevalence pieaugušo populācijā pārsniedz 5%). Atsevišķās reģiona valstīs prevalence pārsniedz pat 15%, tādējādi sasniedzot hiperendēmijas^{114,115} sliekšni. Pie šādām valstīm pieskaitāma, piemēram, Svazilenda, kas joprojām ir valsts ar visaugstāko jebkad reģistrēto HIV prevalenci pasaulē (2009. gada beigās prevalences rādītājs pieaugušo iedzīvotāju (15-49 gadu vecumā) vidū bija 25,9% (24,9 – 27,0) (turpmāk tekstā iekavās aiz rādītāja atspoguļots 95% ticamības intervāls))^{5,114,115}.

Infekcija šajā reģionā izplatās lielākoties heteroseksuālos dzimumkontaktos starp diskordantiem partneriem un skar galvenokārt jaunas sievietes^{85,113,114}, kam par iemeslu ir dažādi strukturāli faktori (sociālu, ekonomisku, politisku un vides faktoru

kopums)^{114,116,117}, piemēram, kultūras normas, kas akceptē agrīnu seksuālo attiecību uzsākšanu, poligāmas un starppaaudžu seksuālās attiecības¹¹⁴, kontracepcijas metožu pieejamība tikai precētām sievietēm¹¹⁷ u.c.. Pētījumi liecina, ka atsevišķās reģiona valstīs HIV prevalence sieviešu vidū mēdz būt līdz pat trim reizēm augstāka kā vīriešiem^{113,114,117,118,119}.

Tomēr reģionā ir atzīmējamas arī pozitīvas tendences – visaugstākie incidences rādītāji bija reģistrēti deviņdesmito gadu vidū, kopš tā laika tie arvien samazinās. Kopš 2004.gada tendence samazināties ir arī HIV mirstības rādītājiem^{5,85,113,114}.

1.2.1.1. tabula

HIV inficēšanās gadījumu skaits, īpatsvars un infekcijas prevalence pasaules reģionos*

Reģions	PLHIV skaits (% no globālās PLHIV populācijas), 2009.gada decembris	Jauno HIV inficēšanās gadījumu skaits (% no kopējā gadījumu skaita) 2009.gadā	HIV prevalence pieaugušo (15-49 gadi) populācijā, %
Subsahāras Āfrika	22 500 000 (67,7) [20 900 000-24 200 000]	1 800 000 (70,0) [1 600 000-2 000 000]	5,0 [4,7-5,2]
Dienvidu un Dienvidaustrumu Āzija	4 100 000 (12,3) [3 700 000-4 600 000]	270 000 (10,5) [240 000-320 000]	0,3 [0,3-0,3]
Ziemeļamerika	1 500 000 (4,5) [1 200 000-2 000 000]	70 000 (2,7) [44 000-130 000]	0,5 [0,4-0,7]
Centrālā un Dienvidamerika	1 400 000 (4,2) [1 000 000-1 300 000]	92 000 (3,6) [70 000-120 000]	0,5 [0,4-0,6]
Austrumeiropa un Centrālā Āzija	1 400 000 (4,2) [1 300 000-1 600 000]	130 000 (5,1) [110 000-160 000]	0,8 [0,7-0,9]
Rietumu un Centrālā Eiropa	820 000 (2,5) [720 000-910 000]	31 000 (1,2) [23 000-40 000]	0,2 [0,2-0,2]
Austrumāzija	770 000 (2,3) [560 000-1 000 000]	82 000 (3,2) [48 000-140 000]	0,1 [0,1-0,1]
Vidējie Austrumi un Ziemeļāfrika	460 000 (1,4) [400 000-530 000]	75 000 (2,9) [61 000-92 000]	0,2 [0,2-0,3]
Karību reģions	240 000 (0,7) [220 000-270 000]	17 000 (0,7) [13 000-21 000]	1,0 [0,9-1,1]
Okeānija	57 000 (0,2) [50 000-64 000]	4 500 (0,2) [3 400-6 000]	0,3 [0,2-0,3]
Kopumā pasaulē	33 300 000 (100) [31 400 000-35 300 000]	2 600 000 (100) [2 300 000-2 800 000]	0,8 [0,7-0,8]

* Datu avots: UNAIDS, 2010⁵, kvadrātiņos zem rādītājiem attēlota UNAIDS aplēšu zemākā un augstākā robeža

Otrs augstākais HIV prevalences rādītājs (aiz Subsahāras Āfrikas) ir Karību reģionā (skat. 1.2.1.1. tabulu). Arī šeit infekcija izplatās galvenokārt heteroseksuālās transmisijas ceļā (un tā nav saistāma tikai ar prostitūciju, bet arī ar dzimumdzīves paradumiem vispārējā populācijā). Lai gan epidemioloģiskās uzraudzības sistēma šajā reģionā ir viena no vājākajām pasaules kontekstā, incidences un mirstības rādītāju aplēses liecina par situācijas stabilizēšanos^{5,85,113,120}.

Austrumu un Dienvidaustrumu Āzijā ir reģioni ar zemu HIV prevalenci. Kopumā vērojama incidences stabilizēšanās kopš 2000.gada, taču mirstības rādītāji turpina pieaugt. Salīdzinājumā ar citiem reģioniem, šeit vērojama izteikta intrareģionāla epidemioloģiskās situācijas heterogenitāte (atšķirības starp valstīm). Kopumā HIV infekcija koncentrēta specifiskās iedzīvotāju grupās – INL, VSV un prostitūcijā nodarbināto personu vidū. HIV transmisiju Āzijā veicina minēto augsta riska sociālo tīklojumu (un līdz ar to attiecīgās riska uzvedības) savstarpēja pārklāšanās. Tāpat jāatzīmē, ka šajā reģionā jau izsenis novērota augsta injicējamo narkotiku lietošanas prevalence, piemēram, Ķīnā aplēsta skaitliski vislielākā INL populācija pasaulē^{5,85,113,121} (aptuveni 2,4 milj.)¹²².

Centrālā un Dienvidamerika ir reģioni, kurus raksturo HIV epidemioloģisko rādītāju (incidences, prevalences, mirstības) stabilitāte. Reģionā vērojama koncentrēta epidēmija¹¹⁵ VSV (HIV prevalence valstīs variē no 7,9% (4,8-10,9) līdz 25,6% (24,8-26,5)¹²³) un transpersonu vidū, taču jāatzīmē, ka pēdējos gados vērojams heteroseksuāli iegūtu (t.sk. ar seksa pakalpojumu sniegšanu nesaistītu) HIV gadījumu pieaugums^{5,113,120}.

Vidējo Austrumu un Ziemeļāfrikas reģiona HIV epidemioloģiskās situācijas analīzi ierobežo kvalitatīvu epidemioloģiskās uzraudzības datu un informācijas trūkums. UNAIDS aplēses liecina, ka HIV prevalence reģionā ir zema (0,2%, skat. 1.2.1.1. tabulu), taču ir vērojams incidences pieaugums. Savukārt ar HIV saistīto nāves gadījumu skaits, salīdzinot ar 2001.gadu, 2009.gadā ir teju trīskāršojies. Epidēmija šajā reģionā ir koncentrēta augsta riska grupās – prostitūcijā nodarbināto personu, narkotiku injicētāju un VSV vidū^{5,85,113,114}. Jāatzīmē, ka šajā reģionā raksturīga īpaši augsta VSV stigmatizācija un diskriminācija – lielākajā daļā valstu homoseksuālas attiecības ir krimināli sodāmas¹¹³. Vidējo Austrumu un Ziemeļāfrikas reģions ir vienīgais pasaulē, kur UNAIDS un PVO īpaši atzīmē HIV inficēšanās gadījumus, kas iegūti medicīnisko manipulāciju rezultātā. Piemēram, Ēģiptē no visiem 2007.gadā reģistrētajiem AIDS

gadījumiem 6,2% bija iegūti asins pārļiešanas ceļā un 12,0% reģistrēti nieru mazspējas pacientiem (asins transmisija dialīzes laikā)^{113,124}.

Arī Okeānijas reģionā epidemioloģiskās uzraudzības sistēma ir vāja (piemēram, Papua-Jaungvinejā teju 70% gadījumu, kas reģistrēti laikā no 1987.-2006.gadam, transmisijas ceļš nav bijis zināms). Tomēr, saskaņā ar UNAIDS aplēsēm, reģions pieskaitāms pie zemas HIV prevalences teritorijām ar tendenci incidences rādītājiem samazināties. Izņēmums ir Papua-Jaungvineja, kurā epidēmija tiek uzskatīta par arvien pieaugošu un ģeneralizētu vispārējā populācijā^{5,113,114}. Ir aprēķināts, ka 70% no HIV inficēto personu populācijas reģionā dzīvo tieši Papua-Jaungvinejā¹¹⁴. Minētajā valstī infekcija izplatās galvenokārt heteroseksuālos dzimumkontaktos, no kuriem liela daļa saistāma ar seksuālo pakalpojumu sniegšanu. Pārējā reģiona teritorijā galvenais transmisijas ceļš ir homoseksuāli dzimumkontakti^{5,113,114}.

Austrumeiropa un Centrālā Āzija ir reģions ar vislielāko HIV prevalences un nāves gadījumu skaita pieaugumu laikā no 2001.-2009.gadam. Visaugstākie prevalences rādītāji (virs 1% pieaugušo populācijā) novērojami Krievijā un Ukrainā^{5,85,113}, kurās tiek reģistrēti 90% visu jauno HIV gadījumu reģionā^{5,114}. Ir aprēķināts, ka vidēji Krievijā katru dienu tiek reģistrēti 150 jauni HIV gadījumi¹²⁵. Epidēmija šajā reģionā ir koncentrēta narkotiku injicētāju un PNP vidū, un transmisiju veicina šo grupu savstarpējā pārklāšanās^{114,125}. Piemēram, Krievijā veiktie pētījumi INL un PNP vidū liecina, ka 15-50% sieviešu, kuras ir narkotiku injicētājas, nodarbojas arī ar prostitūciju, un aptuveni trešdaļa prostitūcijā nodarbinātu sieviešu ir arī injicējamo narkotiku lietotājas^{126,127}.

Ziemeļamerika, Rietumu un Centrālā Eiropa, t.s. attīstītās valstis (kur, saskaņā ar UNAIDS, tiek iekļauta arī Latvija), ir reģioni ar kopumā stabiliem HIV epidēmijas rādītājiem, t.sk. ar incidences un mirstības samazināšanos. Reģionā infekcija ir koncentrēta paaugstināta riska grupās – galvenokārt VSV, kā arī INL vidū. Taču ir novērojama tendence narkotiku injicēšanas ceļā iegūtajiem gadījumiem samazināties, un pieaugt heteroseksuālos dzimumkontaktos inficēto personu īpatsvaram. Kā liecina statistikas dati, minētie heteroseksuālās pārneses gadījumi bieži ir konstatēti etnisko minoritāšu pārstāvjiem un imigrantiem no augstas HIV prevalences valstīm^{5,85,113,114}.

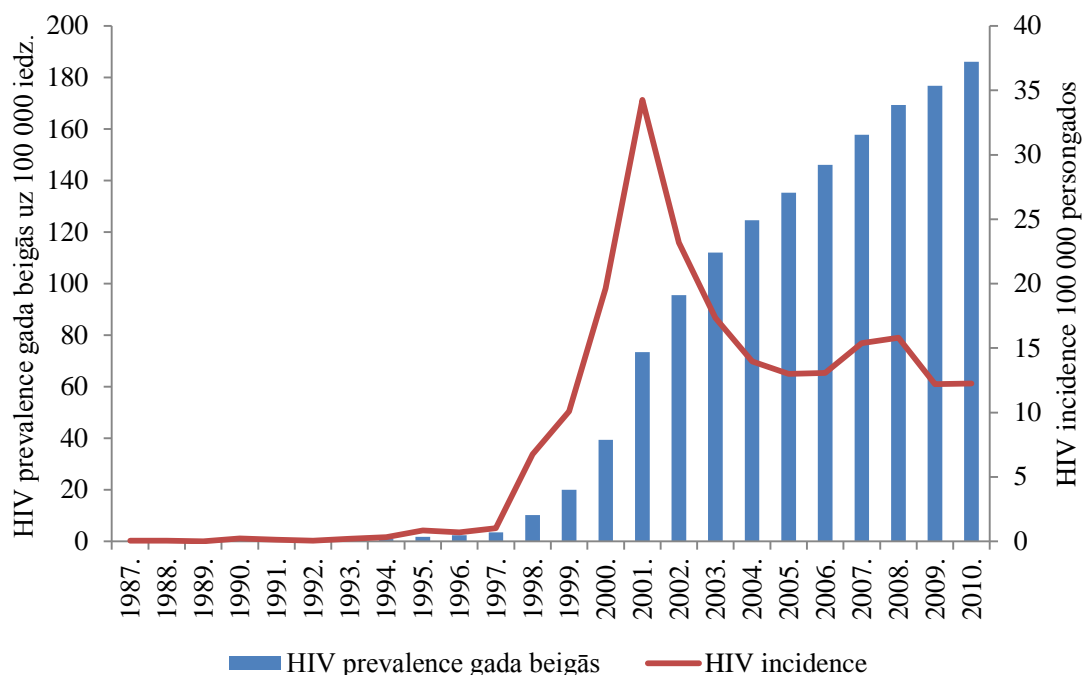
1.2.2. HIV epidēmija Latvijā

Ir secināts, ka HIV epidēmija ir heterogēna ne vien pasaules reģionu kontekstā, bet arī katras valsts iekšienē^{5,85}. Tas attiecināms arī uz HIV epidemioloģisko situāciju Latvijā.

Saskaņā ar LIC (kopš 2012.gada 1.aprīļa – Slimību profilakses un kontroles centrs¹²⁸) datiem, pirmais HIV infekcijas gadījums Latvijā tika reģistrēts 1987.gadā, pirmais AIDS gadījums – 1990. un pirmais ar HIV/AIDS saistītais nāves gadījums – 1991.gadā. Līdz 2010.gada beigām Latvijā kopumā reģistrēti 4888 HIV inficēšanās gadījumi, kas, ņemot vērā, ka 738 personas ir mirušas, un 2010.gada beigās iedzīvotāju skaits bija 2 229 641¹²⁹, veido 186,1 gadījumus uz 100 000 iedzīvotājiem (skat. 1.2.2.1. attēlu).

Lai gan pēdējo 5-7 gadu laikā vērojama jauno, ik gadus reģistrēto HIV gadījumu skaita stabilizēšanās (lielākais gadījumu skaits reģistrēts 2001.gadā - 807 gadījumi (34,1 gadījumi 100 000 persongados)), Latvija joprojām pieskaitāma ES valstīm ar augstiem incidences rādītājiem – 2010.gadā ar 12,2 gadījumiem 100 000 pg (n=274) (skat. 1.1.3.1. attēlu) rādītājs valstī divas reizes pārsniedza vidējo līmeni ES (5,7 / 100 000 pg)⁶. Reģistrēto gadījumu skaita samazināšanās varētu būt skaidrojama ar veiksmīgu profilakses un aprūpes pasākumu īstenošanu, taču jāņem vērā, ka valstī ik gadus samazinās arī veikto izmeklējumu skaits HIV infekcijas diagnosticēšanai¹³⁰.

Lielākā daļa PLHIV populācijas Latvijā ir vīrieši, taču ik gadus reģistrēto jauno gadījumu vidū arvien pieaug sieviešu īpatsvars. Piemēram, 2000.gadā no visiem incidentajiem HIV gadījumiem 24,0% bija sieviešu vidū, taču 2010.gadā – jau 38,0%. HIV infekcija visbiežāk tiek diagnosticēta gados jauniem cilvēkiem (20-24 gadu vecumā). Arī teritoriāli HIV epidēmija Latvijā ir atšķirīga. Lielākā daļa gadījumu tiek reģistrēti valsts centrālajā daļā – Rīgas reģionā (63,5% no incidentajiem HIV gadījumiem 2010.gadā). Vismazāk skarts ir Vidzemes reģions, kur 2010.gadā reģistrēti vien 7 gadījumi¹³¹.



1.2.2.1. att. HIV prevalence un incidences Latvijā laikā no 1987.-2010.gadam

* Attēlā izmantoto datu avots: LIC¹³¹

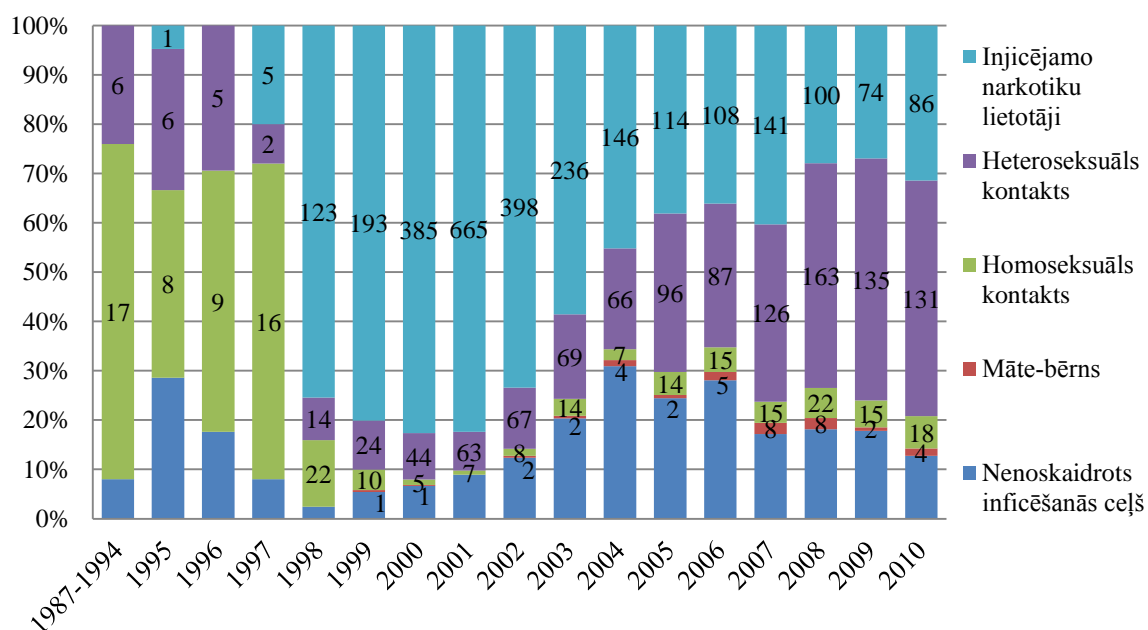
Satraucoša ir situācija saistībā ar AIDS. Laikā no 1990.-2010.gadam AIDS konstatēts 953 personām. 2010.gadā reģistrēti 124 jauni AIDS gadījumi, kas veido 5,5 gadījumus 100 000 pg. Šis rādītājs ir visaugstākais ES, kur AIDS incidence vidēji ir 0,9 / 100 000 pg⁶.

HIV mirstības rādītājs Latvijā ir trešais augstākais ES (augstāki rādītāji ir Portugālē un Igaunijā) – standartizētā mirstība (saskaņā ar Eiropas standartu) 2009.gadā bija 2,9 / 100 000 iedz. (salīdzinot ar ES vidējo rādītāju – 0,9 / 100 000 iedz.)⁷.

HIV ir sestais biežākais nāves pamata cēlonis Latvijā gados jaunu iedzīvotāju (15-39 gadu vecumā) vidū un 2009.gadā veido 3,6% (n=42/1163) no visiem nāves gadījumiem (vadošie nāves cēloņi šajā vecuma grupā ir t.s. ārējie cēloņi un asinsrites sistēmas saslimšanas)⁷.

Pirmie valstī reģistrētie inficēšanās gadījumi bija VSV vidū, savukārt deviņdesmito gadu beigās sākās strauja infekcijas izplatība INL populācijā. Lai gan vēl joprojām viens no galvenajiem HIV transmisijas veidiem ir kopīga injicēšanas piederumu lietošana narkotisko vielu ievadīšanai (2010.gadā no 274 reģistrētajiem jaunajiem HIV gadījumiem 31,4% (n=86) iegūti minētās pārneses ceļā), tomēr pēdējo gadu laikā (kopš 2008.gada) īpaši aktualizējusies infekcijas heteroseksuālā transmisija – šis pārneses ceļā 2010.gadā iegūti jau 47,8% (n=131) no visiem jaunajiem HIV

gadījumiem. Pēdējo 10 gadu laikā tendence pieaugt ir arī homoseksuālos dzimumkontakto iegūto gadījumu īpatsvaram – 2001.gadā tikai 0,9% no reģistrētajiem gadījumiem bija VSV vidū, savukārt 2010.gadā – jau 6,6%. Līdz 2010.gada beigām valstī identificēti arī 39 vertikālās transmisijas gadījumi (skat. 1.2.2.3. att.). Taču, ņemot vērā, ka, paaugstinoties heteroseksuālajai transmisijai, pieaug sieviešu īpatsvars PLHIV vidū¹³¹, provizoriski nākotnē iespējams vertikāli iegūto gadījumu skaita pieaugums.



1.2.2.3. att. Ikgadējo reģistrēto HIV gadījumu skaits un īpatsvars transmisijas grupās Latvijā (1994.-2010.gads)

* Attēlā izmantoto datu avots: LIC¹³¹

Novērojumi liecina, ka heteroseksuāli inficējušās personas galvenokārt ir narkotiku injicētāju seksa partneri, un tas liecina, ka HIV infekcija ar minēto t.s. pārejas personu starpniecību tiek pārnesta uz vispārējo sabiedrību. Taču HIV epidēmija Latvijā joprojām vērtējama kā koncentrēta¹¹⁵, jo prevalence vispārējā populācijā ir zema, bet paaugstināta inficēšanās riska grupās tā pārsniedz 5%. Piemēram, kā liecina otrās paaudzes epidemioloģiskās uzraudzības pētījumu rezultāti, INL vidū tā ir 22,6%¹³², PNP - 22,2% un VSV – 7,8%¹³¹.

1.3. HIV infekcijas iznākumu rādītāju tendences laikā

Neraugoties uz HIV epidemioloģiskās situācijas izteiktajām teritoriālajām atšķirībām, kas literatūrā tiek skaidrotas ar starpvalstu sociāli ekonomiskās situācijas un veselības aprūpes sistēmu dažādību²⁰, ANO, kā arī ES atbildīgo iestāžu aplēses liecina,

ka pasaulē kopumā paralēli HIV incidences samazināšanās tendencēm ir vērojama arī AIDS incidences un PLHIV mirstības samazināšanās. Tā, piemēram, Eiropas Savienības valstīs kopumā AIDS incidence laikā no 2001.-2010.gadam ir samazinājusies teju divas reizes - attiecīgi no 2,1 līdz 0,9 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem⁶. Līdzīgi ir vērojama arī mirstības samazināšanās no 2001.-2009.gadam ES – no 1,3 līdz 0,9 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem⁷. Līdzīgi secinājumi izriet arī no epidemioloģisko pētījumu rezultātiem PLHIV populācijās. Piemēram, jaunākie D:A:D kohortas pētījuma, kas apvieno 212 ambulatorās veselības aprūpes iestādes 21 valstī (Eiropā (t.sk. Latvijā), ASV un Austrālijā), rezultāti liecina, ka mirstība PLHIV populācijā kopš 1999./2000.gada ir pazeminājusies no 16,9 (14,9-19,1) līdz 9,6 (8,24-11,0) uz 1000 personādiem 2007./2008.gadā⁸. *Lohse et al.* publikācijā par Dānijas PLHIV kohortu minēts, ka mirstības rādītāji tajā samazinājušies no 124 (112-137) 1995.-1996.gadā līdz 25,4 (22,8-28,2) 2000.-2005.gadā (rādītājs izteikts uz 1000 pg)¹⁰. Aplūkojot mirstību apvienotā 14 Eiropas, ASV un Kanādas kohortu pētījumā, arī tika secināts, ka tā gadu laikā samazinās – no 16,2 / 1000 pg (14,9-17,8) laikā no 1996.-1999.gadam līdz 10,0 / 1000 pg (9,3-10,8) laikā no 2003.-2005.gadam. Autori bija noskaidrojuši, ka arvien samazinās arī potenciāli zaudēto mūža gadu rādītājs, tādējādi liecinot arī par darbaspēka un materiālo zaudējumu mazināšanos attiecībā uz valsts ekonomiku (attiecīgi minētajos laika periodos rādītājs bija 365,9 un 189,4 gadi 1000 personādos)²⁵.

Pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados publicētie pētījumi uzrāda samērā zemu izdzīvotības rādītājus. Piemēram, *Friedland et al.* (ASV) pētījumā AIDS pacientiem viena gada izdzīvotība bija 39% un divu gadu – vien 8%¹³³. *Rothenberg et al.* pētījumā, kas arī veikts ASV, vairāk kā gadu pēc AIDS diagnosticēšanas nodzīvoja aptuveni puse respondentu (48,8%; SE 0,7) un vairāk kā piecus gadus – 15,2% (SE 1,8)¹³⁴. Savukārt jaunāko pētījumu dati liecina par ievērojamiem uzlabojumiem izdzīvotības rādītājos - *Braga et al.* publicētajā pētījumā par Brazīlijas PLHIV kohortu viena gada izdzīvotības rādītājs bija 98,3%, piecu gadu – 93,5% un 15 gadu – 75,4%¹⁷. *Fang et al.* (Taivāna) pētījumā piecu gadu izdzīvotības rādītājs HIV inficētajām personām bija 89%, savukārt AIDS pacientiem viena gada izdzīvotība bija 66% un piecu gadu – 58%²².

Izmaiņas laikā vērojamas arī saistībā ar cēloņspecifisko mirstību – lai gan ar AIDS saistītās saslimšanas joprojām ir viens no vadošajiem PLHIV nāves cēloņiem, to relatīvais nozīmīgums ik gadus samazinās, savukārt arvien pieaug nāves gadījumu

īpatsvars no citiem, ar HIV nesaistītiem nāves cēloņiem^{8,10,20}. Tā, piemēram, augstāk minētajā D:A:D pētījumā mirstība ar AIDS pēdējā desmitgadē samazinājusies trīs reizes - no 5,6 (4,4-6,8) 1999./2000.gadā līdz 1,8 (1,2-2,3) uz 1000 pg 2007./2008.gadā⁸. *Lohse et al.* pētījumā šie rādītāji bija attiecīgi 71,2 (62,6-81,0) 1995.-1996.gadā un 7,0 (5,8-8,6) uz 1000 pg 2000.-2005.gadā¹⁰.

Mirstības proporciju rādītājs ar HIV saistītiem nāves cēloņiem minētajā pētījumā Dānijā bija 76% 1995.-1996.gadā, savukārt no 2000.-2005.gadam šis rādītājs bija samazinājies līdz 43%¹⁰. D:A:D pētījumā mirstības ar AIDS proporciju rādītājs bija 29,9%, savukārt otrs biežākais nāves cēlonis bija aknu bojājumi (t.sk. hronisks vīrushepatīts) (13,7% no visiem nāves gadījumiem), kam cieši sekoja sirds-asinsvadu saslimšanas (11,6%), ar AIDS nesaistītas onkoloģiskās saslimšanas (11,5%) un t.s. ārējie cēloņi (8,7%) (t.sk. pašnāvības – 3,9%, narkotisko vielu pārdozēšana – 2,5%, traumas – 1,5%)⁸. Tādējādi literatūrā ir atrodams secinājums, ka mirstības cēloņiem PLHIV populācijā ir tendence arvien vairāk līdzināties tiem cēloņiem, kas ir mirstības pamatā vispārējā populācijā attiecīgajā iedzīvotāju vecuma grupā⁹. Jāatzīmē, ka D:A:D kohortas pētījumā netiek izmantota SSK-10¹³⁵ nāves cēloņu klasifikācija, kā tas darīts lielākajā daļā citu pētījumu, bet gan speciāli konkrētajam pētījumam izstrādāta klasifikācija. Pētījuma autori uzsver, ka, pieaugot ar HIV nesaistīto nāves cēloņu svarīgumam, tiem nepieciešams veltīt speciālu, pastiprinātu uzmanību, lai savlaicīgi atklātu jaunākās tendences un veiktu nepieciešamās izmaiņas aprūpes rekomendācijās. Taču šādai detalizētai nāves cēloņu izpētei PLHIV vidū plaši izmantotā SSK-10 klasifikācija nav piemērota saistībā ar to, ka, piemēram, vairākas AIDS indikatorslimības SSK sistēmā nav konkrēti un specifiski atspoguļotas, tāpat, piemēram, centrālās nervu sistēmas slimībām HIV pacientiem ir atšķirīga etioloģija, kas, kodējot saskaņā ar SSK, nav identificējama u.tml.⁸.

Minētās tendences literatūrā pārliecinoši tiek saistītas ar ievērojamajiem sasniegumiem HIV aprūpes un ārstēšanas jomā pēdējo 10-15 gadu laikā^{8,9,10,18,23,25,29,31,55,114,136}. Vēsturiski par vienu no nozīmīgākajiem notikumiem HIV nozarē tiek uzskatīta infekcijas diagnostikas metožu izstrāde un nodrošināšana asins pārlišanas centros, jo tas radīja iespēju ievērojami ierobežot infekcijas pārnesi medicīnisku manipulāciju rezultātā. HIV AV noteikšanas metodes tika licencētas jau 1985.gadā, un jau tolaik tās bija efektīvas, salīdzinoši vienkāršas, lētas un ātras^{4,86,98}. Savukārt efektīvas pretvīrusu terapijas meklējumi bija ilgstošāki - 1986.gadā norisinājās pirmais eksperimentālais pētījums AIDS pacientu vidū, kurā tika pierādīta AZT

(*azidothymidine / zidovudine*) pozitīvā ietekme uz infekcijas norisi – PLHIV tika novērota oportūnistisko infekciju simptomu mazināšanās, ķermeņa masas pieaugums u.tml.^{83,88,98,137} (AZT bija izstrādāts jau 1964.gadā kā provizorisks preparāts onkoloģisku saslimšanu ārstēšanai)⁹⁸. Taču divus gadus vēlāk atklājās, ka AZT efekts ir īslaicīgs, tam ir blakusefekti (anēmija, miozīts u.tml.) un tas rada vīrusu rezistenci^{83,138}. Tam sekoja ievērojams skaits citu pētījumu, kā rezultātā tikuši licencēti vairāk kā 20 preparāti HIV ārstēšanai piecās medikamentu grupās pēc preparātu iedarbības veida (vairākas grupas ir attīstības procesā)¹³⁷. Pagrieziena punkts infekcijas ārstēšanā ir 1996.gada jūlijs, kad pirmo reizi Starptautiskajā AIDS konferencē Vankūverā tika paziņots^{85,139} un pēcāk ieviests t.s. HAART - augsti aktīvas antiretrovirālās terapijas (*highly active antiretroviral therapy*) standarts, t.i. trīs vai vairāku medikamentu no divām vai vairāk medikamentu grupām kombinācija^{85,86,88,98,137,140}. Līdz šim nav atrasta terapija, kas spētu pilnībā atbrīvot cilvēka organismu no HIV vīrusa. Taču HAART sniedz iespēju ievērojami palēnināt infekcijas progresēšanu, paaugstināt imunitāti un pazemināt vīrusu slodzi organismā, tādējādi pagarinot PLHIV paredzamo mūža ilgumu un paaugstinot dzīves kvalitāti^{98,140}. Līdz ar to mūsdienās HIV infekcija vairs netiek uzskatīta par neatgriezeniski fatālu saslimšanu, bet gan par hronisku, kontrolējamu procesu^{25,54,100,114,140}.

Piemēram, *Poundstone et al.* ASV veiktajā pētījumā tika noskaidrots, ka, neatkarīgi no HIV inficēto personu sociāli demogrāfiskajiem, veselības uzvedības vai veselības stāvokli raksturojošiem faktoriem, risks attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* personām bija ievērojami zemāks t.s. pēc-HAART periodā (kopš 1996.gada), salīdzinot ar laiku pirms tam (HR=0,75; 0,59-0,94)^{18,138}. Arī citā apjomīgā longitudinālā pētījumā tika atrastas līdzīgas sakarības - *Babiker et al.* publicētajā pētījumā, kurā tika iekļautas 15 Eiropas, Ziemeļamerikas valstu un Austrālijas PLHIV kohortas (*CASCADE* kohorta), noskaidrots, ka *exitus letalis* risks periodā pēc HAART ieviešanas ir ievērojami zemāks (HR=0,35; 0,28-0,43)¹³⁶. Tā paša pētījuma vēlāka publikācija norāda, ka AIDS draudu attiecība, salīdzinot 2001.gadu ar pirms-HAART periodu, bija 0,13 (0,09-0,21) un nāves draudu attiecība – 0,09 (0,06-0,14)³¹. Līdzīga atrade ir arī *Pérez-Hoyos et al.* pētījumā, kas veikts Spānijā – 1999.gadā risks attiecībā uz AIDS stadijas vai nāves iestāšanos bija divas reizes mazāks salīdzinājumā ar pirms-HAART posmu (HR=0,45 (0,24-0,84)). Arī attiecībā uz nāves iestāšanos bija vērojams samazinājums, taču tas nebija statistiski ticams⁵⁵. *Kee et al.* pētījumā personām, kurām infekcija diagnosticēta pirms- HAART perioda, *exitus letalis* risks bija piecas reizes

augstāks salīdzinājumā ar personām, kurām infekcija identificēta laikā no 2003.-2007.gadam (HR=5,10; 4,11-6,33)⁶².

Neskatoties uz to, ka PLHIV mūža ilgums arvien tuvinās rādītājam vispārējā populācijā, samazinoties inficēto personu mirstībai, tā tomēr saglabājas augstāka nekā vispārējā populācijā^{8,9,11}. Tā, piemēram, kohortas pētījumā Dānijā, kurā statistiskajā analīzē katrai PLHIV tika piemeklēti 99 pēc dzimuma, vecuma un citiem demogrāfiskajiem rādītājiem identiski vispārējās populācijas pārstāvji, noskaidrojās, ka PLHIV vidū mirstība bija 43 uz 1000 pg (40-45), savukārt vispārējā populācijā desmit reīzu zemāka - 4,7 uz 1000 pg (4,6-4,8)¹⁰. Tāpat *Lewden et al.* publicētie daudzcentru pētījuma rezultāti liecina, ka mirstība HIV inficēto personu, kuras saņem HAART, vidū joprojām ievērojami pārsniedz rādītājus vispārējā populācijā – SMR=4,2 (3,5-5,2). Taču tas galvenokārt izskaidrojams ar INL īpatsvaru PLHIV populācijā. Atsevišķi aplūkojot personas, kuras infekciju bija ieguvušas seksuālā ceļā un kurām terapijas laikā CD4 šūnu skaits ilgstoši saglabājās virs 500 šūnām mm³, mirstības līmenis bija tuvs rādītājam vispārējā populācijā – SMR=0,9 (0,7-1,3) vīriešiem un 1,1 (0,7-1,7) sievietēm¹¹.

Literatūrā šīs rādītāju atšķirības HIV inficēto personu un vispārējā populācijā tiek skaidrotas ar dažādu sociāli ekonomisku, veselības uzvedības faktoru, kā arī blakus saslimšanu atšķirīgo izplatību PLHIV un vispārējā populācijā^{9,10,11,141,142}. Piemēram, pētījumi liecina, ka PLHIV vidū plašāk kā vispārējā populācijā izplatīta alkohola lietošana. Tā *Galvan et al.* publicētajā pētījumā noskaidrots, ka PLHIV populācijā alkohola lietošanas izplatība pat vairāk kā divas reizes pārsniedz rādītājus vispārējā sabiedrībā – problemātiskas alkohola lietošanas prevalence bija 8% (definēta kā piecu un vairāk dzērienu vienību lietošana četru vai vairāk dienu laikā pēdējā mēneša periodā), kamēr vispārējā sabiedrībā šis rādītājs bija 4,5%¹⁴³. Tāpat arī smēķēšanas prevalence PLHIV vidū lēšama augstāka^{9,142,144}. Piemēram, *Mamary et al.* (ASV) pētījumā HIV inficēto vidū smēķēšanas prevalence bija 54%, kamēr vispārējā populācijā šis rādītājs nepārsniedza 18%¹⁴⁴. *Bénard et al.* (Francija) publicētajā pētījumā tika iegūts līdzīgs smēķēšanas prevalences rādītājs PLHIV vidū – 50,6% (48,4-52,8), kas bija augstāks nekā vispārējā populācijā – 34%¹⁴². PLHIV populācijai paredzētu smēķēšanas profilakses un atmešanas programmu ieviešana tiek uzskatīta par šībrīža sabiedrības veselības aktualitāti saistībā ar to, ka arvien lielāku lomu HIV inficēto personu mirstībā, kā minēts iepriekš, iegūst ar AIDS nesaistīti nāves cēloņi,

tostarp ar AIDS nesaistītas onkoloģiskās, kā arī asinsrites sistēmas saslimšanas, kuru etioloģijā, kā zināms, smēķēšana ir viena no noteicošajām determinantēm^{11,141}.

Literatūrā tiek uzsvērts, ka PLHIV vidū ievērojami augstāka nekā sabiedrībā kopumā ir arī citu infekciju prevalence, piemēram, vīrushepatīta C, kas ir nozīmīgs dzīves kvalitāti un paredzamo mūža ilgumu ietekmējošs faktors. Detalizētāk šis jautājums izklāstīts sadaļā 1.6.4..

Turpmākajās nodaļās tiks aplūkoti dažādu sociāli demogrāfisku, veselības uzvedības, kā arī veselības stāvokli un aprūpi raksturojošu faktoru saistība ar HIV infekcijas iznākumiem. Kopumā secināms, ka, lai gan HIV tiek atzīta par vienu no visvairāk pētītajām saslimšanām cilvēces vēsturē¹⁵, daudzi ar to saistītie jautājumi joprojām nav viennozīmīgi. Tostarp literatūrā atrodami visai pretrunīgi pētījumu rezultāti arī par HIV iznākumu rādītājiem un ar tiem saistītajiem faktoriem.

Tāpat jāatzīmē, ka akadēmiskajā literatūrā attiecībā uz pētītajiem jautājumiem vērojama t.s. publicēšanas novirze (*publication bias*)¹⁴⁵, proti, liela daļa publicēto pētījumu ir veikti ASV vai Āfrikas valstīs. Sevišķi maz ir publikāciju par Austrumeiropas un bijušās Padomju Savienības valstīm. Eksperti to skaidro ar nepietiekamu finansiālo, tehnisko un akadēmisko kapacitāti šajās valstīs¹²².

1.4. HIV infekcijas iznākumu asociētie demogrāfiskie un sociālie faktori

1.4.1. Personā dzimuma saistība ar HIV infekcijas iznākumiem

Vēsturiski gan pasaulē kopumā, gan Latvijas kontekstā HIV infekcija bija plaši izplatīta vīriešu vidū saistībā ar epidēmijas dominējošo izplatību VSV populācijā, kā arī transmisiju narkotiku injicēšanas ceļā - narkotiku lietošana, t.sk. injicēšana, ir raksturīgāka vīriešiem^{146,147,148,149}. Tā, piemēram, *Hay et al.* veiktā pētījuma aplēses liecina, ka Apvienotajā Karalistē 2005./2006.gadā problemātiskās narkotiku lietošanas (pētījumā definēta kā opiātu un / vai kreka lietošana) prevalence 15-64 gadus vecu iedzīvotāju vidū vīriešiem bija trīs reizes augstāka nekā sievietēm (attiecīgi 15,32 / 1000 iedz. (14,86-15,87) un 4,64 / 1000 iedz. (4,61-4,99))¹⁵⁰. Latvijā 2011.gadā publicētā pētījuma rezultāti liecina, ka nelegālās narkotiskās un psihotropās vielas pēdējā gada laikā lietojuši 6,2% vīriešu un uz pusi mazāk – 2,7% sieviešu¹⁵¹.

Taču, kā liecina UNAIDS aplēses, šobrīd daudzās pasaules valstīs (Subsahāras Āfrikas, Karību reģiona, Centrālās un Dienvidamerikas valstīs u.c.) vadošo lomu ieņem heteroseksuālā transmisija, un līdztekus tam arvien pieaug inficētu sieviešu īpatsvars^{17,33} (2009.gadā 52% no globālās PLHIV populācijas ir sievietes⁵). Tas saistāms ar sieviešu

kā epidēmijas pārnese grupas lomā - t.i., sievietes infekciju seksuālā ceļā iegūst no populācijas grupām ar augstiem HIV prevalences rādītājiem – no dzimumpartneriem, kuri ir VSV vai INL un / vai sniedzot seksa pakalpojumus par samaksu. Tālāk sievietes seksuālā ceļā infekciju pārnes uz vispārējo populāciju (šādi paaugstināti pārnese grupas inficēšanās rādītāji pēdējo desmit gadu laikā vērojami arī Latvijā^{152,153}). Akadēmiskajā literatūrā plaši tiek pausts uzskats, ka heteroseksuālā dzimumkontaktā sievietei iegūt infekciju risks ir ievērojami augstāks nekā vīrietim. Tas, pirmkārt, ir saistīts ar sievietes dzimumorgānu anatomiskajām (gļotādas laukums, cervikālā kanāla un dzemdes kakla maksts daļas epitēlija histoloģiskās īpatnības u.c.) un fizioloģiskajām īpatnībām dzimumakta laikā (mikrotraumu gūšanas risks, gļotādas ekspozīcijas ar vīrieša bioloģiskajiem šķidrums ilgums u.c.)^{16,33,85,98,154,155,156,157,158}. Tāpat ir identificēti dažādi sociāli faktori, kas paaugstina inficēšanās risku sievietēm, piemēram, sievietes ierobežotās iespējas ierosināt vai ietekmēt drošas seksuālās uzvedības praktizēšanu un dzimumakta biežumu, vardarbība ģimenē pret sievieti un vīrieša kontrolējoša uzvedība attiecībās u.tml.^{16,33,114,157,159,160,161,162,163}. Jāuzsver, ka minētie sociālie riska faktori nav raksturīgi tikai attīstības valstīm, tie novēroti arī attīstītajās valstīs. Tā, piemēram, Dienvidāfrikā no 2002.-2006.gadam veiktā prospektīvā kohortas pētījumā gados jaunu sieviešu vidū, kuras cietušas no partnera vardarbības (fiziskas un / vai seksuālas), tika diagnosticēts lielāks skaits jaunu HIV inficēšanās gadījumu salīdzinājumā ar sievietēm, kuras nebija piedzīvojušas vardarbību (IB attiecīgi 9,6 un 5,2 / 100 pg; IRR=1,51; 1,04-2,21), sievietēm, kuras piedzīvojušas partnera kontrolējošu uzvedību incidences rādītāji arī bija augstāki (IB 8,5 vs. 5,5 / 100 pg; IRR=1,51; 1,05-2,17)¹⁶¹. Arī ASV veiktie pētījumi atklāj, ka vardarbība ģimenē pret sievieti (t.sk. ģimenēs, kurās viens vai abi partneri ir HIV inficēti, un ģimenēs, kuras nav etnisko minoritāšu pārstāvji), nav rets fenomēns^{157,162,164,165,166}. Tā, piemēram, Wyatt *et al.* ASV veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka neatkarīgi no etniskās piederības un citiem sociāli demogrāfiskiem un uzvedības faktoriem, sievietēm, kuras cietušas no vardarbības (seksuālas, fiziskas un / vai emocionālas), ir augstākas izredzes būt HIV inficētām (OR=1,69; 1,16-2,46)¹⁶⁶. Citā ASV veiktā pētījumā (Hahn *et al.*) tika pierādīts, ka sievietes, kurām ir bijis kontrolējošs partneris, ievērojami biežāk cietušas no uzspiestām seksuālām attiecībām (OR=4,06; 1,45-11,35), kā arī biežāk praktizējušas paaugstināta inficēšanās riska seksuālo uzvedību (bijis vairāk kā viens seksa partneris pēdējā pusgada laikā – OR=4,85; 1,71-13,67; bijušas dzimumattiecības ar augsta riska partneriem (INL, gadījuma seksa partneri) – OR=3,53; 1,56-7,98)¹⁶⁵.

Tomēr pēdējos gados veiktās pētījumu metaanalīzes liecina, ka, nosakot dzimumu atšķirības heteroseksuālās transmisijas riska kontekstā, jāņem vērā dažādi risku ietekmējoši faktori, piemēram, partneru vecums, citu STI klātbūtne organismā, vai vīrietim veikta cirkumcīzija, inficētā partnera vīrusu slodzes rādītājs un infekcijas stadija u.tml. Pētījumos, ņemot vērā šos faktorus, ir identificējami pierādījumi dzimumu līdzvērtībai attiecībā uz HIV heteroseksuālas pārneses risku^{154,167,168}.

Līdzīgi kā ir vērojamas dzimumu atšķirības HIV inficēšanās riska kontekstā, tās ir identificētas arī saistībā ar HIV infekcijas norisi un iznākumiem. Literatūrā (sevišķi HIV pandēmijas sākumā publicētajā) atrodami pierādījumi, ka sievietēm risks attiecībā uz *exitus letalis* ir ievērojami augstāks kā vīriešiem^{16,17,18,133,169,170} un ka sievietēm infekcija progresē ievērojami straujāk^{16,18,19,133}. Tā, piemēram, *Friedland et al.* 1991.gadā publicētajā pētījumā ASV AIDS pacientu vidū *exitus letalis* draudu attiecība bija divreiz zemāka vīriešiem salīdzinājumā ar sievietēm (HR=0,59; 0,40-0,85)¹³³. *Lemp et al.* (ASV) pētījumā sievietēm ar AIDS mediānā izdzīvotība bija 11,1 mēneši (viena gada izdzīvotība – 47,7%), savukārt vīriešiem – 14,6 mēneši (viena gada izdzīvotība – 56,1%)¹⁶⁹. *Poundstone et al.* (ASV) 2001.gadā publicētajā pētījumā sievietēm risks attiecībā uz AIDS stadijas vai nāves iestāšanos salīdzinājumā ar vīriešiem bija 1,34 (1,06-1,69)¹⁸. Arī *Melnick et al.* (ASV) veiktajā pētījumā tika iegūts līdzīgs rezultāts – sievietēm risks attiecībā uz *exitus letalis* bija 1,33 reizes augstāks (1,06-1,67)¹⁷⁰. 2007.gadā publicētajā *Braga et al.* pētījumā (Brazīlija) sievietēm risks nomirt no ar AIDS saistīta nāves cēloņa bija divreiz augstāks nekā vīriešiem (HR=1,86; 1,14-3,03)¹⁷.

McDavid Harrison et al. (ASV) pētījumā, aprēķinot PZMG, tika noskaidrots, ka sievietēm šis rādītājs ir augstāks – vidējais PZMG 2005.gadā bija 22,7 (22,1-23,3) vs. vīriešiem – 19,1 (18,9-19,3)⁹. Citā ASV pētījumā arī tika atrasta līdzīga sakarība – 2003.-2004.gada periodā vPZMG sievietēm bija 22,9 un vīriešiem – 20,3¹⁷¹.

Literatūrā šie novērojumi tiek skaidroti ar ierobežotu antiretrovirālās terapijas un aprūpes pieejamību^{18,170,172} un / vai zemāku līdzestību^{173,174} sievietēm, kas, iespējams, saistāms ar dažādiem sociāli ekonomiskiem faktoriem, piemēram, sociālā atbalsta trūkumu (nav bērnu pieskatītāja sievietes ambulatoro apmeklējumu laikā u.tml.)^{17,26,28,33,170,175}. Tā, piemēram, *Stein et al.* (ASV) veiktais pētījums liecina, ka sievietēm biežāk kā vīriešiem ir pārtraukumi HIV aprūpē (OR=1,6; 1,2-2,2), tāpat augstākas izredzes pārtraukt aprūpi ir personām, kuru mājsaimniecībā ir bērns līdz 16 gadu vecumam (OR=1,8; 1,4-2,3)¹⁷⁵. *Godin et al.* (Kanāda) pētījums liecina, ka līdzestīgāki attiecībā uz HAART lietošanu ir vīrieši (vs. sievietes OR=2,81; 1,47-5,34)

un personas, kuras nedzīvo vienas (t.i. kurām ir sociālā atbalsta tīkls) (vs. dzīvo viens OR=1,47; 1,04-2,08)¹⁷³. Arī *Berg et al.* (ASV) pētījums kādreizējo un aktīvo narkotiku lietotāju vidū liecina, ka sievietēm HAART līdzestība ir par 27% zemāka kā vīriešiem (lai gan daudzfaktoru analīzē šī saistība zaudēja statistisko ticamību)¹⁷⁴.

Tāpat literatūrā atrodama informācija par to, ka sievietēm ir skeptiskāks skatījums uz HAART efektivitāti salīdzinājumā ar vīriešiem – *McDonald et al.* (Austrālija) veiktais pētījums liecina, ka šī dzimumu atšķirība ir ievērojama (OR=0,46, p<0,01). Taču jāatzīmē, ka minētā pētījuma atlasē bija augsts vīriešu, kuri HIV infekciju bija ieguvuši homoseksuālu dzimumkontakta ceļā, īpatsvars¹⁹, un tiek uzskatīts, ka VSV ir augstāka riska percepcija, kā dēļ šai populācijai raksturīga HIV testa savlaicīgāka veikšana¹⁶, kā arī HAART lietošana ir akceptēta kā norma populācijas iekšienē¹⁹.

Sieviešu līdzestības trūkums vietumis literatūrā tiek skaidrots arī ar biežākiem HAART blakusefektiem^{28,33,173,176} (biežāk kā vīriešiem novērojamas alergiskas reakcijas, gastrointestinālas komplikācijas^{28,173}, svāra izmaiņas^{28,176} u.c.) un tādējādi nevēlēšanos turpināt lietot medikamentus. Tāpat sievietēm novērots augstāks risks attiecībā uz atsevišķu AIDS indikatorslimību progresēšanu, piemēram, barības vada kandidozi, *herpes simplex* vīrusa infekciju un HIV infekcijas izsīkuma sindromu. HIV inficētām sievietēm ir risks attīstīties cervikālajai intraepiteliālajai neoplāzijai (CIN)^{28,33,176}.

Literatūrā atrodama informācija par to, ka sievietēm ir traucēta pieejamība ne tikai HIV aprūpei, bet arī HIV testa veikšanai. Proti, tiek uzskatīts, ka ir valstis, kurās veselības aprūpes darbinieki HIV infekciju joprojām asociē ar tādām paaugstināta riska grupām kā INL un VSV. Līdz ar to sievietes tiek uzskatītas par zema riska grupu un tiek retāk nosūtītas veikt izmeklējumus HIV klātbūtnes organismā noteikšanai. Līdz ar to infekcija tiek atrasta un aprūpe uzsākta vēl³³.

Kā liecina pētījumi, vēl viens iemesls zemākiem HIV izdzīvotības rādītājiem sievietēm varētu būt arī grūtniecība. 1998.gadā publicētajā literatūras apskatā un metaanalīzē atrodams, ka sievietēm ar grūtniecības anamnēzi izredzes attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanos ir pusotru reizi augstāks nekā sievietēm, kurām grūtniecības nav bijis (OR=1,63; 1,00-2,67) un risks attiecībā uz *exitus letalis* ir teju divreiz augstāks (OR=1,8; 0,99-3,30). Publikācijas autori gan min, ka minētās asociācijas ir vājas, tomēr tās liecina par tendenci grūtniecībai negatīvi ietekmēt HIV norisi¹⁷⁷. Skaidrojums šādai sakarībai varētu būt oportūnistisko infekciju profilaktiskās terapijas pārtraukšana saistībā ar vēlmi izvairīties no medikamentu teratogēnā efekta^{33,177}. Tāpat ir novērota

CD4 šūnu skaita samazināšanās grūtniecības laikā, kas varētu paaugstināt risku iegūt oportūnistiskās infekcijas. Taču publikācijas autori arī min, ka atrastās sakarības starp grūtniecību un HIV infekcijas iznākumiem varētu ietekmēt arī reziduāli jaucējfaktori, kuri aplūkotoajos pētījumos nav ņemti vērā^{28,177}.

Lai gan jautājums par grūtniecības saistību ar HIV infekcijas norisi joprojām tiek uzskatīts par strīdīgu¹⁷⁸, jaunākā literatūra liecina, ka grūtniecība nav saistīta ar CD4 šūnu skaita samazināšanos vai ka šūnu skaitam un grūtniecībai kā tādai nav ietekmes uz HIV infekcijas iznākumiem (vismaz attīstītajās valstīs ar augstu vertikālās transmisijas profilakses pieejamību un pacienšu līdzestību)^{16,28,33,176,178,179}. Ir atrodamas arī publikācijas, kuru rezultāti liecina, ka sievietēm ar grūtniecības anamnēzi infekcija progresē pat lēnāk un izdzīvotības rādītāji ir augstāki^{177,178}. Piemēram, *Van der Paal et al.* publicētajā pētījumā par Ugandas sievietēm risks attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanos respondentēm ar vairāk kā vienas grūtniecības anamnēzi bija zemāks nekā sievietēm bez grūtniecības anamnēzes (HR=0,71; 0,30-1,68). Attiecībā uz nāves iestāšanos šis rādītājs bija 0,51 (0,22-1,18). Jāatzīmē, ka atšķirības tomēr nav vērtējamas kā statistiski nozīmīgas¹⁷⁸. Šāda sakarība starp HIV izdzīvotības rādītājiem un grūtniecību varētu būt saistīta ar savlaicīgāku infekcijas atklāšanu grūtniecēm antenatālā HIV skrīninga dēļ^{21,25,33,177} (bet tad būtu jāizslēdz aprūpes papildus laika (*lead time*) novirzes iespējamība¹⁶), vai arī ar faktu, ka HIV inficētajām sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība, varētu būt labāks vispārējais veselības stāvoklis nekā sievietēm, kurām anamnēzē grūtniecības nav (piemēram, sievietēm bez grūtniecības varētu būt novērojami veselības notikumi vai stāvokļi, kas rada reproduktīvās veselības traucējumus, t.sk. amenoreju, neauglību)^{28,33,177,178}.

Jaunākie pētījumi liecina, ka viens no PLHIV sievietes veselību ietekmējošiem faktoriem var būt arī hormonālo kontracepcijas metožu lietošana^{16,180}. Piemēram, *Stringer et al.* publicētajā randomizētajā eksperimentā, kurā dalībai tika rekrutētas HIV inficētas sievietes Zambijā (kuras nelietoja HAART), tika noskaidrots, ka orālās kontracepcijas metožu lietotājām salīdzinājumā ar sievietēm, kurām bija ievietota intrauterīnā spirāle, bija ievērojami augstākas izredzes attiecībā uz *exitus letalis* vai CD4 šūnu skaita pazemināšanos zem 200 / μ l (HR=1,67; 1,10-2,51)¹⁸⁰. Jāatzīmē, ka citos pētījumos šāda sakarība nav atrasta, piemēram, *Chu et al.* (ASV) publicētais pētījums liecina, ka sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas metodes, ir vērojams lēnāks CD4 šūnu skaita pieaugums pēc HAART uzsākšanas nekā sievietēm, kuras hormonālo kontracepciju nelieto, tomēr šī atšķirība nav vērtējama kā statistiski

nozīmīga (HR=0,77; p=0,23)¹⁸¹. *Polis et al.* Ugandā veiktais pētījums liecina, ka hormonālās kontracepcijas lietotājām ir pat zemāks risks attiecībā uz AIDS vai nāves iestāšanos (HR=0,70; 0,50-0,97)¹⁸². Tomēr pētījumu autori atzīst, ka estrogēna un progesterona ietekme uz cilvēka imunitāti, tāpat to mijiedarbība ar HAART medikamentiem vēl ir pētāma^{16,176,180,181}.

Zemāki izdzīvotības rādītāji PLHIV vidū tiek saistīti arī ar mentālās veselības traucējumiem, un tiek uzskatīts, ka sievietes pakļautas lielākam minēto traucējumu riskam^{16,17,183}. Viens no biežāk sastopamajiem traucējumiem PLHIV vidū ir depresīvi simptomi^{16,183}. Ir pierādīts, ka HIV inficētajām personām depresīvi traucējumi novērojami biežāk kā vispārējās populācijas pārstāvjiem (10 pētījumu metaanalīzē iegūtais rezultāts: OR=1,99; 1,32-3,00)¹⁸⁴, pie kam HIV inficētu sieviešu vidū biežāk nekā vīriešiem (*Bayon et al.* publicētie multicentru pētījumā Eiropā un Kanādā iegūtie rezultāti liecina, ka depresīvi traucējumi novērojami 17,9% PLHIV sieviešu un 14,3% vīriešu (atšķirība statistiski ticama (p=0,01)¹⁸⁵). Ir atrastas sakarības starp depresīviem traucējumiem PLHIV vidū un augstāku vīrusu slodzi organismā^{36,183}, kā arī ar zemāku HAART līdzestību^{35,36,186}. Piemēram, Francijā veikts kohortas pētījums liecina, ka PLHIV, kurām četru mēnešu laikā pēc HAART uzsākšanas bija attīstījušies depresīvi simptomi, bija augstākas nelīdzestības izredzes (OR=1,39; 1,04-1,85)¹⁸⁶. Attiecīgi literatūrā ir atrodami pierādījumi tam, ka PLHIV (t.sk. sievietēm) ar depresīviem simptomiem ir paaugstināts risks attiecībā uz *exitus letalis*, piemēram, *Cook et al.* pētījums (veikts ASV) HIV inficētu sieviešu kohortā liecina, ka sievietēm ar depresīviem simptomiem minētais risks pat divreiz pārsniedz risku personām bez depresīviem traucējumiem (HR=1,7; 1,1-2,7)³⁵. Jāmin, ka līdzīgas sakarības starp depresīviem simptomiem un paaugstinātiem mirstības rādītājiem novērotas arī HIV inficētu vīriešu vidū¹⁸⁷.

Tomēr citi (t.sk. jaunākie) pētījumi liecina, ka dzimumu atšķirības attiecībā uz PLHIV iznākumu rādītājiem nav novērojamas^{16,25,26,27,28,29,30,31,136,138,188} vai arī pretēji iepriekš aprakstītajam – sievietēm tie ir zemāki nekā vīriešiem^{8,10,11,20,21,22,23,24,28,112}. Tā, piemēram, *Cozzi Lepri et al.* veiktajā pētījumā Itālijā piecu gadu AIDS KI sievietēm bija 9% (4,7-12,5), savukārt vīriešiem – 12% (8,7-15,3), taču pēc samērošanas ar HIV transmisijas veidu risks attīstīties AIDS stadijai sievietēm un vīriešiem bija teju identisks: HR=1,10 (0,70-1,72)¹⁸⁸ (jāatzīmē, ka šī pētījuma laikā AIDS gadījuma definīcija atšķīrās no mūsdienās lietotās, dzemdes kakla vēzis kā indikatorslimība tika publiskots vēlāk, līdz ar to AIDS gadījumu biežums pētīto sieviešu vidū varētu būt bijis

augstāks^{188,189}). *Mocroft et al.* Kanādā veiktajā pētījumā risks sievietēm (salīdzinājumā ar vīriešiem) attiecībā uz AIDS vai letālu iznākumu bija 0,77 (0,49-1,19), norādot, ka pacientiem, kuriem bija uzsākta HAART, virusoloģiskā un imunoloģiskā reakcija uz to neatšķīrās²⁶. Arī citu pētījumu apskatos atzīts, ka HAART farmakodinamika sievietēm un vīriešiem ir līdzīga²⁸. Tomēr literatūrā joprojām netiek izslēgts, ka antiretrovirālo medikamentu absorbcija, metabolisms un ekskrecija sievietēm un vīriešiem varētu būt atšķirīgs saistībā ar mazāku ķermeņa masu un palielinātu ķermeņa tauku saturu sievietēm¹⁶.

Mulissa et al. pētījumā Etiopijā secināts, ka *exitus letalis* risks vīriešiem ir augstāks nekā sievietēm (HR=1,4; 1,1-1,8)²⁴. Savukārt *Moore A. L. et al.* publicētajā pētījumā (EuroSIDA kohortas pētījums, kurā piedalījās 63 veselības aprūpes iestādes visā Eiropā) aprēķināts, ka sievietēm un vīriešiem risks attīstīties AIDS stadijai un iestāties letālam iznākumam noteiktā laika periodā ir vienāds (attiecīgi HR=1,12; 0,73-1,71 un HR=1,15; 0,69-1,92)¹⁹⁰. *CASCADE* kohortas pētījumā noskaidrojās, ka sievietēm ir nedaudz zemāki mirstības rādītāji nekā vīriešiem (MRR=0,77; 0,67-0,89), kā arī zemāki AIDS incidences rādītāji (IRR=0,77; 0,67-0,88). Taču izdzīvotības rādītāji neliecināja par statistiski nozīmīgām dzimumu atšķirībām (HR sievietēm vs. vīriešiem ir 0,99; 0,84-1,17), *Porter et al.*^{31,136}). Vēlāka šī kohortas pētījuma publikācija (2008.gads; iekļautas 23 Eiropas valstis, Austrālija, Kanāda) liecina, ka HAART periodā (kopš 1997.gada) sievietēm ir ievērojami zemāks risks attiecībā uz AIDS (HR=0,76; 0,63-0,90) un *exitus letalis* (HR=0,68; 0,56-0,82)²⁰. *Pérez-Hoyos et al.* (Spānija) veiktajā pētījumā šie rādītāji bija attiecīgi 0,68 (0,46-0,99) un 0,53 (0,33-0,87) (jāatzīmē, ka šajā pētījumā piedalījās galvenokārt INL)⁵⁵.

Mills et al. pētījums, kas veikts Ugandā, liecina, ka divu gadu izdzīvotības rādītāji vīriešiem bija attiecīgi 89,1% (88,4-89,9) un sievietēm - 92,7% (92,3-93,1) un draudu attiecība saistībā ar *exitus letalis* - 1,43 (1,31-1,57)²¹. *Fang et al.* (Taivāna) pētījumā sievietēm izdzīvotības rādītājs kritās par 0,7% mēnesī novērojuma laikā, savukārt vīriešiem rādītāja samazināšanās bija straujāka - par 0,9% mēnesī²². Arī augstāk minētā D:A:D kohortas pētījuma rezultāti liecina, ka vīriešiem *exitus letalis* risks ir augstāks (MRR=1,22; 1,08-1,37)⁸.

Lewden et al. publicētie multicentru pētījuma rezultāti arī uzrāda zemāku mirstību sievietēm (0,86 / 100 pg vs. vīriešiem - 1,29 / 100 pg), taču interesanti, ka standartizētie mirstības rādītāji liecina par to, ka HIV inficētām sievietēm mirstība ir

augstāka nekā sievietēm vispārējā populācijā (SMA=7,4; 6,0-9,1). Vīriešiem mirstība PLHIV un vispārējā populācijā atšķirās mazāk (SMA 3,8; 3,1-4,7)¹¹.

ES rutīnas statistikas dati par iedzīvotāju veselību uzrāda, ka arī PZMG saistībā ar AIDS rādītājs sievietēm ir zemāks nekā vīriešiem – 2002./2004.gadā ES dalībvalstīs kopumā attiecīgi 49 zaudēti dzīves gadi uz 100 000 vīriešiem un 15 uz 100 000 sievietēm. Atsevišķās valstīs šī rādītāja dzimumu atšķirības var pārsniegt pat četras reizes, piemēram, Portugālē, kur PLHIV mirstības rādītāji ir vieni no augstākajiem Eiropā, vīrieši zaudēja 428 potenciālos mūža gadus (uz 100 000 iedz.), savukārt sievietes ievērojami mazāku skaitu – 104¹⁹¹. Arī *Hogg et al.* pierādīja, ka PZMG rādītājs sievietēm bija zemāks – 214,4 / 1000 pg (vs. 257,8 / 1000 pg vīriešiem)²⁵. Jau iepriekš pieminētajā *Mills et al.* pētījumā PZMG rādītājs vīriešiem un sievietēm bija attiecīgi 995,9 un 689,7 uz 1000 pg²¹. Arī *Bermudez-Tamayo et al.* (Spānija) veiktais pētījums uzrāda augstāku PZMG rādītāju vīriešiem – vidējais zaudēto mūža gadu skaits vīriešiem bija 29,49 (SD 23,77) un sievietēm 26,82 (SD 27,09)⁵⁶. Tāpat *DesMeules et al.* (Kanāda) publicētajā pētījumā PZMG rādītāji augstāki bija vīriešiem salīdzinājumā ar sievietēm – attiecīgi 98,11 un 16,97 / 100 000 iedzīvotāju¹⁹².

Autori faktu, ka sievietēm HIV infekcijas prognoze ir labāka, pamato ar populāciju pētījumiem, kuros pierādīts, ka sievietes biežāk kā vīrieši izvēlas veselīgu dzīvesveidu, kā arī sievietēm ir mazāk raksturīga mirstība no ārējiem nāves cēloņiem^{20,192}. Piemēram, *Galvan et al.* pētījumā ASV noskaidrots, ka PLHIV vidū vīriešiem ir raksturīga alkohola lietošana, kamēr sievietēm tā ir mazāk izteikta (OR pēc samērošanas ar transmisijas ceļu un citiem jaucējfaktoriem bija 1,49;1,25-1,77)¹⁴³.

Tāpat sievietes biežāk savlaicīgi griežas pie ārsta pēc pašas vēlēšanās salīdzinājumā ar vīriešiem, iespējams, kultūras normu dēļ (proti, sabiedrībā valdošā uzskata dēļ, ka vīrietim ir jābūt veselīgam un spēcīgam, ka veselības aprūpe un saslimšanas ir asociējamas ar sieviešu dzimumu)^{20,21}. Tāpat atzīmējamās jau augstāk minētās sakarības par savlaicīgāku HIV atklāšanu sievietēm antenatālās aprūpes laikā^{21,25,33,177,193}. Piemēram, *Weis et al.* pētījumā ASV noskaidrots, ka sievietēm ir ievērojami mazākas izredzes attiecībā uz vēlu HIV diagnosticēšanu - OR=0,69 (0,59-0,82) - salīdzinājumā ar vīriešiem¹⁹³. Arī *Espinoza et al.* pētījumā vēlas diagnozes izredzes sievietēm bija mazākas - OR vīriešiem vs. sievietēm bija 1,22 (1,15-1,28)³⁴. *Mulissa et al.* pētījums arī liecina, ka vīriešiem vēlas diagnozes risks ir izteiktāks - OR=1,78 (1,47-2,16)²⁴. Un *Ohl et al.* vispārējās populācijas pētījumā ASV par HIV testa veikšanas prevalenci pēdējā gada laikā noskaidrots, ka sievietēm šis paradums bijis

raksturīgāks kā vīriešiem (OR=1,10; 1,04-1,20)¹⁹⁴. Arī Latvijā novērotas līdzīgas sakarības - 2011.gadā veiktais populācija pētījums atklāj, ka HIV testu kaut reizi mūžā veikuši 36,6% reproduktīvā vecuma sievietes un ievērojami mazāks īpatsvars (24,8%) vīriešu¹⁹⁵.

Neskatoties uz augstāk minētajiem pētījumiem par sievietes zemāku līdzestību terapijai, literatūrā atrodami arī pētījumi ar pretējiem rezultātiem^{20,186,196}. Piemēram, *Ko et al.* (Taivāna) pētījumā noskaidrojās, ka attiecībā uz HIV aprūpes līdzestību dzimumu atšķirības nav novērojamas (sievietes vs. vīrieši OR=0,96; 0,42-2,20)¹⁹⁶. *Spire et al.* (Francija) veiktajā pētījumā četru mēnešu laikā pēc HAART uzsākšanas nelīdzestība tika novērota 27,8% sievietes un 26,4% vīriešu (atšķirība nav statistiski nozīmīga – $p=0,78$)¹⁸⁶. *Sherr et al.* (Anglija) pētījumā, kurā nelīdzestība tika definēta kā vismaz viena izlaista vai nepareizi ieņemta zāļu deva pēdējās nedēļas laikā, arī netika atrastas statistiski nozīmīgas dzimumu atšķirības – nelīdzestības prevalences bija 59,4% sievietēm, 54,4% heteroseksuāliem vīriešiem un 56,4% ($p=0,8$)¹⁹⁷.

Taču tiek atzīmēts, ka arī ģenētisku vai bioloģisku mehānismu loma HIV lēnākā progresēšanā sievietes vidū nav izslēdzama. Piemēram, ir atklāts, ka sievietēm raksturīga zemāka vīrusu slodze un augstāki CD4 šūnu rādītāji gadu pēc inficēšanās ar HIV (kas varētu savulaik radīt arī novēlotu HAART uzsākšanu sievietēm, jo terapijas uzsākšanas standarti izstrādāti galvenokārt balstoties uz pētījumiem vīriešu populācijās). Tomēr pētījumi liecina, ka šīs atšķirības HIV infekcijas tālākajā gaitā mēdz izzust. Bioloģiskās determinantes šādām dzimumu atšķirībām joprojām ir neskaidras (viena no teorijām liecina, ka cēlonis varētu būt hormonālas atšķirības starp dzimumiem, kā arī to izmaiņas dzīves laikā)^{16,20,28,86,176,190}.

Vairākos pētījumos, kuros salīdzināti izdzīvotības rādītāji sievietēm un vīriešiem, redzams, ka dzimumu atšķirības ir mazāk izteiktas attiecībā uz AIDS un krasākas attiecībā uz nāves iestāšanos^{20,55,190}. Tas varētu liecināt, ka *exitus letalis* riska atšķirības rada ne tikai ar HIV un AIDS saistīti iemesli. Proti, vīrieši biežāk kā sievietes mirst no ar HIV nesaistītiem cēloņiem, piemēram, no t.s. ārējiem nāves cēloņiem (traumas, narkotisko vielu pārdozēšana u.tml.). Attiecīgi sievietes biežāk mirst no ar AIDS saistītiem cēloņiem. Tā, piemēram, ar AIDS nesaistīto nāves cēloņu draudu attiecība sievietēm vs. vīriešiem 2008.gadā publicētajā multicentru prospektīvajā kohortas pētījumā bija 0,74 (0,56-0,98)²⁰. Arī augstāk minētajā D:A:D pētījumā vīriešiem risks attiecībā uz *exitus letalis* dažādu ārējo cēloņu dēļ izrādījās augstāks (MRR=1,32; 1,08-1,61)⁸. Tomēr ASV kohortas pētījumos atrasta pretēja sakarība –

mirstība no ārējiem nāves cēloņiem HIV inficētu sieviešu kohortā bija augstāka nekā vīriešu kohortā – attiecīgi 2,96 / 1000 pg un 0,79 / 1000 pg. Tomēr autori to skaidro ar dažādu riska faktoru biežuma atšķirībām sieviešu un vīriešu kohortās, ne ar dzimumu kā tādu¹⁸⁷.

Augstāk minēto pētījumu par HIV iznākumu rādītājiem rezultāti iegūti lielākoties longitudinālos pētījumos PLHIV kohortās. Taču jāatzīmē, ka to rezultātu salīdzināšanā jāņem vērā atšķirīgā pieeja iznākumu rādītāju pētīšanā gan attiecībā uz pētījuma dizainu laikā (retrospektīvi^{9,56,192,133,171}, prospektīvi^{8,17,18,20,21,22,25,26,27,31,35,55,136,169,170,178,180,181,182,188,190}), sistemātisks literatūras apskats vai metaanalīze¹⁷⁷), gan pētāmo populāciju (vienas klīnikas ambulatorie pacienti^{17,18,26}, nacionāla^{9,21,22,35,55,56,133,169,170,171,178,181,182,187,188,192} vai starptautiska mēroga daudzcentru pētījumi^{8,20,25,27,31,136,187,190}), iekļauti tikai AIDS pacienti^{56,169}, visas PLHIV^{8,9,17,18,20,22,26,27,31,55,136,170,171,178,180,182,187,188,192}, tikai personas, kuras saņem antiretrovirālo terapiju^{21,25,181,190}, tikai pieaugušie^{8,9,18,20,21,22,25,31,35,55,133,136,169,170,178,180,181,182,187,188,190}, arī bērni^{27,56,171,192} u.tml.), gan attiecībā iznākuma rādītāju (AIDS un nāve kā atsevišķi iznākumi^{8,9,17,20,21,22,25,27,31,35,56,133,136,170,171,178,187,188,190,192} vai kā apvienots iznākums^{18,26,182}). Tāpat pētījumos izmantotas atšķirīgas neatkarīgās pazīmes un samērošanā izmantoti atšķirīgi jaucējfaktori.

Kopumā var secināt, ka pētījumu rezultāti nav viennozīmīgi. Nav pierādīts, vai pētījumos identificētās dzimumu atšķirības ir izskaidrojamas ar dzimumu raksturojošiem ģenētiskiem, anatomiskiem, fizioloģiskiem u.tml. faktoriem vai arī ar citiem demogrāfiskiem, sociāliem, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem¹⁶. Jautājums par dzimumu atšķirībām HIV infekcijas prognozē tiek uzskatīts par joprojām aktuālu un pētāmu nākotnes perspektīvā²⁰.

1.4.2. Vecuma saistība ar HIV infekcijas iznākumiem

Pasaules kontekstā biežākais HIV infekcijas transmisijas ceļš ir dzimumkontakti. Otrs biežākais infekcijas pārneses veids ir kopīgu piederumu lietošana narkotiku injicēšanai. Tas *apriori* liecina, ka HIV infekcija tiek iegūta galvenokārt salīdzinoši agrīnā vecumā, proti, tieši jaunieši tiek uzskatīti par populācijas daļu, kurai ir augstāks risks iegūt dažādas asins un seksuālās pārneses infekcijas, tostarp HIV, salīdzinājumā ar gados vecāko populācijas daļu^{5,198,199}. Tas pamatojams ar jaunieša vecuma posma īpatnībām - šis dzīves periods tiek traktēts kā pārmaiņu laiks, kad norisinās ievērojamas

gan fizioloģiskas, gan psiholoģiskas izmaiņas indivīda organismā, persona cenšas atrast savu identitāti^{198,200,201}. Šajā vecuma posmā attīstās veselības pieņēmumi (*health beliefs*), tiek eksperimentēts ar dažādiem paradumiem, tai skaitā arī ar veselības uzvedību^{198,201}. Literatūrā atrodams arī apgalvojums, ka jaunieša vecumā personai ir ierobežota spēja apzināties / izvērtēt savas uzvedības risku, konsekvences attiecībā uz veselību (*risk perception*)¹⁹⁹. Dažkārt šis vecuma posms tiek vienkāršoti dēvēts par riska periodu^{198,201}. Arī atkarību izraisošo vielu pamēģināšana un lietošanas uzsākšana, un eksperimentēšana ar seksuālo uzvedību, seksuālās identitātes meklējumi, kas saistāmi ar paaugstinātu HIV inficēšanās vai citu veselības konsekvencu risku, notiek tieši jaunieša vecumā. Literatūrā šāda veselības uzvedība tiek traktēta kā daļa no autonomijas un neatkarības meklējumu procesa pusaudža / jaunieša vecuma posmā^{199,201}.

Tā, piemēram, problemātiskās narkotiku lietošanas prevalence Anglijā gados jaunu iedzīvotāju vidū bija vairāk kā trīs reizes augstāka nekā gados vecākā populācijas daļā – attiecīgi 15-24 gadus veciem iedzīvotājiem prevalence bija 10,07% (9,85-10,66), 25-34 gadus – 21,43% (20,76-22,24), savukārt 35-64 gadus veciem iedzīvotājiem šis rādītājs bija 6,10% (5,96-6,39)¹⁵⁰. Arī Latvijā veikti pētījumi liecina, ka nelegālo narkotisko vielu lietošana vairāk izplatīta gados jaunu personu vidū - pēdējā gada prevalence 15-34 gadus veciem iedzīvotājiem bija 8,2%, savukārt 35-64 gadus – 1,5%¹⁵¹. Līdzīgas sakarības identificējas arī attiecībā uz injicējamo narkotiku lietošanu. Piemēram, tādās ES valstīs kā Čehijā, Igaunijā, Latvijā, Lietuvā, Austrijā, Rumānijā un Slovākijā vairāk kā 40% INL ir jaunāki par 25 gadiem²⁰². Krievijā jaunāki par 25 gadiem ir puse injicējamo narkotiku lietotāju²⁰³ un narkotiku injicēšana parasti tiek uzsākta 18-20 gadu vecumā¹²⁶. Irānā veikts pētījums liecina, ka mediānais narkotiku injicēšanas uzsākšanas vecums ir 25 gadi²⁰⁴. Latvijā šis rādītājs attiecīgi bija 19 gadi, arī Lietuvā 19 gadi, savukārt Igaunijā – 18¹³². Lai gan liela daļa minēto rezultātu iegūti no infekciju prevalences pētījumiem narkotiku injicētāju vidū, tiek uzskatīts, ka tie var kalpot arī INL populācijas raksturošanai²⁰².

Līdzīgi kā atkarības vielu lietošana, arī seksuālā riska uzvedība vairāk izplatīta jaunu cilvēku vidū, salīdzinot ar gados vecākiem indivīdiem. Tā, piemēram, *Buttmann et al.* publicētajā Dānijas vīriešu populācija pētījumā noskaidrots, ka divas vai vairāk seksa partneres pēdējā pusgada laikā bijušas 22,1% (20,2-23,9) vīriešu vecumā no 18-20 gadiem, savukārt vecumā no 31-35 gadiem šāda uzvedība bijusi vien 6,6% (5,9-7,4) respondentu, vecumā no 36-40 gadiem – 4,8% (4,2-5,4)²⁰⁵. *Johnson et al.* (Anglija) pētījumā pēdējā gada laikā seksuālas attiecības paralēli ar vairākiem partneriem

(*concurrent partnerships*) vecumā no 16-24 gadiem bija 20,8% (17,8-24,3) vīriešu un 15,2% (12,7-18,1) sieviešu, kamēr vecumā no 35-44 gadiem šādas attiecības bija tikai 9,8% (8,3-11,7) vīriešu un 6,7% (5,6-8,0) sieviešu²⁰⁶. *Herlitz et al.* publicētajā populācijas pētījumā Zviedrijā gadījuma rakstura seksuālas attiecības bez prezervatīva pēdējā gada laikā bijušas 22% vīriešu un sieviešu vecumā no 16-24 gadiem, savukārt vecumā no 25-44 gadiem šādas attiecības bijušas uz pusi mazāk respondentiem – 9% vīriešu un 5% sieviešu²⁰⁷. Arī Latvijas iedzīvotāju vidū novērota līdzīga tendence – vidējais seksa partneru skaits vīriešiem 15-19 gadu vecumā bija 1,74, 20-24 gadu vecumā – 1,75, savukārt 40-49 gadu vecumā ievērojami mazāks – 1,31. Sievietēm šie rādītāji bija attiecīgi 1,48, 1,43 un 1,06¹⁹⁵.

Ir pierādīta arī atkarības vielu lietošanas un paaugstināta riska seksuālās uzvedības savstarpējā pārklāšanās (t.sk. jauniešu populācijā). Proti, personām, kuras lieto atkarību izraisošas vielas, ir lielākas izredzes arī praktizēt paaugstināta riska seksuālo uzvedību^{201,205}. Nereti atkarības vielu lietošana tiek izmantota kā paaugstināta riska seksuālās uzvedības indikators. Ir noskaidrots, ka atkarības vielu lietošanas uz seksuālo riska uzvedību ietekmes pamatā ir gan vielu farmakoloģiskais efekts, gan arī plaša spektra psihosociāli faktori²⁰⁸. Tā *Tapert et al.* pētījumā, kurā savstarpēji tika salīdzināti jaunieši ar narkotisko vielu atkarību un pēc sociāli demogrāfiskajiem rādītājiem piemeklēta kontroles grupa no vispārējās populācijas, tika novērots, ka jaunieši ar atkarībām biežāk uzrādīja vairāk kā vienu seksa partneri pēdējā gada laikā (attiecīgi 68% un 32% respondentu; $p < 0,001$) un biežāk bija bez prezervatīvu lietošanas pieredzes (no tiem, kuriem bijuši vairāki seksa partneri kontroles grupā prezervatīvu bija lietojuši 52% respondentu, gadījumu grupā - 26%; $p < 0,05$)²⁰⁹. Tāpat *Otto-Salaj et al.* pētījumā atklāts, ka jauniešiem, kuri lietoja alkoholu, bija lielākas izredzes praktizēt paaugstināta HIV inficēšanās riska uzvedību (kas tika definēta kā seksa pakalpojumu sniegšana par samaksu, lielāks skaits seksa partneru, seksuāli transmisīvā infekcija anamnēzē, u.tml.) – $OR = 1,14 (1,07-1,23)$ ²¹⁰. Arī *Parkes et al.* pētījums pierādīja, ka regulārai atkarības vielu lietošanai ir saistība ar riska uzvedību – izredzes nelietot prezervatīvu pēdējā dzimumakta laikā un lietot prezervatīvu neregulāri pēdējā gada laikā atkarības vielu lietotājiem divreiz pārsniedza rādītājus to jauniešu vidū, kuri atkarības vielas nelietoja (attiecīgi $OR = 1,76 (1,35-2,29)$ un $2,09 (1,60-2,73)$)²⁰⁸. Tādējādi iespējams secināt, ka, novērtējot risku inficēties ar HIV, jāņem vērā ne tikai injicējamo narkotiku lietošana, kas saistīta ar vīrusa tiešu pārnesi asins kontaktu ceļā,

bet uzmanība jāvelta arī neinjicējamo narkotiku lietošanai, kas ir riska faktors attiecībā uz HIV seksuālo transmisiju.

No visiem 2010.gadā reģistrētajiem HIV inficēšanās gadījumiem Eiropā 12% ir jaunieši vecumā no 15-24 gadiem⁶. Pasaules Veselības organizācijas aplēses par laika periodu no 1993.-2003.gadam liecina, ka 40% no visiem HIV gadījumiem INL vidū Centrālajā Eiropā un 19% Rietumeiropā tiek diagnosticēti jauniešiem vecumā no 15-24 gadiem. No visiem diagnosticētajiem HIV gadījumiem VSV vidū attiecīgi 14% Centrālajā Eiropā un 10% Rietumeiropā bija jaunieši. Heteroseksuāli iegūto HIV gadījumu vidū šis rādītājs bija attiecīgi 15% Centrālajā Eiropā un 13% Rietumeiropā²¹¹.

HIV kā nāves pamatcēlonis arī biežāk novērojams gados jauniem cilvēkiem. Ja HIV mirstības proporciju rādītājs ES valstīs kopumā pieaugušo populācijā ir 1,0‰, tad personām vecumā no 15-34 gadiem šis rādītājs ir vairāk nekā astoņas reizes augstāks – 8,2‰. Latvijā šie rādītāji atšķiras krasāk – vispārējā populācijā – 2,2‰, savukārt 15-34 gadu vecuma grupā – 41,4‰⁷. Ir aprēķināts, ka pasaulē kopumā 10-24 gadus vecu jauniešu vidū HIV ir sestais vadošais nāves cēlonis (mirstības proporciju rādītājs – 5,5%, kas ir aptuveni tikpat augsts rādītājs kā nāves gadījumiem vardarbības rezultātā), taču, atsevišķi aplūkojot 20-24 gadu vecuma grupu, secināts, ka HIV ir otrs biežākais nāves cēlonis aiz ceļu satiksmes negadījumiem (8,3% no visiem nāves gadījumiem šajā vecuma grupā)²¹², kas ir ļoti augsts rādītājs, ņemot vērā, ka HIV tiek klasificēts kā novēršams nāves cēlonis¹⁹².

Aplūkojot PLHIV vecumu vecuma specifiskās mirstības kontekstā, ir secināts, ka mirstības rādītāju HIV inficēto personu populācijā un vispārējā populācijā atšķirības krasākas ir jaunākās vecuma grupās, un šī sakarība izzūd, palielinoties individu vecumam. Tā, piemēram, pētījumā Dānijā mirstības attiecība 25-30 gadus vecu personu grupā bija 44,53 (32,0-61,9), savukārt 45-50 gadus vecām personām šis rādītājs bija relatīvi zems – 10,81 (9,1-12,8) un 60-65 gadus veciem indivīdiem – 4,23 (3,2-5,6), kas ir skaidrojams ar dabisko novecošanās procesu un mirstības paaugstināšanos abās salīdzinātajās populācijās¹⁰. Arī *Lewden et al.* pētījumā tika izdarīts līdzīgs secinājums – SMA personām vecumā līdz 40 gadiem bija 8,5 (6,8-10,5), savukārt vecumā virs 60 gadiem rādītājs bija ievērojami zemāks – 1,7 (1,3-2,1). Pētījuma autori to skaidro ne tikai ar dabisko novecošanās procesu, bet arī ar faktu, ka PLHIV populācijā jaunākās vecuma grupās ir augstāki mirstības rādītāji INL īpatsvara dēļ. Vecākās vecuma grupās līdz ar to ir mazāka narkotiku pārdozēšanas un citu ārējo nāves cēloņu mirstība, ļaujot kopējās mirstības rādītājam tuvināties vispārējai populācijai¹¹.

Literatūrā aplūkojot vecuma saistību ar HIV iznākumu rādītājiem, var secināt, ka tās pētīšanai izmantotas atšķirīgas metodoloģijas, kādēļ pētījumu korekts salīdzinājums ir ierobežots. Proti, literatūrā atrodami augstas kvalitātes longitudināli multicentru pētījumi, kuros noteikts un pētīts personu vecums HIV serokonversijas laikā^{31,188}. Savukārt citi pētījumi uzsver grūtības noteikt HIV serokonversijas laiku, tādēļ izmanto personu vecumu HIV diagnosticēšanas^{17,22,37,34} vai ambulatorās aprūpes uzsākšanas brīdī^{24,26} vai konkrētā izvēlēta pētāmā laika perioda sākumā^{18,196} vai pētījuma veikšanas brīdī⁸. Savukārt citos kohortas pētījumos personas tiek iekļautas, uzsākot HAART, tādējādi ir pētīts vecums antiretrovirālās terapijas uzsākšanas laikā^{29,30,32,213}. Datu salīdzināmības uzlabošanai eksperti iesaka pētījumos, kuros personu vecums HIV inficēšanās laikā (serokonversijas laikā) nav zināms, daudzfaktoru analīzes modeļos iekļaut PLHIV vecumu novērojuma uzsākšanas brīdī un vienlaicīgi arī kādu no infekcijas progresā marķieriem (pazemināts CD4 šūnu skaits vai diagnosticēts AIDS pētījuma sākumā, laiks līdz pazeminātam CD4 šūnu skaitam vai nosakāmam vīrusu slodzes līmenim, laika vienību skaits no HIV diagnozes brīža līdz pētījuma veikšanas brīdim u.tml.)²¹⁴.

Neskatoties uz pētījumu metodikas atšķirībām, kopumā iespējams secināt, ka lielākā daļa gan senāku, gan pēdējo gadu pētījumi liecina par negatīvu saistību starp vecumu un infekcijas prognozi, proti - pieaugot vecumam, HIV infekcijas prognoze pasliktinās^{18,22,24,26,30,31,32,33,34,133,188}. Tā, piemēram, 1994.gada (pirms HAART periods) publikācijā atrodams, ka PLHIV, kuras inficējušās, nerasniedzot 20 gadu vecumu, infekcijas prognoze ir ievērojami labāka nekā, piemēram, indivīdiem, kuri serokonversijas laikā bija 30 un vairāk gadus veci – attiecīgi AIDS HR=3,09 (1,32-7,23) un nāves HR=4,09 (1,03-13,25)¹⁸⁸. Jau augstāk minētajā *Mocroft et al.* pētījumā redzams, ka, pieaugot aprūpes uzsākšanas vecumam par 10 gadiem, pieaug AIDS vai nāves risks (HR=1,19; 1,09-1,30)²⁶. Arī CASCADE kohortas pētījuma rezultāti ir līdzīgi – personām, kurām HIV serokonversijas vecums bija 35-44 gadi nāves risks bija vairāk kā divas reizes lielāks salīdzinājumā ar indivīdiem, kuriem serokonversija notikusi 16-24 gadu vecumā (HR=2,46; 1,57-3,85), savukārt personām vecumā virs 45 gadiem šis rādītājs bija pat trīs reizes augstāks – HR=2,97 (1,55-5,67)³¹. *Egger et al.* publicētajā starpvalstu kohortas pētījumā personām vecumā virs 50 gadiem risks attiecībā uz AIDS bija pusotru reizi augstāks nekā personām 17-29 gadu vecumā (HR=1,51; 1,11-2,06). Attiecībā uz *exitus letalis* risks bija pat trīs reizes augstāks (HR=3,09; 1,64-5,83)³⁰. Brazīlijas kohortas pētījumā šie rādītāji bija sevišķi augsti –

salīdzinājumā ar personām, kuras HIV diagnosticēšanas brīdī bija jaunākas par 20 gadiem, PLHIV vecumā no 30-39 gadiem *exitus letalis* risks bija teju deviņas reizes augstāks (HR=8,82; 1,17-66,76), personām vecumā no 40-49 un virs 50 gadiem risks paaugstinājās līdz pat desmit reizēm (attiecīgi HR=9,96 (1,22-81,36) un 10,16 (1,17-88,35))¹⁷. *Micheloud et al.* (Spānija) pētījums identificēja pusotru reizi augstāku *exitus letalis* risku, pieaugot personu vecumam par pieciem gadiem³². Etiopijas kohortas pētījumā personām virs 45 gadu vecuma risks attiecībā uz letālu iznākumu bija divas reizes augstāks nekā jaunākiem indivīdiem (HR=1,7; 1,2-2,4)²⁴.

Espinoza et al. ASV veiktajā pētījumā etnisko minoritāšu (latīņamerikāņu) vidū noskaidrots, ka viena gada izdzīvotības rādītājs personām 13-29 gadu vecuma grupā ir 97% un triju gadu - 96%, kamēr vecuma grupā 30-49 gadi rādītāji bija attiecīgi 93% un 90%, un vecumā virs 50 gadiem tie bija vēl zemāki - 83% un 78%³⁴.

Arī aplūkojot cēloņspecifisko mirstību PLHIV vidū secināts, ka vecums ir nozīmīgs riska faktors. D:A:D kohortas pētījumā noskaidrots, ka, paaugstinoties vecumam par pieciem gadiem, nāves risks (kopumā no visiem nāves cēloņiem) palielinās 1,25 reizes (1,08-1,37). Līdzīgi arī ar AIDS saistītās mirstības risks palielinājās 1,12 reizes (1,07-1,16). Visciešākā sakarība vecumam bija ar nāves no sirds-asinsvadu saslimšanām (MRR=1,46; 1,38-1,54) un ar AIDS nesaistītu onkoloģisku saslimšanu risku (MRR=1,47; 1,40-1,55)⁸.

Pētījumu autori šo negatīvo sakarību starp personas vecumu un HIV prognozi skaidro ar dabiskas novecošanās procesu. Tāpat tiek pieminēts arī fakts, ka, pat ja gados vecākai personai tiek savlaicīgi uzsākta HAART, imunitātes atjaunošanās process tām notiek ievērojami lēnāk un komplicētāk^{9,16,24,30,31,213}. Tā, piemēram, *Viard et al.* publikācijā par Eiropas un Izraēlas multicentru kohortas pētījuma rezultātiem, secināts, ka iespējas noteiktā laikā pēc HAART uzsākšanas sasniegt CD4 šūnu skaita paaugstināšanos par vairāk kā 200 šūnām / μ l, personām vecumā virs 44,5 gadiem bija teju uz pusi mazākas kā indivīdiem vecumā līdz 32,7 gadiem (HR=0,68; 0,56-0,81). Personām vecumā no 37,2-44,4 gadiem (salīdzinājumā ar vecuma grupu virs 44,5 gadiem) šis rādītājs bija līdzīgs - 0,71 (0,60-0,85)²¹³. *Micheloud et al.* pētījumā Spānijā atrasta līdzīga sakarība – piemēram, izredzes CD4 šūnu skaitam pieaugt līdz 500 / μ l pusgada laikā pēc HAART uzsākšanas samazinājās vairāk nekā divas reizes, pieaugot vecumam par pieciem gadiem (OR=2,2; $p < 0,001$)³². Pētījuma autori to skaidro ar timusa fizioloģiskās aktivitātes mazināšanos, pieaugot cilvēka vecumam^{32,37,213}.

Tāpat tiek uzskatīts, ka vecākiem cilvēkiem HIV infekcijas progresēšanu veicina dažādas vecuma komorbiditātes^{16,24,32,38}, kā arī tiek izvirzīta hipotēze par aprūpes papildus laika (*lead time*) novirzi pētījumos saistībā ar vēlu HIV diagnostiku vecākām PLHIV^{9,24,32,34,37,38}. Piemēram, *Weis et al.* pētījumā (ASV) noskaidrots, ka vēlas diagnostikas izredzes līdz ar vecumu palielinās - salīdzinot ar 18-19 gadus vecām PLHIV, 30-39 gadu vecumā vēlas HIV diagnosticēšanas izredzes bija teju četras reizes augstākas (OR=3,88; 2,32-6,48) un vecumā virs 50 gadiem pat vairāk kā septiņas reizes augstākas - OR=7,35 (4,30-12,55)¹⁹³. Arī *Espinoza et al.* pētījumā personām vecumā no 40-49 un virs 50 gadiem vēla HIV diagnosticēšana bija novērota aptuveni divreiz biežāk salīdzinājumā ar 13-29 gadus veciem indivīdiem (PRR attiecīgi 1,64 (1,56-1,73) un 1,83 (1,73-1,93))³⁴. Etiopijas kohortas pētījumā personām virs 45 gadu vecuma salīdzinājumā ar 15-44 gadus vecām PLHIV bija divreiz augstākas izredzes attiecībā uz smagāku HIV infekcijas stadiju ambulatorās aprūpes uzsākšanas brīdī pēc infekcijas diagnosticēšanas (OR=2,04; 1,48-2,82)²⁴.

Vēla HIV atklāšana varētu būt saistīta ar HIV testa veikšana biežuma atšķirībām dažāda vecuma personām. Piemēram, *Ohl et al.* populācijas pētījumā ASV noskaidroja, ka, pieaugot personu vecumam, samazinās HIV testa veikšanas izredzes pēdējo 12 mēnešu laikā, proti, HIV testu vecāki cilvēki veic retāk, tādējādi iespējama šīs infekcijas vēlāka diagnosticēšana. Salīdzinot ar vecuma grupu no 55-64 gadiem, 35-44 gadus vecumā HIV testa veikšanas izredzes bija 2,82 reizes augstākas (2,52-3,16) un 18-24 gadu vecumā - 4,87 reizes (4,30-5,51). Viens no zemāku testēšanās rādītāju un līdz ar to vēlas HIV diagnosticēšanas iemesliem varētu būt jau iepriekš aprakstītais novērojums, ka gados vecākām personām riska uzvedības izplatība ir zemāka (jāatzīmē, ka rādītāji pieminētajā *Ohl et al.* pētījumā gan nav izskaidrojami ar atšķirīgu riska uzvedības izplatību dažādās vecuma grupās, jo tie ir samēroti pēc šādu uzvedību raksturojošiem faktoriem)¹⁹⁴. Tādēļ autori ierosina veselības aprūpes profesionāļiem, izmeklējot pacientus ārpus jaunieša vecuma perioda, paralēli HIV testa epidemioloģisko indikāciju izzināšanai pastiprinātu uzmanību veltīt klīniskiem simptomiem, kas varētu liecināt par novājinātu imunitāti vai imūndeficītu^{37,38,193}.

Taču literatūrā ir identificējami arī pētījumi, kuros nozīmīgas HIV iznākumu rādītāju atšķirības starp vecuma grupām nav atrastas. Atsevišķi pētījumi liecina arī par to, ka HIV prognoze gados vecākiem cilvēkiem ir labāka. Tā, piemēram, Itālijas kohortas pētījumā (kohortā iekļautas personas HAART uzsākšanas brīdī) pierādīts, ka, pieaugot PLHIV vecumam par 10 gadiem, risks attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis*

nozīmīgi nepaaugstinājās (HR=1,14; 0,97-1,33), savukārt iespēja gada laikā samazināties vīrusu slodzei zem 500 kopijām / ml bija augstāka – HR=1,07 (1,01-1,14)²⁹. Arī ASV HIV inficēto sieviešu kohortā un PLHIV kohortā Ugandā netika atrastas nozīmīgas sakarības starp personu vecumu un izdzīvotības rādītājiem^{21,35}. Itālijas kohortas pētījums liecina, ka CD4 šūnu skaita paaugstināšanās četru gadu laikā pēc HAART uzsākšanas bija vērojama gan gados vecāku (virs 50 gadu vecuma), gan jaunu cilvēku (20-35 gadi) vidū – attiecīgi no vidēji 107 (SD 109) līdz 476 (SD 258) un no 178 (SD 189) līdz 584 (SD 252) šūnām / mm³. Pārbaudot vecuma ietekmi uz imunoloģiskā progresā rādītājiem daudzfaktoru analīzē, tika noskaidrots, ka vecums nav nozīmīgs predisponējošs faktors³⁷. Spānijas kohortas pētījums liecina par lielāku vīrusu slodzes samazināšanos līdz nenosakāmam līmenim (<200 RNS kopijas / ml) iespēju gados vecākiem cilvēkiem – HR=1,08 (1,01-1,18) pieaugot personu vecumam par 5 gadiem³². Arī *Goodkin et al.* (ASV) šķērsriezuma pētījumā gados vecākām PLHIV tika identificētas lielākas izredzes sasniegt nenosakāmu vīrusu slodzes līmeni (<50 RNS kopijas / ml). Proti, gados jaunākiem respondentiem (18-39 gadi) salīdzinājumā ar personām virs 50 gadu vecuma izredzes būt ar nenosakāmu vīrusu slodzes līmeni bija teju četras reizes zemākas (OR=0,28; p=0,01) pēc samērošanas ar CD4 šūnu skaitu, HIV pozitīvā statusa ilgumu u.c. jaucējfaktoriem³⁸.

Šāda atrade tiek skaidrota ar to, ka gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar jauniešiem ir augstāks ienākumu līmenis, augstāks sociāli ekonomiskais statuss, stabilāki sociālās vides apstākļi, kas ļauj tiem izvairīties no ekonomiskiem šķēršļiem adekvātas aprūpes saņemšanai^{29,38}. Tāpat pētījumi liecina, ka gados vecāki indivīdi ir līdzestīgāki attiecībā uz HAART, veselības aprūpes un veicināšanas pasākumiem^{29,31,186,196,197}. Tā, piemēram, *Hinkin et al.* (ASV) pētījumā noskaidrots, ka PLHIV vecumā virs 50 gadiem bija trīs reizes lielākas izredzes būt līdzestīgām salīdzinot ar 25-49 gadus veciem indivīdiem (OR=3,1; 1,40-6,76). Līdzestība pētījumā definēta kā ieņemti 95% nozīmētās pēdējā mēneša zāļu devas²¹⁵. Jau pieminētajā *Sherr et al.* (Anglija) pētījumā arī noskaidrojās, ka, palielinoties vecumam, nelīdzestības izredzes samazinās (OR=0,97 vecumam paaugstinoties par vienu gadu, ja nelīdzestība tiek definēta kā vismaz viena neieņemta vai nepareizi ieņemta zāļu deva pēdējās nedēļas laikā; 0,95-0,99). Pārdefinējot nelīdzestību kā vismaz divas neieņemtas devas pēdējās nedēļas laikā, vecuma atšķirības kļuva krasākas – OR=0,91 (0,87-0,96)¹⁹⁷. *Ko et al.* publicētajā pētījumā tika aplūkota līdzestība ne tikai terapijai, bet arī HIV aprūpei (līdzestība definēta kā vismaz viena vizīte sešu mēnešu laikā konkrētajā veselības

aprūpes iestādē). Noskaidrots, ka personām vecumā virs 50 gadiem izredzes būt līdzestīgām bija vairāk kā divas reizes lielākas nekā jaunākām PLHIV (OR=2,54; 1,04-6,16)¹⁹⁶.

Aplūkojot PZMG rādītāju, secināms, ka lielāks vecums HIV diagnosticēšanas brīdī ir saistīts ar zemāku vidējo potenciāli zaudēto mūža gadu skaitu, tādējādi norādot uz mazāku priekšlaicīgas nāves risku, kas saistīts ar īsāku vidējo paredzamo mūža ilgumu, palielinoties indivīdu vecumam^{9,56}. Tā, piemēram, *McDavid Harrison et al.* pētījumā, kurā vidējais PZMG skaits aprēķināts kā starpība starp vidējā paredzamā mūža ilguma rādītājiem vispārējā un PLHIV populācijā, noskaidrots, ka vīrieši 20, 40 un 60 gadu vecumā vidēji zaudēja attiecīgi 25,6, 18,1 un 10,2 potenciālos mūža gadus. Sievietēm šis rādītājs bija attiecīgi 30,7, 20,9 un 11,3 gadi⁹.

1.4.3. Etniskā piederība un HIV infekcijas iznākumi

Etniskā piederība jau izsenis definēta kā viena no veselības notikumu un stāvokļu sociālajām determinantēm, un akadēmiskajā literatūrā ir atrodams plašs informācijas klāsts par nevienlīdzību starp etniskajām grupām gan saistībā ar morbiditāti, gan mirstību²¹⁶. Tomēr joprojām nav pieejama viennozīmīga etniskās piederības definīcija - tā tiek formulēta kā konkrētu bioloģisku, ekonomisku, sociālu, kulturālu, reliģisku, lingvistisku raksturlielumu konstrukcija^{217,218}. Tāpat nav pieejams vienots un konsekvents pētniecības instruments tās noskaidrošanai epidemioloģiskos apsekojumos^{218,219}. Etniskās piederības identificēšanai pētījumos tiek lietots plašs jautājumu formulējumu loks - tautība; valsts, kurā persona dzimusi; laiks, cik ilgi persona dzīvo konkrētajā valstī; valsts, kurā dzimuši personas vecāki; valoda, kuru lieto ģimenē; dzimtā valoda u.tml.²¹⁹.

Līdztekus citām veselības problēmām, arī saistībā ar HIV vērojama nevienlīdzīga situācija etniskās piederības kontekstā, proti, minoritāšu pārstāvji jeb cittautieši tiek uzskatīti par paaugstināta riska grupu attiecībā gan uz inficēšanos ar HIV, gan HIV infekcijas progresēšanu un iznākumiem³⁹. Tā, piemēram, ASV 44% no aplēstajiem HIV inficēšanās gadījumiem 2009.gadā noteikti afrikāņu diasporas pārstāvjiem. HIV incidence minētajā gadā afroamerikāņu vidū bija 69,9 (60,6-79,1) / 100 000 iedzīvotājiem (kas bija 7,7 reizes augstāks rādītājs kā baltajai rasei) un spāņu / latīņamerikāņu etniskās piederības pārstāvju vidū - 26,4 (22,0-30,9) / 100 000 iedzīvotājiem (2,9 reizes augstāks rādītājs salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem)²²⁰. AIDS incidence afroamerikāņu populācijā 2008.gadā bija 49,3 uz 100 000

iedzīvotājiem, kas bija 10 reizu augstāks rādītājs nekā baltās rases pārstāvjiem⁴⁰. Līdzīgas sakarības atrastas arī ne vien vispārējās populācijas ietvaros, bet arī pētījumos paaugstināta inficēšanās riska grupās^{221,222}. Piemēram, Igaunijā INL vidū veiktā pētījumā noskaidrots, ka etnisko igauņu vidū HIV prevalence ir vairāk nekā divas reizes zemāka nekā cittautiešu vidū - attiecīgi 25,0% igauņiem, 58,8% krievu tautības narkotiku injicētājiem un 56,3% citu tautību INL vidū²²¹. Arī Ķīnā, kurā identificēta viena no lielākajām INL populācijām pasaulē¹²², konstatēts, ka INL, kuri ir etnisko minoritāšu pārstāvji, ir trīs reizes augstākas izredzes būt HIV inficētiem salīdzinājumā ar vadošās etniskās grupas pārstāvjiem (OR=3,11; 1,67-5,80)²²². Tāpat VSV populācijas pētījumi liecina, ka HIV prevalence etnisko minoritāšu vidū ir ievērojami augstāka. *Lieb et al.* ASV veiktajā pētījumā identificēts, ka, atkarībā no štata, prevalence afroamerikāņu VSV vidū ir 2,9-7,1 reizes augstāka salīdzinājumā ar baltās rases VSV, savukārt spāņu / latīņamerikāņu etniskās piederības VSV vidū tā ir 0,7-2,2 reizes augstāka²²³.

Lielā daļā aplūkotās literatūras par HIV iznākumu rādītājiem PLHIV etniskā piederība nav iekļauta datu analīzes modeļos kā neatkarīgs mainīgais. Tas varētu būt izskaidrojams ar grūtībām iekļaut šo faktoru starptautiskos daudzcentru kohortas pētījumos etnisko minoritāšu izteiktās nacionāla un starptautiska mēroga heterogenitātes un tautību daudzskaitlīguma dēļ. Arī tad, ja etniskā piederība daudzcentru pētījumos aplūkota, tā visbiežāk kategorizēta saistībā ar ādas krāsu, neaplūkojot baltās rases etniskās apakšgrupas.

Rubin et al. pētījumā, kas veikts ASV, izmantojot valsts nāves cēloņu datu bāzi, secināts, ka negroīdās rases pārstāvjiem kopumā ir piecas reizes augstāks risks mirt ar HIV saistītiem nāves cēloņiem, salīdzinot ar balto rasi (MRR=5,23; 4,88-5,62)⁴¹. Savukārt D:A:D pētījumā noskaidrots, ka negroīdās rases pārstāvjiem ir zemāks ar AIDS saistītais nāves risks (MRR salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem 0,74; 0,56-0,98), savukārt lielāks risks mirt no citiem / ārējiem nāves cēloņiem (MRR=1,53; 1,15-2,03). Autori gan šai atšķirībai nerod specifisku, ar PLHIV rasi saistītu skaidrojumu, bet uzskata, ka atšķirību pamatā ir kādi citi, modelī neiekļauti sociāli ekonomiski faktori⁸.

Agrīnajos izdzīvotības pētījumos noteikts, ka etniskajām minoritātēm ir augstāks nāves risks. Piemēram, *Rothenberg et al.* ASV veiktais pētījums uzrādīja, ka viena gada izdzīvotība baltās rases pārstāvjiem bija 54,8%, afroamerikāņiem - 42,8% un spāņu / latīņamerikāņu etniskajai grupai - 44,0%. Trīs gadu izdzīvotības rādītājs bija attiecīgi 24,2%, 21,5% un 18,3%. Draudu attiecība afroamerikāņiem, salīdzinājumā ar balto rasi,

bija 1,17 ($p=0,004$). Spāņu / latīņamerikāņu etniskās piederības pārstāvjiem šis rādītājs bija identisks - 1,17 ($p=0,008$)¹³⁴. *Melnick et al.* pētījumā, kas arī veikts ASV, noskaidrots, ka negroīdās rases pārstāvjiem risks attiecībā uz *exitus letalis* bija pusotru reizi augstāks kā baltajai rasei ($HR=1,55$; 1,12-2,15)¹⁷⁰. Taču abi šie pētījumi veikti pirms HAART ieviešanas. Vēlāko pētījumu rezultāti nav tik viennozīmīgi - *Pantazis et al.* publikācijā par CASCADE kohortas pētījuma rezultātiem secināts, ka melnādainajām PLHIV (gan tām, kuras uzturas Eiropā, Austrālijā vai Kanādā, gan tām, kuras dzīvo Āfrikas valstīs), AIDS stadija iestājas ievērojami ātrāk nekā citas etniskās piederības pārstāvjiem (Kaplan-Meier līknes statistiski ticami atšķirās novērojuma laikā, kas ilga sešus gadus pēc serokonversijas, $0=0,002$). Taču starp etniskajām grupām netika novērotas atšķirības attiecībā uz *exitus letalis* ($p=0,177$)⁴². *Cook et al.* pētījumā arī tika novērots rasu atšķirības. PLHIV sieviešu vidū draudu attiecības rādītājs, izvēloties balto rasi kā references kategoriju, afroamerikāņiem bija 1,6 (1,0-2,4), taču pēc samērošanas ar citiem faktoriem (piemēram, depresīvu simptomu esamību), šī sakarība kļuva statistiski nenozīmīga³⁵. *Poundstone et al.* pētījumā krasas rasu atšķirības netika atrastas (HR negroīdajai rasei vs. baltajai attiecībā uz *exitus letalis* vai AIDS bija 0,92; 0,81-1,05)¹⁸.

Pētot PZMG rādītāju, arī tika pierādīts, ka afroamerikāņu un spāņu / latīņamerikāņu etniskās piederības pārstāvjiem šis slimības sloga rādītājs ir ievērojami augstāks kā baltās rases pārstāvjiem. Attiecīgi 20, 40 un 60 gadu vecumā baltās rases pārstāvji zaudēja 24,4, 16,9 un 9,3 potenciālos mūža gadus (salīdzinot vidējo paredzamo mūža ilgumu PLHIV un vispārējā populācijā), afroamerikāņi zaudēja 26,4, 18,1 un 10,1 mūža gadus un spāņu / latīņamerikāņu etniskās piederības pārstāvjiem šis rādītājs bija visaugstākais - 30,2, 23,3 un 15,3 potenciālie mūža gadi⁹.

Aplūkojot augstākas mirstības un zemāku izdzīvotības rādītāju etnisko minoritāšu vidū iemeslus, ir secināts, ka etnisko minoritāšu pārstāvjiem raksturīgas komorbiditytes, piemēram, ar tuberkulozi. Pieminētajā *Pantazis et al.* pētījumā, lai gan melnādainajām PLHIV bija augstāks risks attīstīties AIDS stadijai, šīs sakarības zuda, nodalot tos AIDS gadījumus, kuros indikatorslimības bijusi tuberkuloze ($p=0,06$). Tomēr autori nenoliedz, ka viens no reziduālajiem atšķirību izskaidrojošiem faktoriem varētu būt arī ģenētiskas īpatnības⁴².

Tāpat etniskajām minoritātēm raksturīga vēla HIV infekcijas diagnosticēšana, ART pieejamības ierobežojumi un zemāka līdzestība aprūpei un terapijai, kas veicina HIV infekcijas straujāku pāreju AIDS stadijā un paaugstina nāves risku^{9,23,224}.

Piemēram, *Weis et al.* pētījumā ASV pierādīts, ka, salīdzinot ar baltās rases PLHIV, afroamerikāņu un latīņamerikāņu izcelsmes personām izredzes attiecībā uz vēlu infekcijas diagnosticēšanu ir aptuveni divas reizes augstākas - OR attiecīgi 1,50 (1,26-1,79) un 2,29 (1,55-3,38)¹⁹³. *Mugavero et al.* pētījums liecina, ka etnisko minoritāšu pārstāvji ievērojami biežāk kā baltās rases PLHIV nav uzsākuši aprūpi pēc HIV infekcijas diagnosticēšanas (baltās rases pārstāvjiem vīriešiem vs. etnisko minoritāšu vīriešiem OR=1,75; 1,05-2,91)²²⁵. *Sherr et al.* pētījumā Anglijā noskaidrots, ka pēdējās nedēļas laikā nelīdzestīgi (nav ieņēmuši divas vai vairāk zāļu devas) bijuši 7,3% baltās rases PLHIV, savukārt negroīdās rases HIV inficētās personas nelīdzestīgas bijušas vairāk kā divas reizes biežāk - 18,3% gadījumu. Aziātu un citu etnisko minoritāšu pārstāvju vidū nelīdzestība novērota 10,5% respondentu¹⁹⁷.

Literatūra lecina, ka iepriekš minēto novērojumu gan par HIV inficēšanās, gan HIV infekcijas straujākas progresēšanas rika etniskajām atšķirībām pamatā ir daudzu faktoru kopums (t.s. strukturālie faktori, kas darbā definēti jau iepriekš). Tiek uzskatīts, ka risku paaugstina konkrētajai tautībai, tās kultūrai raksturīgie veselības ticējumi un veselības paradumi^{39,216}.

Literatūrā atrodamas arī norādes par to, ka risku paaugstina nevis etniskā piederība kā tāda, bet tā nereti kalpo kā personas sociālā un ekonomiskā stāvokļa marķieris, proti, etnisko minoritāšu pārstāvjiem salīdzinājumā ar vispārējo populāciju vai konkrētās valsts pamatnācijas pārstāvjiem nereti ir vairāk raksturīga nabadzība, dažādi šķēršļi profilakses un veselības aprūpes pakalpojumu saņemšanā (tai skaitā valodas barjera, veselības aprūpes profesionāļu un sabiedrības kopumā stigmatizējoša un rasistiska attieksme pret etnisko minoritāšu pārstāvjiem u.tml.)^{39,41,216,222,223}.

Tā, piemēram, iepriekš minētā Igaunijas INL pētījuma autori novērojumu, ka krieviski runājošiem narkotiku injicētājiem ir augstākas izredzes būt HIV inficētiem, papildina ar informāciju, ka INL, kuri ir cittautieši, vidū ir novērota augstāka riskantas uzvedības prevalence, piemēram, krievu tautības INL biežāk narkotiku lietošanu uzsākuši uzreiz ar parenterālu ievadi, kamēr igauņu tautības - ar citiem, mazāk riskantiem narkotiku ievadīšanas paņēmieniem, krievu tautības INL biežāk izvēlas lietot heroīnu vai citus opioīdus, kamēr igauņi - amfetamīnu (amfetamīna lietošana ir mazāk riskanta saistībā ar to, ka tam nepieciešams mazāks injekciju biežums, kā arī tam ir zemāks pārdozēšanas risks)^{221,226}. Eksperti skaidro, ka iemesls šādai atšķirīgai HIV un veselības uzvedības prevalencei starp etniskajām grupām varētu būt bezdarba līmeņa strauja paaugstināšanās krievvalodīgo vidū pēc Padomju Savienības sabrukuma. Tā un

citū faktoru rezultātā šī etniskā grupa laika gaitā ir tikusi sociāli marginalizēta²²¹. Arī Latvijā veikti pētījumi liecina par krievu tautības pārstāvju riskantāku veselības uzvedību - piemēram, narkotiku lietošanas izplatības pētījumā noskaidrojās, ka pēdējā gada laikā narkotikas lietojuši 6,4% krievu un uz pusi mazāk latviešu (3,6%)¹⁵¹.

Pieminētajā Ķīnas INL pētījumā autori HIV inficēšanās riska etniskās atšķirības skaidro ar to, ka konkrēto etnisko minoritāšu pārstāvji visbiežāk dzīvo lauku reģionos, strādā mazāk apmaksātu darbu, t.i., ir ar ievērojami zemāku sociāli ekonomisko statusu²²².

Augstāk minētajā *Rubin et al.* pētījumā tika atrasta mijiedarbība starp rasi un HAART laika periodu, proti, HAART periodā minētās rasu atšķirības ir izteiktākas nekā pirms HAART perioda. Proti, laikā no 1987.-1994.gadam mirstības attiecība afroamerikāņiem salīdzinājumā ar balto rasi bija 3,66, laikā no 1995.-1998.gadam - 5,17 un laikā no 1999.-2005.gadam - 7,92, kas liecina par to, ka izdzīvotības rādītāju uzlabošanās fundamentālu HAART uzlabojumu rezultātā nav heterogēna laikā, un tā ir atšķirīga arī dažādās iedzīvotāju grupās. Šajā gadījumā, nevienlīdzība starp rasu pārstāvjiem tikai pieaug, uzlabojoties HIV aprūpei, kas, kā autori norāda, ir saskaņā ar pamata cēloņu teoriju (*fundamental cause theory, Link B. G., Phelan J., 1995*). Proti, teorija liecina, ka no sasniegumiem medicīnā lielāku labumu gūst personas, kuras raksturo labāki sociāli ekonomiskie apstākļi, t.i., kurām ir pamata faktori, kas *a priori* nosaka lielākas izredzes atveseļoties - kuras necieš no diskriminācijas, kurām ir labāk pieejami tādi resursi kā zināšanas, finanses, vara, veiksmīgs sociālais tīklojums u.tml.. Un etniskās minoritātes, kā minēts iepriekš, nereti nepieder pie šīm sabiedrības grupām^{41,227}.

Attiecībā uz etnisko piederību literatūrā tiek uzsvērts, ka, lai ierobežotu HIV epidēmiju un uzlabotu PLHIV izdzīvotību un dzīves kvalitāti, profilakses un aprūpes pakalpojumiem valstī būtu jābūt specifiskiem - kulturāli un kontekstuāli pielāgotiem un pieņemamiem konkrētās tautības pārstāvjiem³⁹.

1.4.4. Dzīvesvietas saistība ar HIV infekcijas iznākumiem

Līdzīgi kā 1.2.1. sadaļā aprakstītas izteiktas teritoriālas atšķirības HIV izplatībā pasaules valstu kontekstā, šādas atšķirības novērojamas arī katras valsts iekšienē. Literatūra liecina, ka HIV prevalence un incidence ir izteikti augstāka t.s. urbānajās teritorijās (*urban areas*)^{5,85,112,115} (terminam nav vienotas definīcijas, bet tas norāda uz industrializētām teritorijām ar augstu iedzīvotāju blīvumu, salīdzinoši lielu iedzīvotāju

skaitu, labākiem sociāli ekonomiskajiem rādītājiem, iedzīvotāju atšķirīgu dzīves stilu u.tml.^{43,44}). Latvijā HIV izplatībā novērojama tieši šāda situācija - augstākie prevalences un incidences rādītāji vērojami Rīgā (kas ir valsts galvaspilsēta un vienlaicīgi pilsēta ar vislielāko iedzīvotāju skaitu) un Pierīgas reģionā²²⁸. Piemēram, 2010.gadā Rīgā tika reģistrēti 63% no visiem jaunajiem HIV gadījumiem¹³¹, kas, ņemot vērā, ka galvaspilsētas reģionā šajā gadā dzīvoja 31,4% Latvijas iedzīvotāju¹²⁹, ir augsts rādītājs. Minētie Latvijas reģioni vienlaicīgi ir arī teritorijas ar lielāko INL populāciju^{130,228}, kā arī sakrīt ar EK noteiktajām urbānajām teritorijām Latvijā⁴⁴. Piemēram, Latvijā veiktās problemātiskās narkotiku lietošanas aplēses liecina, ka tās prevalence valstī kopumā pieaugušo iedzīvotāju populācijā ir zem 5 / 1000 iedzīvotājiem, kamēr Rīgā šis rādītājs pārsniedza 10 / 1000 iedzīvotājiem (2006., 2008., 2009.gados veiktie aprēķini)¹³⁰.

Literatūrā ir pieejama visai plaša informācija par HIV incidences un prevalences rādītāju nacionālajām teritoriālajām atšķirībām, taču ir secināts, ka informācija par dzīvesvietas (t.i. vai tā ir urbānā teritorijā vai ārpus tās) saistību ar HIV iznākumu rādītājiem ir visai ierobežota, un longitudinālajos pētījumos šis faktors netiek iekļauts kā neatkarīgais mainīgais^{45,46}. Taču atsevišķos literatūrā atrodamos pētījumos ir secināts, ka mirstības un izdzīvotības rādītāji urbānos rajonos dzīvojošām PLHIV ir būtiski augstāki, salīdzinot ar lauku teritorijām^{34,45,46,47}. Piemēram, ASV veiktā retrospektīvā kohortas pētījumā par laika periodu no 1998.-2006.gadam novērots, ka divu gadu mirstība (noteikta ar izdzīvotības analīzes palīdzību) lauku iedzīvotājiem bija 15,3% (12,9-18,2), savukārt urbāno teritoriju iedzīvotājiem - 11,7% (11,0-12,5) (atšķirība ir statistiski ticama - $p=0,004$). Mirstības rādītājs pētītajā laika periodā bija attiecīgi 8,5 laukos un 6,3 pilsētās uz 100 pg. Draudu attiecība saistībā ar *exitus letalis* arī norādīja uz augstāku risku laukos dzīvojošajām PLHIV - $HR=1,34$ (1,05-1,50)⁴⁵. Arī Apvienotajā Karalistē veikts pētījums liecina, ka HIV inficētām personām, kuras dzīvo ārpus lielākajām pilsētām, izredzes attiecībā uz *exitus letalis* ir divas reizes augstākas nekā pilsētu iedzīvotājiem - $OR=2,1$ (1,1-4,2; $p=0,03$)⁴⁶. *Espinoza et al.* pētījums latīņamerikāņu etniskās piederības pārstāvju vidū ASV arī liecināja, ka zemāki izdzīvotības rādītāji ir ārpus urbānām teritorijām dzīvojošām PLHIV - viena gada izdzīvotība urbānajai PLHIV populācijai bija 94% un trīs gadu - 91%, savukārt lauku reģionos attiecīgi 87% un 83%³⁴.

Jau pieminētajā ASV pētījumā *exitus letalis* draudu attiecība samazinājās pēc samērošanas ar vēlu HIV aprūpes uzsākšanu (rādītājs samazinājās no 1,34 līdz 1,18 (0,93-1,50)). Tādējādi autori izdarīja secinājumu, ka augstākas mirstības lauku PLHIV

populācijā pamatā ir PLHIV novēlota stāšanās uzskaitē pie infektologa un specifiskās veselības aprūpes vēla uzsākšana lauku teritorijās. Proti, laukos dzīvojošām PLHIV biežāk uzskaitē stāšanās brīdī (vai 6 mēnešu laikā pēc tā) tika noteikta AIDS stadija (15,2 vs. 12,0%, $p=0,01$), kā arī biežāk bija zems CD4 šūnu skaits - augstāks par 350 tas bija 36,3% urbāno teritoriju iedzīvotājiem un tikai 27,8% lauku iedzīvotājiem ($p<0,001$)⁴⁵.

Arī citos pētījumos autori apliecina, ka sliktāku PLHIV lauku teritorijās veselības rādītāju pamatā ir ierobežojumi HIV ārstēšanas un aprūpes pieejamībā (turklāt ne tikai attiecībā uz specifisko HIV aprūpi, bet arī tās atbalsta pasākumiem - garīgās veselības veicināšanas pakalpojumiem, narkotisko vielu atkarības ārstēšanas iespējām un PLHIV sociālā atbalsta pasākumiem²²⁹). Piemēram, *Reif et al.* 2005.gadā publicētajā HIV veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju aptaujā noskaidrots, ka lauku reģionos praktizējošie speciālisti pētījumā minējuši lielāku skaitu dažādu šķēršļu veselības aprūpes saņemšanai PLHIV nekā pilsētās strādājošie - vidējais minētais nozīmīgo šķēršļu skaits attiecīgi bija 4,1 un 2,1 ($p<0,001$)²³⁰. Viens no šādiem biežāk minētajiem ierobežojumiem ir augstāka HIV stigmatizācija lauku reģionos. Līdz ar to bažas par konfidencialitāti un, kā minēts literatūrā, anonimitātes mazās lauku teritorijās neiespējamība²³¹, kavē iedzīvotājus veikt HIV testu un tā pozitīva rezultāta gadījumā atklāt šo informāciju ģimenes ārstam vai ārstam speciālistam^{34,45,47,193,194,224,230,231,232}.

Tāpat, pat ja HIV aprūpe lauku reģionos ir pieejama, tā ir mazāk kvalificēta. Parasti lauku reģionu ārstu redzeslokā nonāk visai neliels PLHIV skaits, līdz ar to medicīnas personālam ir maz iespēju gūt pieredzi un specializēties konkrēti HIV aprūpes jomā^{34,45,46,47,229,232}. Tā, piemēram, *Cohn et al.* veiktajā pētījumā ASV noteikts, ka mazāk urbanizētajos reģionos dzīvojošās PLHIV biežāk kā pilsētu iedzīvotāji aprūpi saņem no speciālistiem ar mazu pieredzi HIV jomā - speciālistus, kuri pēdējā pusgada laikā aprūpējuši ne vairāk kā 10 PLHIV, apmeklēja 38% lauku un tikai 3% pilsētu iedzīvotāju²²⁹. Arī vēlāka šī pētījuma publikācija, kurā atspoguļota padziļināta statistiskā analīze, liecina, ka 81,9% PLHIV, kurām aprūpes saņemšanai bija jādodas no lauku uz urbānu reģionu, viņu ārstējošais medicīniskais personāls mēneša laikā vizītēs pieņēma vairāk kā 50 HIV inficētus individuus, salīdzinājumā ar 29,2% PLHIV, kuras aprūpi saņēma tuvu dzīvesvietai ārpus urbānām teritorijām (22,3% no lauku reģionos aprūpi saņēmušajām PLHIV to saņem pie medicīnas personāla, kuri vizītēs mēneša laikā pieņēma ne vairāk kā piecus HIV pacientus)²³². Literatūrā atrodama arī informācija par to, ka ārstu populācijā lauku reģionos valda mīts, ka HIV ir tikai lielo pilsētu

problēma un tādējādi tai nav pievēršama pastiprināta uzmanība savas prakses ietvaros^{47,194}.

Mazāk kvalificētas aprūpes saņemšanu lauku reģionos apliecina arī pētījumi, kuros noskaidrots, ka laukos dzīvojošas PLHIV biežāk izvēlas veselības problēmu gadījumā griezties pie ģimenes ārsta, atšķirībā no urbānām PLHIV populācijām, kurām ārsts infektologs ir pieejamāks^{45,47}. Taču ir novērots, ka ģimenes ārsti un speciālisti ārpus urbānām teritorijām pieredzes trūkuma dēļ nereti neatpazīst progresējošas HIV infekcijas klīniskās pazīmes, līdz ar to pacients var nesaņemt adekvātu savlaicīgu aprūpi un terapiju^{45,233}. *Paauw et al.* pētījumā, kurā tika pārbaudītas primārās aprūpes ārstu (internistu, ģimenes ārstu u.c.) prasmes atpazīt un diagnosticēt biežākās AIDS indikatorslimības un progresējošas HIV infekcijas klīniskās pazīmes, noskaidrojās, ka, piemēram, Kapoši sarkomu diagnosticēja tikai 25,8% gadījumu un difūzu limfadenopātiju noteica tikai 17,3% ārstu²³³. Un literatūrā ir atrodami pierādījumi tam, ka ārsta / aprūpes iestādes pieredze HIV aprūpes pakalpojumu sniegšanā ir saistīta ar mirstības rādītājiem. Piemēram, *Greig et al.* pētījuma rezultāti liecina, ka personu vidū, kuras aprūpi saņēma iestādēs ar vairāk kā 12 mēnešu pieredzi HIV aprūpes pakalpojumu sniegšanā, mirstība ir zemāka nekā tām PLHIV, kuras aprūpi saņem iestādēs ar mazāk kā 12 mēnešu pieredzi šādu pakalpojumu sniegšanā (HR=0,77; 0,66-0,89)²³⁴.

HIV aprūpes pieejamību kavē arī tās centralizācija lielajās pilsētās un līdz ar to attālums līdz aprūpes iestādei un transporta ierobežojumi (transporta trūkums, finansiāli apsvērumi)^{24,45,47,224,225,230,232,234}. Viss iepriekš minētais ne vien kavē aprūpes savlaicīgu uzsākšanu, bet arī tās regularitāti un pacientu līdzestību ART^{45,229}. Piemēram, pieminētajā *Schur et al.* pētījumā 28,8% ārpus urbānām teritorijām dzīvojošo PLHIV, kurām HIV aprūpes saņemšanai bija jādodas uz lielajām pilsētām, atzīmēja, ka viņu aprūpē pēdējā pusgada laikā ir bijuši pārtraukumi attāluma un transporta pieejamības dēļ, salīdzinājumā ar 7,6% PLHIV, kuras aprūpi saņēma tuvu dzīvesvietai²³². Līdzīgi arī *Mugavero et al.* pētījumā (ASV) noskaidrots, ka PLHIV, kuras dzīvoja ārpus konkrētā teritoriālā apgabala, kurā atradās centrālā HIV aprūpes klīnika, ievērojami biežāk nebija uzsākuši aprūpi pēc infekcijas diagnosticēšanas (OR=1,59; 1,02-2,48)²²⁵. *Mulissa et al.* pētījums (Etiopija) arī liecina, ka personas ārpus urbānām teritorijām ievērojami neregulārāk apmeklē HIV aprūpes iestādes (HR lauku vs. urbāno teritoriju iedzīvotājiem attiecībā uz aprūpes pārtraukšanu periodā, kamēr vēl nav nepieciešama HAART - 1,8 (1,5-2,2) un urbāno teritoriju vs. lauku iedzīvotājiem periodā, kad tiek

saņemts ART, HR=0,5 (0,3-0,6))²⁴. Arī *Greig et al.* pētījumā ART nelīdzestība 30 mēnešu periodā bija cieši saistīta ar pacienta dzīvesvietu - lauku reģionos dzīvojošiem bija teju četras reizes augstāks risks būt nelīdzestīgiem - HR=3,83 (3,49-4,20)²³⁴.

Schur et al. pētījumā ASV aprakstīts, ka no lauku reģionos dzīvojošās PLHIV populācijas HIV aprūpi attālināti savai dzīvesvietai (urbānos rajonos) retāk saņem gados vecāki indivīdi, kā arī injicējamo narkotiku lietotāji²³². Šīs varētu būt tās personu grupas, kurām attālums līdz specializētajai HIV medicīnas iestādei ir īpaši nozīmīgs šķērslis adekvātas aprūpes saņemšanai. Tomēr literatūrā atrodama arī informācija, ka arī kvalitatīvas decentralizētas aprūpes gadījumā PLHIV izvēlas mērot ceļu uz lielajām pilsētām, jo inficēto personu populācijā valda dezinformācija vai pieņēmumi, ka aprūpe ir labāka urbānās teritorijās²³².

Jāatzīmē, ka arī Latvijā PLHIV aprūpe un ārstēšana līdz 2010.gadam bija centralizēta - to valstī varēja saņemt tikai vienā vietā - Latvijas Infektoloģijas centrā Rīgā²³⁵, no kā, ņemot vērā iepriekš aprakstītos literatūras datus, iespējams izvirzīt hipotēzi, ka ārpus Rīgas dzīvojošajām PLHIV ir ierobežojumi aprūpes saņemšanai un tādējādi arī negatīvāki veselības iznākumu rādītāji.

Jāpiemin, ka iepriekš minētajā Apvienotās Karalistes pētījumā par dzīvesvietas ietekmes uz HIV iznākumu rādītājiem izredžu attiecības rādītājs ir samērots pēc sociāli demogrāfiskiem faktoriem, kā arī pēc HIV diagnosticēšanas gada, tā, vai persona saņem ART, vai personai ir veselības apdrošināšana, pēc attāluma līdz aprūpes iestādei un citiem aprūpes pieejamības indikatoriem. Līdz ar to autori uzsver, ka nepieciešams veikt papildus izpēti, lai atklātu vēl citus faktorus, kas izskaidrotu dzīvesvietas ietekmi uz PLHIV mirstību⁴⁶. Literatūra liecina, ka viens no šādiem „citiem faktoriem”, kas ietekmē ārpus urbānajām teritorijām dzīvojošu PLHIV veselības iznākumus varētu būt vēlā HIV diagnosticēšana, piemēram, jau iepriekš pieminētās paaugstinātās stigmatizācijas dēļ^{34,193,194}. Taču modernajā jeb t.s. HAART periodā agrīna diagnostika ir īpaši nozīmīga, jo, tas sniedz iespēju savlaicīgi uzsākt aprūpi un antiretrovirālo terapiju, tādējādi ievērojami pagarinot PLHIV dzīves kvalitāti un mūža ilgumu¹⁹⁴. Piemēram, *Weis et al.* veiktajā pētījumā ASV pierādīts, ka, samērojot pēc PLHIV vecuma, dzimuma, etniskās piederības un HIV transmisijas veida, ārpus urbānām teritorijām dzīvojošajiem indivīdiem bija augstākas izredzes attiecībā uz vēlu infekcijas diagnosticēšanu (definēta kā AIDS stadijas noteikšana gada laikā pēc HIV diagnozes) - OR=1,19 (1,02-1,38). Mediānais CD4 šūnu skaits, diagnosticējot infekciju, arī bija augstāks pilsētu iedzīvotājiem, salīdzinot ar lauku teritorijām - 193 vs. 167¹⁹³. *Espinoza*

et al. publikācijā atrodama līdzīga atrade - lauku reģionos dzīvojošām PLHIV vēlas HIV diagnozes prevalence bija 1,23 reizes (1,18-1,28) augstāka nekā urbānajās teritorijās dzīvojošo vidū³⁴.

Papildus stigmatizācijai vēl viens iemesls vēlai HIV diagnosticēšanai lauku rajonos, ir ierobežotas HIV testa veikšanas iespējas. *Ohl et al.* 2011.gadā publicētais vispārējās populācijas pētījums, kas veikts ASV, liecina, ka lauku iedzīvotāji HIV testu pēdējā gada laikā veikuši daudz retāk nekā urbāno teritoriju iedzīvotāji - OR=0,65 (0,57-0,75)¹⁹⁴. Latvijas seksuāli reproduktīvās veselības pētījumā identificēta līdzīga sakarība. HIV testa veikšanas mūža prevalence laukos dzīvojošo seksuāli reproduktīvā vecuma respondentu vidū bija zemāka nekā pilsētās dzīvojošajiem - attiecīgi ārpus Rīgas 27,4% sieviešu un 18,2% vīriešu un Rīgā 45,8% sieviešu un 31,5% vīriešu¹⁹⁵.

Viens no skaidrojumiem varētu būt, ka lauku populācijās ir daudz zemāka paaugstināta inficēšanās riska uzvedības prevalence. Taču augstāk minētais *Ohl et al.* pētījumā identificētais izredžu attiecības rādītājs ir samērots pēc iedzīvotāju pašu ziņotajiem riska faktoriem, kas liecina, ka zemajiem testēšanās rādītājiem ir cits cēlonis, piemēram, konfidencialas testa veikšanas vietu trūkums. Autori noskaidrojuši, ka laukos ievērojami biežāk kā lielajās pilsētās iedzīvotāji HIV testu veikuši stacionārā (attiecīgi 24,9% vs. 17,2% no visiem HIV testu veikušajiem indivīdiem) nevis ambulatori vai vietās ārpus medicīnas iestādēm (piemēram, zema sliekšņa centros). Protams, viens no iemesliem varētu būt arī tas, ka lauku iedzīvotājiem ir mazāk izteikta sava inficēšanās riska apzināšanās (*risk perception*) sakarā ar zemākiem HIV incidences un prevalences rādītājiem ārpus urbānajām teritorijām¹⁹⁴.

Saskaņā ar visu minēto, literatūrā secināts, ka valstīm jāpievērš īpaša uzmanība ārpus urbanizētām teritorijām dzīvojošu PLHIV aprūpes jautājumiem, piemēram, paplašinot anonīma un konfidenciala HIV testa veikšanas iespējas (piemēram, izmantojot t.s. ātrās testa sistēmas (*rapid tests*)), tādējādi veicinot agrīnu infekcijas noteikšanu¹⁹⁴. Tāpat, tā kā gan finansiālu, gan organizatorisku apsvērumu dēļ laukos ieviest specializētu HIV aprūpi ir sarežģīti un ne vienmēr rentabli²³², viens no risinājumiem varētu būt HIV jomā specializēta ārsta infektologa izbraukumi uz veselības aprūpes iestādēm ārpus centrālajām klīnikām lielajās pilsētās, vai cieša sadarbība starp pilsētu un lauku reģionu medicīnas darbiniekiem katra atsevišķā HIV gadījuma vadībā (t.s. *case management*)^{47,232}. Taču neapšaubāmi joprojām ir nepieciešams sistemātiski veikt ārpus urbānās vides strādājošo ārstu un vidējā medicīnas personāla apmācību un izglītošanu HIV infekcijas jautājumos²³². Vēl viena

no alternatīvām pieejām, kas pētījumos pierādīta kā efektīva, ir PLHIV aprūpes integrēšana citos veselības aprūpes pakalpojumos, sevišķi lauku reģionos un teritorijās ar zemu HIV prevalenci. Šāda pieeja veicina pacientu līdzestību aprūpei, jo nodrošina holistisku pieeju pacienta veselībai (rūpes par veselību kopumā, vienota pieeja ārstēšanā - ne tikai vienas infekcijas (HIV), bet arī koinfekciju, oportūnistisko un citu (piemēram, atkarības, diabēta u.c.) saslimšanu ārstēšana vienuviet, nevis nosūtot uz citām medicīnas iestādēm). Tā veicina arī HIV stigmas mazināšanos, padarot to par vienu no daudzām hroniskām saslimšanām, kam nepieciešama ilgstoša aprūpe un regulāra saskare ar ārstniecības iestādēm. Piemēram, *Greig et al.* pētījumā pierādīts, ka pacienti, kuri saņem šādu integrētu HIV aprūpi, salīdzinājumā ar tiem, kuri aprūpi saņem centralizēti, specifiskās ārstniecības iestādēs, ir līdzestīgāki ART (novērojums ilga 30 mēnešus), proti, nelīdzestības draudu attiecība integrētai vs. centralizētai aprūpei bija 0,71 (0,61-0,83). Draudi attiecībā uz *exitus letalis* abām pieejām bija vienādi - HR=1,02 (0,83-1,24)²³⁴. Taču jāatzīmē, ka minētais pētījums veikts Subsahāras Āfrikā, līdz ar to šo rezultātu attiecināšana uz Eiropas valstīm ar ierobežotu HIV aprūpes pieejamību ir limitēta.

1.4.5. Atrašanās penitenciārajās iestādēs un HIV infekcijas iznākumi

Ir aprēķināts, ka pasaulē kopumā ieslodzīto populāciju veido 9,8 miljoni personu (2008.gada aplēses). Lielākais ieslodzīto īpatsvars, rēķinot uz 100 000 iedzīvotājiem, ir ASV (748) un Krievijā (595)²³⁶. Pirmās publikācijas par AIDS gadījumiem ieslodzītuma vietās datējamas jau ar 1982./1983.gadu²³⁷, t.i., neilgi pēc gadījumu ziņojumiem VSV populācijā - *Hanrahan et al.* 1982.gadā un *Wormser et al.* 1983.gada publikācijā aprakstīja septiņus AIDS un *Pneumocystis carinii* pneimonijas gadījumus iepriekš veselīgiem vīriešiem, kuri atradās sociālās korekcijas iestādēs Ņujorkā. Neviens no vīriešiem nebija VSV, taču visi bija injicējuši narkotikas pirms inkarcerācijas. Visi vīrieši tika izmeklēti hospitalizācijas laikā un trīs no tiem mira 2-10 mēnešu laikā pēc simptomu parādīšanās^{238,239}. Tādējādi jau šajā agrīnajā publikācijā secināts, ka personas, kuras atrodas ieslodzījumā, ir vēl viena no populācijām, kurās vērojami paaugstināti AIDS izplatības rādītāji. Vēlākās publikācijas pēc HIV vīrusa atklāšanas apliecina paaugstinātu inficēšanās risku un attiecīgi augstu prevalenci cietumu populācijās. Daudzās pasaules valstīs infekcijas prevalence ieslodzīto vidū ievērojami pārsniedz rādītājus vispārējā sabiedrībā^{236,240,241,242}. 2007.gadā veikts literatūras apskats liecina, ka valstis ar augstākajiem HIV prevalences rādītājiem cietumos (virs 10%), piemēram,

Austrumeiropā ir Lietuva, Ukraina, Slovākija, Rumānija, kā arī Igaunija²⁴¹. Igaunijā no diagnosticētajiem HIV gadījumiem 2003.gadā 32% noteikti ieslodzītajiem; 2009.gadā šis īpatsvars bija 16%¹²⁵. Ņemot vērā, ka HIV prevalence vispārējā pieaugušo (15–49 gadi) populācijā Igaunijā 2010.gadā bija 1,6%²⁴³, iespējams secināt, ka infekcijas prevalence ieslodzījuma vietās valstī ir vairāk nekā sešas reizes augstāka nekā sabiedrībā kopumā.

Arī Krievijā novērota augsta HIV prevalence penitenciārajās iestādēs – piemēram, 2002.gada beigās ieslodzījuma vietās atradās vairāk nekā 36 000 HIV inficētu personu, kas ir aptuveni 20% no valstī zināmajiem, reģistrētajiem inficēšanās gadījumiem²³⁶. HIV prevalence cietumos šajā valstī tādējādi ir aptuveni deviņas reizes augstāka (5,5% 2008.gadā) nekā vispārējā populācijā - aptuveni 0,6% (lai gan atsevišķos valsts reģionos prevalence vispārējā populācijā sasniedz arī līmeni virs 1%)¹²⁵.

Literatūrā minēts, ka, piemēram, Āzijas valstīs (Indija, Taizeme u.c.) HIV prevalence cietumos, atkarībā no ģeogrāfiskās teritorijas, var līdz pat 15 reizēm pārsniegt rādītājus vispārējā populācijā^{121,244}.

Latvijā 2011.gadā bija 12 ieslodzījuma vietas, kurās vidēji uzturas 7000 ieslodzīto (ņemot vērā izmaiņas, ko rada no jauna ieslodzītās un atbrīvotās personas, gadā vidēji saskarē ar penitenciāro sistēmu ir 10 500 personu)²³⁵. No visiem ik gadus reģistrētajiem HIV gadījumiem aptuveni piektā daļa tiek diagnosticēta ieslodzījuma vietās (piemēram, 2010.gadā no reģistrētajiem 274 gadījumiem cietumos diagnosticēti 47 jeb 17,2%)¹³⁰. Šis augstais īpatsvars pamatojams ar intensificētu HIV testa veikšanu penitenciārajā sistēmā, jo, kamēr vispārējā populācijā tests kopumā ir brīvprātīgs, ieslodzījuma vietu sistēmā katra persona pie inkarcerācijas tiek motivēta veikt izmeklējumus HIV vīrusa klātbūtnes organismā noteikšanai²²⁸. Jāatzīst, ka izmeklēto ieslodzīto skaits ik gadus samazinās gan saistībā ar finanšu krīzi un līdz ar to penitenciārās sistēmas budžeta samazinājumu, gan saistībā ar ieslodzīto atteikšanos veikt testu (kas varētu liecināt par pirmstesta konsultācijas kvalitātes uzlabošanas nepieciešamību)²³⁵. Tas nozīmē, ka ieslodzījuma vietās nonāk personas, kuru HIV statuss nav zināms un līdz ar to nav iespējams veikt adekvātus riska uzvedības mazināšanas, kā arī veselības aprūpes pasākumus.

Lai gan aprēķināt HIV punkta prevalenci ir sarežģīti, jo ieslodzīto populācija ir skaitliski ļoti mainīga, tomēr iespējams aplēst, ka infekcijas prevalence, ņemot vērā, ka 2010.gada 31.decembrī ieslodzījumā atradās ap 478 PLHIV²³⁵, ir aptuveni 6-7%²²⁸.

Tātad, ņemot vērā, ka vispārējā populācijā tā ir 186,1 uz 100 000 iedzīvotājiem (skat. darba 1.2.2.nodaļu), var secināt, ka ieslodzījuma vietās HIV izplatība ir vairāk nekā 30 reizi augstāka salīdzinājumā ar rādītājiem sabiedrībā kopumā.

Par HIV infekciju saistībā ar ieslodzījuma vietu sistēmu kā nozīmīgu sabiedrības veselības nozares aktualitāti liecina arī vairākās valstīs novērotie HIV uzliesmojumi cietumos, kas apliecina infekcijas spēju strauji izplatīties slēgtā vidē. Piemēram, Austrumeiropā plaši zināms ir HIV infekcijas uzliesmojums Lietuvā Alītas (*Alytus*) cietumā, kur 2002.gada laikā infekcija tika diagnosticēta 207 ieslodzītajiem²⁴⁵, kamēr pārējos 14 cietumos identificēti vien 18 gadījumi²⁴⁶. Lai gan, raugoties pasaules kontekstā, lielākā daļa ieslodzīto PLHIV inficējušās pirms inkarcerācijas^{237,240}, imunoloģiskā un klīniskā informācija par inficēšanās gadījumiem Alītas cietumā liecināja, ka infekcija iegūta nesen, visticamāk soda izciešanas laikā²⁴⁵.

Kopumā minētie augstie HIV inficēšanās rādītāji ieslodzījuma vietās tiek saistīti ar narkotiku injicētāju ievērojamo īpatsvaru ieslodzījuma vietās. 2011.gadā publicētais sistemātiskais literatūras apskats par HIV un ieslodzījuma vietām liecina, ka dažādās valstīs INL vidū inkarcerācijas mūža prevalence svārstās no 56% līdz pat 90%²³⁶. 2007.gadā veikta pētījuma rezultāti liecina, ka Latvijā INL vidū šis rādītājs ir aptuveni 45%, Lietuvā — 71% un Igaunijā — 58%¹³². *Rhodes et al.* veiktais pētījums Krievijā apliecināja, ka HIV pozitīvs statuss INL vidū ir statistiski nozīmīgi saistīts ar atrašanos ieslodzījumā kaut reizi mūžā - personām ar šādu pieredzi bija vairāk kā divas reizes augstākas izredzes būt HIV inficētiem (OR=2,2; 1,0-4,65)²⁰³. *Zamani et al.* 2003./2004.gadā veiktajā pētījumā Teherānā atklājās, ka INL, kuri dzīves laikā pavadījuši ieslodzījumā 6 mēnešus vai ilgāk, ir 8 reizes lielākas izredzes būt HIV inficētiem (OR=8,38; 2,26-31,07) salīdzinājumā ar tiem injicētājiem, kuri ieslodzījumā nav bijuši²⁰⁴. Arī Igaunijā veiktā pētījumā atrastas līdzīgas sakarības - INL ar inkarcerācijas pieredzi bija 1,4 reizes augstākas izredzes būt HIV inficētiem. Tomēr jāatzīmē, ka šī sakarība, iespējams, nelielās respondentu atlases dēļ, nav vērtējama kā statistiski ticama (95% ticamības intervāls 0,8-2,3)²⁴⁷.

Kā minēts iepriekš, tiek lēsts, ka lielākā daļa cietumos diagnosticēto gadījumu iegūti pirms inkarcerācijas. Taču, kā liecina pieminētais Alītas cietuma gadījums un virkne pētījumu, personām ir paaugstināts risks inficēties arī soda izciešanas laikā, jo liela daļa narkotiku injicētāju turpina šī paraduma praktizēšanu arī ieslodzījumā^{154,237,248}. Piemēram, *Thaisri et al.* pētījums Bangkokas ieslodzīto populācijā liecina, ka no visiem ieslodzītajiem ar narkotiku injicēšanas pieredzi pirms

ieslodzījuma 48% ir injicējuši narkotiskās vielas arī ieslodzījuma laikā (t.i. 27% no visiem pētījumā iekļautajiem ieslodzītajiem). Savukārt 12% ieslodzīto ieslodzījuma laikā bija veikuši pirmo injekciju (t.i. uzsākusi narkotiku injicēšanu)²⁴⁸. Arī pētījumi sievietēm apliecina, ka narkotiku injicēšana ieslodzījumā nav retums. Piemēram, *Elwood Martin et al.* (Kanāda) pētījumā noskaidrots, ka šāda veselības uzvedība bijusi 21% ieslodzīto sievietēm. Turklāt 86% no INL atzinušas, ka narkotiku ievadīšanai lietoti kopīgi piederumi²⁴². Latvijā ieslodzījuma vietās veiktie pētījumi liecina, ka vismaz vienu reizi soda izciešanas laikā narkotikas lietojis aptuveni katrs trešais (31,8%) notiesātais²⁴⁹; narkotikas injicējuši 14% ieslodzīto un lielākā daļa no tiem - 82% atzinuši, ka injicēšanai lietoti citu personu jau iepriekš izmantoti priekšmeti²⁵⁰. Penitenciārās sistēmas eksperti apliecina, ka Latvijā cietumos ieslodzīto vidū viena šļirce var tikt izmantota līdz pat 100 reizēm. Jāuzsver, ka pētījuma autori uzskata, ka narkotiku lietošanas patiesā prevalence varētu būt augstāka, jo iepriekš minētie dati ir pašu respondentu ziņoti un pētījuma lauka darba veicēju novērojumi liecina, ka saistībā ar bažām par konfidencialitāti daļa respondentu nav uzrādījuši savus patiesos atkarības vielu lietošanas paradumus²⁴⁹.

Tāpat ieslodzījuma vietās izplatītas ir viendzimuma seksuālās attiecības (gan vardarbīgas, gan nevardarbīgas). Šis jautājums ir īpaši sensitīvs, un tā pētīšana un pierādīšana ir apgrūtināta saistībā ar respondentu nevēlēšanos piedalīties šāda tipa apsekojumos. Tāpat ir sarežģīti diferencēt vardarbīgu dzimumaktu no tāda, kas veikts labprātīgi, jo daļa ieslodzīto, kuri piedzīvojuši seksuālu vardarbību, var uzskatīt, ka paši dzimumkontakta piekrituši, jo nav bijis citas izvēles²³⁶. Taču, piemēram, *Frost et al.* Krievijā veiktajā pētījumā ir izdevies rekrutēt pietiekamu respondentu skaitu. 9,7% respondentu atbildējuši, ka viņiem ir bijušas seksuālas attiecības soda izciešanas laikā (definētas kā anāls, vagināls vai orāls dzimumkontakts) konkrētajā cietumā, kur viņi atradās pētījuma veikšanas brīdī. Un 10,6% no visiem respondentiem atbildējuši, ka viņu pēdējais sekss partneris bijis cits ieslodzītais un 1,6% - cietuma darbinieks²⁵¹. ASV veikti pētījumi liecina, ka (atkarībā no pētījuma) pret sevi vērstu seksuālu agresiju piedzīvojuši 11-40% ieslodzīto vīriešu. No izvarošanas cietuši 1-3% ieslodzīto²³⁶.

Vēl viens no cietuma videi raksturīgiem paaugstināta inficēšanās riska paradumiem ir tetovēšanās. Piemēram, jau pieminētajā *Frost et al.* pētījumā noskaidrots, ka 51,8% ieslodzīto ir vismaz viens tetovējums (to skaits variēja no 1-50). No tiem 54,6% atbildējuši, ka vismaz viens tetovējums veikts ieslodzījuma vietā, kurā viņi atradās pētījuma veikšanas laikā²⁵¹. *Thaisri et al.* pētījumā HIV statuss

ieslodzītajiem bija statistiski ticami saistīts ar tetovēšanos – personām, kurām bija tetovējumi, tika novērotas augstākas izredzes būt HIV pozitīvām (OR=1,23; 1,01-1,52)²⁴⁸.

Ieslodzītie nereti ir viena no sabiedrības stigmatizētākajām grupām, un, lai gan virkne starptautisku cilvēktiesību dokumentu uzsver, ka ieslodzītajiem ir tiesības un tādu pat veselības aprūpi, kādu saņem personas vispārējā sabiedrībā, daudzās valstīs²³⁶ (t.sk. Latvijā²³⁵) veselības aprūpe penitenciārajā sistēmā ir atdalīta no vispārējās aprūpes un ierobežoto finanšu resursu dēļ ne vienmēr šīs ieslodzīto cilvēktiesības tiek īstenotas, t.sk. attiecībā uz HIV aprūpi un ārstēšanu²³⁶. Taču, kā liecina pētījumi, ja ieslodzījuma vietās tiek nodrošināta adekvāta ART pieejamība, ārstēšanas rezultāti ir līdzvērtīgi vai pat labāki nekā vispārējā PLHIV populācijā - piemēram, *Springer et al.* (ASV) pētījumā pierādīts, ka 59% ieslodzīto, kuri soda izciešanas vietā atradās ilgāk nekā 6 mēnešus un kuriem cietumā bija uzsākta ART, līdz atbrīvošanai no ieslodzījuma sasniedza nenosakāmu vīrusu slodzes līmeni organismā (<400 RNS kopijām / ml). Tāpat, salīdzinot CD4 šūnu rādītājus pie inkarcerācijas un atbrīvojoties no ieslodzījuma, secināts, ka vērojams statistiski nozīmīgs šūnu skaita pieaugums (vidēji par 74 šūnām / μ l)²⁵². Agrīnie (pirms HAART ieviešanas) pētījumi liecina, ka izdzīvotības rādītāji PLHIV, kurām ir inkarcerācijas pieredze, ir augstāki nekā personām, kuras ieslodzījumā nav bijušas. Piemēram, *Caylà et al.* (Spānija) pētījumā viena un trīs gadu izdzīvotība pēc AIDS diagnozes PLHIV ar ieslodzījuma pieredzi bija attiecīgi 69,4% (65,7-72,8) un 34,4% (30,2-38,7), kamēr personām bez inkarcerācijas pieredzes – 65,4% (63,0-67,7) un 28,7% (26,1-31,3). Taču, veicot daudzfaktoru analīzi un samērojot abas grupas pēc vecuma un AIDS indikatorslimībām, šī atšķirība vairs nebija vērtējama kā statistiski nozīmīga (HR=1,08; 0,96-1,22). Tendenci HIV izdzīvotībai būt augstākai personām, kuras atradušās ieslodzījumā, autori skaidro ar HIV agrīnāku atklāšanu ieslodzītajiem intensificētas HIV testēšanas ieslodzījumā dēļ, kā arī ar faktu, ka ieslodzījums ir atbilstoša un ērta vieta, lai strādātu ar INL, veicot profilakses, ārstēšanas un aprūpes pasākumus, kamēr INL ārpus penitenciārās sistēmas ir veselības aprūpei grūti aizsniedzama grupa⁵¹.

Taču jaunākajā literatūrā galvenokārt atrodami pētījumi ar pretējiem rezultātiem, proti, ka HIV infekcija personām, kuras bijušas ieslodzījumā, progresē straujāk. Piemēram, *Youmans et al.* pētījumā PLHIV sieviešu populācijā noskaidrots, ka personām, kuras tikušas arestētas, salīdzinājumā ar sievietēm bez inkarcerācijas pieredzes risks attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanos bija divas reizes augstāks

(HR=1,92; 1,43-2,58). Sievietēm, kuras izcietušas sodu brīvības atņemšanas iestādē risks bija līdzīgs – HR=2,27 (1,52-3,39)⁵⁰. *Iralu et al.* pētījumā HIV pozitīvu Amerikas indiāņu vidū liecina, ka atrašanās ieslodzījumā pēdējā gada laikā ir saistīta ar zemākiem CD4 šūnu rādītājiem un augstāku vīrusu slodzi⁴⁸. Arī *Palepu et al.* Kanādā veiktais pētījums INL vidū liecina, ka personām, kuras pēdējā pusgada laikā bijušas inkarcerētas, retāk kā INL bez atrašanās ieslodzījumā pieredzes novērojama vīrusu slodzes samazināšanās (OR=0,22; 0,09-0,58)⁴⁹.

Viens no izskaidrojumiem varētu būt tas, ka nereti personas ar inkarcerācijas pieredzi ir ar zemiem ienākumiem, zemu sociāli ekonomisko statusu, bez veselības apdrošināšanas (kas ierobežo veselības aprūpes pakalpojumu pieejamību) un paaugstinātu veselības riska uzvedību, kas pasliktina to veselības stāvokli. Lai gan autori *Youmans et al.* pētījumā norāda, ka sievietēm ar ieslodzījuma pieredzi HIV infekcijas ilgums bija lielāks (vidēji 7 gadi vs. 4 gadi sievietēm, kuras nav atradušās ieslodzījumā), kas arī varētu radīt atšķirības AIDS stadijas iestāšanās laikā abās strātās⁵⁰.

Literatūra apliecina, ka, lai gan ART ir sekmīga ieslodzījuma laikā, tās efekts ir īslaicīgs un zūd tieši pēc atbrīvošanas no ieslodzījuma. Ir pierādīts, ka kopumā, arī ieslodzītajiem bez HIV infekcijas, mirstības rādītāji ir zemi soda izciešanas laikā, bet krasi paaugstinās laikā pēc atbrīvošanās^{253,254}. Vadošais nāves cēlonis šajā laika periodā ir narkotisko vielu pārdozēšana (sevišķi pirmo divu nedēļu laikā pēc atbrīvošanas)²⁵³. Tomēr arī HIV kā vadošais nāves cēlonis personām pēc atbrīvošanas no ieslodzījuma izplatīts biežāk kā pārējā populācijā²⁵⁴. Sliktāki HIV iznākumu rādītāji pēc atbrīvošanas no ieslodzījuma saistāmi ar to, ka ne vienmēr ir pietiekami nodrošināta saikne un pāreja no ārstēšanas ieslodzījumā uz aprūpi un ārpus tā^{50,252}. Ieslodzītie bieži mēdz pēc atbrīvošanas atgriezties iepriekšējā sociāli nelabvēlīgajā vidē, atsāk praktizēt sociālā un veselības riska uzvedību (piemēram, *Iralu et al.* pētījumā tika atrasta mijiedarbība starp inkarcerācijas pieredzi pēdējā gada laikā un alkohola lietošanu)^{48,50}. Tāpat rūpes par iztikas līdzekļiem un pajumti maina prioritātes personu dzīvē, un veselība vairs neieņem vadošo lomu prioritāšu skalā^{50,255}. *Baillargeon et al.* (ASV) veiktajā pētījumā noskaidrots, ka tikai 5% no visām ieslodzītajām PLHIV, kuras soda izciešanas laikā saņēmušas ART, pēc atbrīvošanas pietiekami drīzā laikā izpildīja visus nosacījumus, lai turpinātu terapiju bez pārtraukuma. Pētījuma autori aplēsa, ka pārtraukums ART pēc atbrīvošanas no ieslodzījuma bija 90% personu (70% ieslodzīto pārtraukums bija ilgāks par mēnesi)²⁵⁵.

Jau pieminētajā *Springer et al.* pētījumā personām, kuras pēc atbrīvošanas (vismaz 3 mēnešu ilgas) atkārtotu noziedzīgu nodarījumu dēļ atgriezās ieslodzījumā, tika salīdzināti CD4 šūnu un vīrusu slodzes rādītāji pirms atbrīvošanas un pēc atkārtotas inkarcerācijas. Noskaidrojās, ka vērojama statistiski nozīmīga rādītāju pasliktināšanās ($p < 0,001$), kas liecina par ART un aprūpes pārtraukumiem pēc atbrīvošanās no ieslodzījuma²⁵². *Kerr et al.* (Kanāda) pētījumā pierādīts, ka INL, kuri pēdējā pusgada laikā bijuši apcietināti vai atradušies ieslodzījumā, ir aptuveni piecas reizes augstākas izredzes attiecībā uz ART pārtraukšanu (OR=4,84; 1,2-18,7)²⁵⁶. Vēl citā pētījumā, kas veikts Kanādā INL vidū, identificēta devas-efekta (*dose-response*) sakarība starp reinkarcerācijas biežumu un ART līdzestību. Salīdzinājumā ar INL, kuri ne reizi nav bijuši ieslodzījumā, personām, kuras ieslodzījumā bijušas 1-2 reizes, bija 1,49 reizes augstākas izredzes būt nelīdzestīgiem (1,06-2,12). Ja persona ieslodzījumā bijusi 3-5 reizes, izredžu attiecības rādītājs šajā strātā bija 2,48 (1,66-3,71) un INL, kuri ieslodzījumā bijuši vairāk kā piecas reizes, izredzes bija jau vairāk kā trīs reizes augstākas (OR=3,11; 1,93-5,03)²⁵⁷.

Autori ir secinājuši, ka šādas HIV aprūpes un ārstēšanas nelīdzestības epizodes rada draudus ne vien pašas personas veselībai, bet arī paaugstinātu risku atbrīvotajiem ieslodzītajiem nodot zāļu rezistentas HIV vīrusa formas saviem seksa partneriem vai INL līdzbiedriem^{50,252,255,256}. Taču ir pētījumi, kas pierāda, ka līdzestību ieslodzījuma laikā un pēc tā ir iespējams sekmīgi veicināt ar salīdzinoši vienkāršu pasākumu palīdzību - piemēram, papildus ART nodrošinot atkarības ārstēšanas (t.sk. aizvietojošās terapijas) pakalpojumus^{257,258}. Piemēram, jau pieminētajā *Milloy et al.* pētījumā noskaidrots, ka metadona terapiju saņemošajiem INL ir ievērojami zemākas izredzes būt nelīdzestīgiem (OR=0,47; 0,36-0,62)²⁵⁷. *Springer et al.* 2012.gadā publicētajā eksperimentālajā pētījumā, kur no cietuma atbrīvotiem HIV pozitīviem narkotiku atkarīgajiem, kuri saņēma ART, tika piedāvāts papildus lietot opioīdu aizstājējterapiju ar buprenorfīnu / naloksonu²⁵⁸, tika pierādīts, ka šīs terapijas lietotājiem bija vairāk kā piecas reizes augstākas izredzes saglabāt maksimāli zemu vīrusu slodzi (<50 RNS kopijām / ml) pusgada periodā pēc atbrīvošanas no cietuma salīdzinājumā ar PLHIV, kuras buprenorfīnu nelietoja (OR=5,37; 1,15-25,1). Tas nozīmē, ka opioīdu aizstājējterapija veicina ART un HIV aprūpes līdzestību, kā arī ART efektivitāti. Pie kam ņemot vērā to, ka, kā jau minēts iepriekš, ieslodzītie pēc atbrīvošanas no ieslodzījuma nereti praktizē paaugstināta riska seksuālo uzvedību, ART līdzestības un efektivitātes veicināšana ar aizstājējterapiju palīdz īstenot „ārstēšana kā profilakse”

principu („*T as P*”) un novērst HIV tālāku transmisiju, tādējādi veicinot ne tikai indivīda, bet arī sabiedrības veselību²⁵⁹. Plašs pēdējo gadu publikāciju klāsts liecina, ka būtiskākais HIV transmisiju predisponējošais faktors ir vīrusa RNS kopiju skaits. Un ART, kā zināms, ir efektīvākā vīrusu slodzes samazināšanas metode¹⁴. Piemēram, 2009.gadā publicētā pētījumu metaanalīze, liecina, ka līdz šim veiktie pētījumi par HIV seksuālo transmisiju serodiskordantu pāru vidū nav identificējuši nevienu HIV pārneses gadījumu, ja inficētais partneris lieto ART un ir panākta vīrusu slodze, kas ir zemāka par 400 RNS kopijām / ml²⁶⁰.

Vēl, iespējams, ieslodzīto veselība varētu būt sliktāka nekā PLHIV bez inkarcerācijas pieredzes tādēļ, ka, lai gan cietumos tiek nodrošināta HIV aprūpe, tā nereti ir mazāk specializēta – medicīnas darbinieki penitenciārajās iestādēs nav specializējušies infekciju / HIV nozarē⁵⁰. Lai gan ieslodzījuma vietas tiek uzskatītas par veiksmīgām tādu PLHIV aprūpēšanai un ārstēšanai, kuras ārpus penitenciārās sistēmas ir grūti „aizsniedzamas”, ir novēroti gadījumi, kad arī soda izciešanas laikā persona atsakās no ART, jo, piemēram, nevēlas, lai citi ieslodzītie uzzina, ka viņam / viņai ir HIV^{256,257}. Tāpat netieši PLHIV dzīves kvalitāti ietekmē ieslodzījuma vietu higiēnas un sadzīves apstākļi. Nereti cietumos novērojama pārapdzīvotība, slikta ventilācijas sistēma u.tml., kas (sevišķi HIV inficētajiem ieslodzītajiem) rada paaugstinātu risku inficēties un saslimt ar tuberkulozi, kā arī veicina citu veselības problēmu saasināšanos un līdz ar to straujāku HIV progresēšanu²³⁶. Situācijas analīze Latvijas ieslodzījuma vietās apliecina, ka sadzīves apstākļi ir viens no būtiskākajiem ieslodzīto veselību pasliktinošajiem faktoriem. Pie tam, lai gan penitenciārās sistēma tiek uzskatīta par vienu no savlaicīgas HIV diagnosticēšanas veicinošiem faktoriem saistībā ar jau pieminēto intensificēto HIV testu veikšanu pie inkarcerācijas, secināts, ka Latvijā, iespējams, pieaug vēlas HIV diagnosticēšanas draudi ieslodzītajiem, jo ierobežotā un pēdējos gados ieslodzījuma vietām krasi samazinātā finansējuma dēļ HIV testu veikt visās ieslodzījuma vietās visiem ieslodzītajiem vairs nav iespējams (2007.gadā penitenciārajās iestādēs veikti 3590 HIV testi, savukārt 2010.gadā ievērojami mazāk - 2506 testi)^{235,261}.

Kopumā sabiedrības veselības nozares eksperti un starptautiskās institūcijas ir secinājuši, ka HIV primārās, sekundārās un terciārās profilakses pasākumu ieviešanai ieslodzījuma vietās jāklūst par katras valsts veselības nozares būtiski mērķi. Uz pierādījumiem balstītas pieejas penitenciārajā sistēmā ir informācijas un izglītības nodrošināšana darbiniekiem un ieslodzītajiem (īpaši uzsverot līdzbiedru izglītību (*peer*

education)), bezmaksas prezervatīvu pieejamības nodrošināšana, narkotiku radītā kaitējuma mazināšanas pasākumi (dezinfektantu (šļircu un adatu apstrādei) pieejamības nodrošināšana, opioīdu aizstājējterapijas un no narkotikām brīvo zonu ieviešana), intensificētas brīvprātīgas HIV konsultēšanas un testēšanas nodrošināšana, kā arī ART un HIV aprūpes nodrošināšana ne tikai ieslodzījuma laikā, bet arī rūpes par tās turpināšanu pēc atbrīvošanas^{236,237}. Taču HIV iznākumu rādītāju uzlabošanai ieslodzītajiem nepieciešamas arī pozitīvas cietumu sadzīves apstākļu izmaiņas - pārapsūdzotības samazināšana, adekvātas ventilācijas un sanitārās higiēnas problēmu risināšana u.tml.²³⁶.

1.5. HIV infekcijas iznākumu asociētie veselību ietekmējošo paradumu faktori

1.5.1. Injicējamo narkotisko vielu lietošana un HIV infekcijas iznākumi

Paraduma lietot narkotikas parenterāli, t.i., tās ievadot vēnā, muskulī vai subkutāni^{1,262}, strauja izplatība tiek datēta ar 20.gadsimta vidu un tiek asociēta ar Amerikas Savienotajām Valstīm (tolaik dēvēta pat kā „amerikāņu slimība”). Gadsimta otrajā pusē heroīna injicēšana izplatījās arī Rietumeiropā²⁶³. Mūsdienās narkotiku injicēšana sastopama visā pasaulē (reģistrēta 148 valstīs¹²²) un ir viens no vadošajiem HIV transmisijas veidiem²⁶³. Aprēķināts, ka pasaulē ir aptuveni 15,9 (11,0-21,2) miljoni narkotiku injicētāju, no kuriem 3,0 (0,8-6,6) miljoni ir HIV inficēti (2007.gada aplēses). Visapjomīgākās INL populācijas noteiktas Ķīnā (2,3 milj.), ASV (1,9 milj.) un Krievijā (1,8 milj.). Augstākā INL prevalence (izsakot uz valsts pieaugušo iedzīvotāju skaitu) savukārt identificēta Azerbaidžānā (5,2%), Gruzijā (4,2%) un Maurīcijā (2,07%). Augstākie HIV prevalences rādītāji INL vidū ir Igaunijā (72,1%), Argentīnā (49,7%), Taizemē (42,5%) un Indonēzijā (42,5%)¹²².

Injicējamo narkotiku lietošana mūsdienās kļuvusi par vienu no lielākajiem sabiedrības veselības nozares izaicinājumiem saistībā ar šī paraduma augsto izplatību un asociētajām veselības un sociālajām konsekvencēm^{122,263}. INL ir veselības un sociālā darba nozaru profesionāļiem grūti „aizsniedzama”, slēgta populācija, kurā HIV un citu infekciju izplatība notiek strauji. Turklāt HIV infekcijas epidēmijas ierobežošanu un profilakses pasākumus apgrūtina tas, ka INL infekcijas pārnese ne tikai savas populācijas iekšienē, izmantojot kopīgus piederumus narkotiku ievadīšanai, bet arī seksuālās transmisijas ceļā saviem seksa partneriem, kuri bieži vien nav INL^{5,263,264}. Proti, tādējādi notiek t.s. epidēmijas ģeneralizācija (infekcijas pārnese seksuālā ceļā no populācijām ar

augstu HIV prevalenci uz vispārējo sabiedrību). Šo procesu īpaši veicina INL un seksa pakalpojumu sniedzēju populāciju savstarpēja pārklāšanās. Piemēram, Krievijā veikti pētījumi liecina, ka vairāk kā 30% seksa pakalpojumu sniedzēju injicē narkotikas^{5,263}. Ukrainā, kurā, kā minēts iepriekš, vērojama viena no plašākajām HIV epidēmijām Eiropas reģionā, identificēta izteikti augsta HIV prevalence seksa pakalpojumu sniedzēju vidū (pētījumos tā variē no 13,6% līdz pat 31,0%)²⁶⁵, kas, ekspertuprāt, daļēji ir saistāma ar narkotiku injicēšanas paradumiem šajā populācijā⁵. Infekcijas izplatība seksuālā ceļā un ģeneralizācija atkarīga arī no narkotisko vielu veida. Ir pierādīts, ka seksuālo riska uzvedību veicina stimulantu (piemēram, kokaīna, amfetamīna) lietošana²⁶³. Piemēram, *Beyrer et al.* pētījumā noskaidrots, ka metamfetamīna lietotāji (salīdzinājumā ar opioīdu lietotājiem) ievērojami biežāk nodarbojušies ar seksu par samaksu (saņemot par pakalpojumu narkotiskās vielas) - OR=6,95 (1,44-33,59). Tāpat amfetamīna lietotājiem biežāk bijuši gadījuma seksa partneri pēdējā gada laikā (OR=3,66; 2,38-5,62) un tie biežāk izmantojuši prostitūtu pakalpojumus (OR=1,81; 1,20-2,73)²⁶⁶.

Aplūkojot HIV iznākumu rādītājus saistībā ar narkotiku injicēšanu, jāatzīmē, ka HIV epidēmijas sākumā pētījumu par INL saistību ar HIV ir salīdzinoši maz, jo infekcija galvenokārt bija izplatīta VSV vidū, un INL īpatsvars pētījumu atlasēs bija mazs¹³³. Taču, piemēram, jau 1991.gadā publicēts pētījums, kura rezultāti liecina, ka HIV inficētiem narkotiku injicētājiem vīriešiem izdzīvotības rādītāji ir augstāki nekā citām PLHIV - HR=0,59 (0,40-0,85). Tomēr autori apšaubā šīs sakarības izskaidrojumu ar savlaicīgāku HIV diagnosticēšanu INL vidū saistībā, piemēram, ar nonākšanu atkarību ārstniecības iestādēs. Tā kā INL populācijā bija relatīvi augsts vidējais vecums (37 gadi), drīzāk augstāki izdzīvotības rādītāji izskaidrojami ar faktu, ka pētījumā iekļautie respondenti atspoguļo konkrētu izdzīvojušo INL kohortu, kas nav nomiruši no citiem, ar narkotiku lietošanu saistītiem cēloņiem¹³³. Plaši citēts ir *Pehrson et al.* 1997.gadā publicētais pētījums, kura rezultāti arī parāda, ka INL ir ievērojami augstāki izdzīvotības rādītāji, salīdzinot ar VSV. Proti, 10 gadu laikā kopš infekcijas diagnosticēšanas AIDS stadija bija attīstījusies 54% (39-69) VSV un izdzīvotības rādītājs līdz ar AIDS saistītai nāvei bija 51% (36-66), kamēr INL šie rādītāji bija attiecīgi 26% (16-36) un 15% (6-24). Autori šo novērojumu pamato ar imunoloģiskās atbildes reakcijas uz HIV vīrusu atšķirībām atkarībā no tā, vai tas ievadīts parenterāli vai organismā nonāk dzimumkontakta ceļā, proti, ja INL ievada HIV vīrusu tieši asinsritē, kur nekavējoties uzsākas aktīva imūnsistēmas atbildes reakcija, seksuālā ceļā

ievadītam vīrusam vispirms jānonāk saskarē ar Langerhansa šūnām⁵². Vēl šī sakarība tiek skaidrota ar to, ka INL imūnsistēma šo personu veselības paradumu dēļ atrodas hroniski aktivizētā stāvoklī, tādēļ tā ātri un ekstensīvi spēj reaģēt uz jaunu antigēnu⁵³. Taču jāatzīmē, ka šī publikācija ir saņēmusi kritiku no citiem nozares speciālistiem, kuri atzīmē, ka *Pehrson et al.* pētāmajā laika periodā ir mainījusies AIDS gadījuma definīcija, kā arī norāda uz pētījuma atlasē nepilnībām un trūkumiem HIV iznākumu rādītāja definēšanā, izslēdzot no datu analīzes nāves gadījumus, kas notikuši pirms AIDS stadijas, jo tie biežāk sastopami tieši INL un daļa no tiem tomēr varētu būt saistīti ar HIV²⁶⁷.

Kopumā jāatzīmē, ka vēlāko gadu pētījumi liecina, ka mirstības, tostarp priekšlaicīgas nāves rādītāji, INL populācijā ir augstāki^{8,9,11,25,30,31,54,55,56,57}. Piemēram, *Hogg et al.* multicentru pētījumā par laika periodu no 1996.-2005.gadam mirstība bija 20,7 / 1000 pg (19,0-22,5) personām, kuras inficējušās, injicējot narkotikas, savukārt citām PLHIV šis rādītājs bija divreiz zemāks - 10,5 / 1000 pg (10,0-11,0). PZMG rādītājs, kas liecina par priekšlaicīgiem nāves gadījumiem, INL populācijā bija 505,5 / 1000 pg, savukārt personas, kuras infekciju bija ieguvušas ar cita transmisijas veida starpniecību, zaudēto dzīves gadu skaits arī, līdzīgi kā mirstības gadījumā, bija vairāk kā divas reizes zemāks - 202,5 / 1000 pg²⁵. *Bermudez-Tamayo et al.* pētījums, kas veikts Spānijā, atspoguļo līdzīgu novērojumu - katrs HIV inficētais INL zaudē vairāk potenciālo mūža gadu priekšlaicīgas nāves dēļ - vidēji 29,46, salīdzinājumā ar citām PLHIV, kuras zaudē 23,44 gadus ($p < 0,001$)⁵⁶.

Grigoryan et al. (ASV) veiktajā pētījumā noskaidrojās, ka HIV inficētajiem vīriešiem, kuri inficējušies INL ceļā, trīs gadu izdzīvotības rādītājs bija 87,3% (87,1-87,4), kamēr vīriešiem ar HIV seksuālo transmisiju tas bija augstāks - attiecīgi VSV un heteroseksuāliem vīriešiem - 91,6% (91,6-91,7) un 91,9% (91,8-91,9). Arī sieviešu vidū novērojums bija līdzīgs - INL 89,5% (89,4-89,6) un sievietēm, kuras inficējušās dzimumkontakta ceļā - 93,3% (93,3-93,4)⁵⁷. Spānijas kohortas pētījumā *exitus letalis* risks INL pēc AIDS diagnosticēšanas bija pat teju trīs reizes augstāks kā VSV - HR=2,51 (1,03-6,10)⁵⁸. D:A:D kohortas pētījums arī liecina, ka INL ir riska faktors gan attiecībā uz kopējo mirstību PLHIV vidū, gan attiecībā uz dažādu cēloņu specifiskās mirstības rādītājiem. Salīdzinājumā ar VSV kopējā mirstība INL vidū bija teju divreiz augstāka (MRR=1,80; 1,58-2,05)⁸.

Literatūrā atrodamas arī publikācijas, kur bez nāves iestāšanās riska arī AIDS stadijas iestāšanās risks INL ir ievērojami augstāks. Piemēram, *Egger et al.* pētījumā

draudu attiecības rādītājs saistībā ar nāves iestāšanos INL salīdzinājumā ar VSV bija 2,44 (1,86-3,20) un attiecībā uz AIDS stadijas vai nāves iestāšanos - 1,41 (1,19-1,66)³⁰. *Poundstone et al.* pētījumā arī noskaidrots, ka laikā kopš HAART ieviešanas 1996.gadā INL ir sliktāki HIV iznākumu rādītāji salīdzinājumā ar VSV, proti, AIDS vai *exitus letalis* draudu attiecības rādītājs narkotiku injicētājiem bija 1,39 (1,12-1,71)¹⁸. *Nicastri et al.* pētījumā INL arī bija ievērojami sliktāki rādītāji attiecībā uz HIV iznākumu (kopumā - AIDS vai *exitus letalis*). Piemēram, salīdzinājumā ar INL, heteroseksuāli inficētām personām draudu attiecības rādītājs bija 0,71 (0,52-0,96) un VSV - 0,65 (0,45-0,95)²⁹. Arī CASCADE kohortas pētījumā INL kā HIV transmisijas veidam tika atrasta asociācija ar *exitus letalis* un AIDS risku - nāves risks salīdzinājumā ar VSV populāciju INL bija 4,59 (3,11-6,77) vīriešiem un 2,99 (1,82-4,91) sievietēm. AIDS risks INL bija 2,76 (1,87-4,06). Turklāt jāatzīmē, ka minētie rādītāji laika gaitā nav uzlabojušies, gluži pretēji - tie ir pieauguši³¹. *Pérez-Hoyos et al.* pētījumā izdarīts līdzīgs secinājums, proti, AIDS risks INL populācijai atšķirībā no VSV nav uzlabojies - salīdzinājumā ar rādītājiem laikā no 1992.-1995.gadam, AIDS risks INL 1998.-1999.gadā bija 0,72 (0,44-1,16)⁵⁵.

Literatūrā bieži minēts izskaidrojums augstākiem mirstības rādītājiem PLHIV INL populācijā ir augstie komorbiditātes rādītāji, jo īpaši ar vīrushepatītu C^{9,11,25,30,31,54,58,268,269,270}. Piemēram, *Muga et al.* pētījumā, kas veikts Spānijā, teju visiem (95%) HIV inficētajiem INL bija arī vīrushepatīta C infekcija²⁷⁰. Latvijā 2007.gadā veikts infekciju seroprevalences pētījums atspoguļo līdzīgus rādītājus - Latvijā 96% HIV inficēto narkotiku injicētāju ir koinficēti ar HCV¹³².

Tāpat izskaidrojums zemākiem INL izdzīvotības rādītājiem varētu būt arī vēlā HIV diagnosticēšana. Piemēram, *Grigoryan et al.* pētījums atklāj, ka 42,2% INL infekcija ir diagnosticēta jau vēlā stadijā, proti, 12 mēnešu laikā no infekcijas diagnosticēšanas brīža personām konstatēts AIDS. Savukārt VSV un heteroseksuālās transmisijas ceļā inficētajām personām vēlā diagnosticētu personu īpatsvars bija mazāks - attiecīgi 39,8% un 36,6% ($p < 0,001$)⁵⁷.

HIV iznākumu rādītājus var ietekmēt arī narkotiku injicētāju vidū bieži sastopamie smēķēšanas un alkohola lietošanas paradumi^{25,269,271}. *Palepu et al.* pētījumā narkotiku injicētāju vidū alkohola lietošana izrādījās neatkarīgs riska faktors zemākām izredzēm panākt vīrusu slodzes samazināšanos pēc HAART uzsākšanas - OR alkohola lietotājiem vs. nelietotājiem pēdējā pusgada laikā bija 0,32 (0,13-0,81)⁴⁹.

Jāatzīmē, ka izdzīvotības rādītāju līdz AIDS stadijai salīdzinājumu starp HIV transmisijas strātām var ietekmēt fakts, ka dažādu AIDS indikatorslimību biežums ir atšķirīgs riska grupās un katra no minētajām saslimšanām manifestējas pie atšķirīga imūnsupresijas līmeņa^{52,271,272}.

Taču vadošais izskaidrojums augstākai mirstībai (un pētījumu rezultātiem, kur izdzīvotības pētniecībā izvēlēts kombinēts AIDS / *exitus letalis* iznākumu rādītājs) INL vidū salīdzinājumā ar PLHIV, kuras infekciju ieguvušas seksuālā ceļā, ir paaugstinātais nāves gadījumu īpatsvars ārējo nāves cēloņu dēļ narkotiku injicētāju vidū, piemēram, narkotisko vielu pārdozēšanas, traumām, vardarbīgas nāves u.tml. rezultātā^{29,30,54,55,57,269,273}. Piemēram, *Martin et al.* veiktais pētījums Kanādā apliecina, ka, salīdzinājumā ar citām PLHIV, visu cēloņu mirstība kopumā INL vidū bija ievērojami augstāka - HR=2,45 (1,31-4,57), taču, atlasot tikai ar HIV saistītos nāves cēloņus, mirstības rādītājos INL un citu PLHIV strātās netika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība - HR=1,65 (0,67-4,04)²⁶⁹. Pieminētajā D:A:D pētījumā INL bija augstāks *exitus letalis* risks ne tikai attiecībā uz kopējo mirstību, bet arī mirstību no „citiem” nāves cēloņiem, kas sevī ietver arī ārējos cēloņus (MRR=2,24; 1,80-2,78). Tomēr jāatzīmē, ka narkotiku injicēšana pētījumā bija saistīta arī ar citu cēloņu specifisko mirstību, proti, mirstību no kardiovaskulārajām saslimšanām (MRR=1,83; 1,23-2,72) un aknu saslimšanām (MRR=5,02; 3,56-7,08). Autori secinājuši, ka daļa no nāves gadījumiem kardiovaskulāro cēloņu dēļ arī varētu tikt uzskatīti par *exitus letalis* pārdozēšanas dēļ. Proti, tas varētu būt izskaidrojams ar stimulantu lietošanu, kuru pārdozēšanas gadījumā cieš sirds asinsvadu sistēma⁸. Lai gan narkotisko vielu pārdozēšana tiek uzskatīta par nāves cēloni, kas nav saistīts ar HIV infekciju, literatūrā atrodama informācija, ka HIV var būt pārdozēšanas riska faktors. *Wang et al.* pētījuma, kurā salīdzināta mirstība pārdozēšanas dēļ HIV inficētu un neinficētu INL vidū, rezultāti liecina, ka HIV inficētajiem šis rādītājs ir divreiz augstāks - HR=2,06 (1,25-3,38). Tam varētu būt dažādi skaidrojumi. Piemēram, kā zināms, AIDS indikatorslimību sarakstā ir vairākas plaušu saslimšanas, kas kombinācijā ar elpošanas depresiju opiātu lietošanas rezultātā paaugstina pārdozēšanas risku. Tāpat aknu bojājumi, kas varētu būt radušies HIV un HCV koinfekcijas rezultātā, var ietekmēt opiātu metabolismu un tādējādi ietekmēt pārdozēšanas iespējamību. Tāpat noskaidrots, ka, progresējot HIV infekcijai un parādoties AIDS indikatorslimību simptomiem, tiek traucēti līdzšinējie narkotiku injicēšanas paradumi (mainās injekciju biežums u.tml.), kā rezultātā krītas tolerance, kas savukārt paaugstina pārdozēšanas risku turpmākajās injicēšanas reizēs²⁷⁴.

Prins et al. pētījumā par PLHIV nāves gadījumiem pirms AIDS stadijas iestāšanās secināts, ka šādi nāves gadījumi INL populācijā identificējami ievērojami biežāk, salīdzinājumā ar VSV. Narkotiku injicētājiem no visiem nāves gadījumiem 44,7% bijuši pirms AIDS stadijas, kamēr VSV vidū šis rādītājs bija tikai 14,5%. Un secināts, ka lielākajai daļai šo agrīnas nāves gadījumu INL vidū ir ārējs cēlonis (narkotisko vielu pārdozēšana, pašnāvības)²⁷¹.

Taču literatūrā atrodams arī viedoklis par HAART zemāku efektivitāti un tādējādi augstākiem AIDS un mirstības rādītājiem injicējamo narkotiku lietotājiem salīdzinājumā ar citām PLHIV. Piemēram, Spānijas kohortas pētījums uzrāda, ka narkotiku injicētāju strātā, salīdzinot ar VSV, laika periods līdz nenosakāmas vīrusu slodzes sasniegšanai pēc HAART uzsākšanas ir ilgāks (HR=0,86; 0,74-0,99)⁵⁸. *Dronda et al.* pētījumā arī secināts, ka narkotiku injicēšana kā tāda ir neatkarīgs riska faktors zemākiem CD4 šūnu skaita pieauguma rādītājiem (par vismaz 50 šūnām / μ l 24 mēnešu laikā) pēc HAART uzsākšanas - INL salīdzinājumā ar citām PLHIV izredzes uz šūnu pieaugumu bija ievērojami mazākas - OR=0,23 (0,08-0,72). Autori to skaidro ar to, ka opiātu klātbūtne organismā samazina limfocītu spēju labot DNS, tādējādi veicinot mutācijas un apoptozi saimniekšūnā²⁷⁵.

Tomēr literatūrā daudz plašāk ir atrodama informācija par to, ka INL un personām, kuras narkotikas nelieto, HIV progresa rādītāji mūsdienās neatšķiras un ka nav pamata uzskatīt, ka HAART šajā populācijā kādu iemeslu dēļ būtu mazāk efektīvs^{70,276}. Piemēram, *Mocroft et al.* pētījumā INL salīdzinājumā ar VSV risks attiecībā uz HIV progresēšanu (kopumā - AIDS vai *exitus letalis* iestāšanās) bija augstāks - HR=1,25 - taču šī atšķirība nebija statistiski ticama (95% ticamības intervāls 0,90-1,73)²⁶. *Cozzi-Lepri et al.* pētījumā AIDS risks INL salīdzinājumā ar PLHIV no citām transmisijas grupām bija 1,08 (0,60-1,92)¹⁸⁸.

Nicastri et al. pētījumā PLHIV vidū, kuras saņem HAART, liecina, ka terapija INL un citu PLHIV vidū ir vienlīdz efektīva - netika atrastas statistiski ticamas atšķirības vīrusu slodzes samazināšanās apjomā gadu pēc HAART uzsākšanas²⁹. *Wood et al.* pētījumā, kurā arī piedalījās PLHIV, kuras saņēma HAART, secināts, ka mirstības rādītājos starp INL un personām bez narkotiku lietošanas pieredzes nav atšķirības - attiecīgi 26,5% (23,2-29,8) un 21,6% (16,9-26,2) (p=0,47). Arī pēc samērošanas ar sociāli demogrāfiskajiem un klīniskajiem rādītājiem šis secinājums nemainījās - HR=1,09 (0,92-1,29). Tāpat, analizējot tikai nāves cēloņus, kas nav saistīti ar negadījumiem (t.s. ārējie cēloņi), rezultāti bija līdzīgi²⁶⁸.

Arī *Lloyd-Smith et al.* pētījums liecina, ka nav pamata domāt, ka INL populācijā antiretrovirālā terapija ir neefektīva - salīdzinot INL, kuri saņem HAART ar narkotiku injicētājiem, kuri terapiju nesaņem, secināts, ka mirstības rādītāji HAART strātā ir zemāki - attiecīgi 45,6 un 52,0 / 1000 pg⁵⁴. Arī *Kohli et al.* pētījuma rezultāti ir līdzīgi - HIV inficētajiem INL, kuri saņēma HAART, neatkarīgi no demogrāfiskiem un klīniskiem faktoriem, mirstības rādītāji bija divreiz zemāki nekā tiem INL, kuri terapiju nesaņēma (HR=0,44; 0,28-0,68)²⁷³. Tātad, pat ja liela daļa nāves gadījumu INL populācijā nav specifiski saistāmi ar HIV, bet gan ar ārējiem iemesliem, ART pozitīvi ietekmē mirstības rādītājus kopumā INL populācijā.

Viens no iemesliem terapijas neefektivitātei varētu būt pašu pacientu atteikšanās no tās zināšanu un izpratnes trūkuma dēļ (piemēram, nereti INL vidē valda uzskats, ka paralēli ART lietojot narkotikas, īpaši pasliktināsies pašsajūta)^{56,277}. Taču literatūrā minēts, ka šis nav vadošais cēlonis vēlai terapijas uzsākšanai²⁷⁷. Ir secināts, ka veselības aprūpes profesionāļu vidū joprojām valda iepriekš aprakstītais pieņēmums, ka HAART narkotiku injicētājiem ir mazāk efektīvs un HIV iznākumu rādītāji narkotiku lietotājiem *apriori* ir sliktāki, tādējādi nereti ir novērojama tendence INL pretvīrusu terapiju uzsākt vēlāk, piemēram, kad INL būs izārstējies atkarību vai uzsācis tās ārstēšanu^{57,58,262,268,278,279}. Piemēram, CASCADE kohortas pētījums liecina, ka INL vidū salīdzinājumā ar citām HIV inficētām personām bija mazāks HAART saņēmēju īpatsvars (RR attiecībā pret VSV populāciju - 0,79; 0,69-0,89)¹³⁶. *Poundstone et al.* pētījumā no visām personām, kuras bija inficējušās seksuālās transmisijas ceļā un kurām CD4 šūnu skaits bija mazāks nekā 200 šūnas / μ l, 78% saņēma HAART, turpretim INL vidū šis rādītājs bija būtiski zemāks - 58% (p<0,05)¹⁸. Arī jau pieminētajā Spānijas kohortas pētījumā pausts uzskats, ka INL ir zemākas izredzes attiecībā uz agrīnu HAART uzsākšanu - draudu attiecības rādītājs salīdzinājumā ar VSV, ņemot vērā laiku līdz HAART uzsākšanai, INL bija 0,67 (0,57-0,79)⁵⁸.

ASV veiktā pētījumā, kur tika aptaujāti vairāk kā 500 veselības aprūpes profesionāļi, kuri ikdienā strādā ar PLHIV, uz apgalvojumu „Ja būtu medicīniskas indikācijas, es uzsāktu (izrakstītu) HAART pacientam, kurš ir injicējamo narkotiku lietotājs” 24% respondentu atbildēja noliedzoši. Biežāk minētais HAART neuzsākšanas iemesls ir pacientu nespēja būt līdzestīgam²⁷⁷. Arī daudzos pētījumos par HIV iznākumu rādītājiem līdzestība minēta kā viena no potenciālajām determinantēm augstākai mirstībai vai AIDS prevalencei^{9,11,18,25,30,31,54,56,57,269}. Zinātniskajā literatūrā tiek plaši diskutēts par PLHIV INL subpopulācijas līdzestības jautājumiem. Taču

jāatzīmē, ka veikto apsekojumu rezultāti nav viennozīmīgi. 2010.gadā veiktā 38 pētījumu metaanalīze liecina, ka, INL vidū līdzestības rādītāji ir identiski citām PLHIV populācijām, sevišķi situācijās, kad paralēli HAART INL tiek piedāvāti līdzestību veicinoši pasākumi²⁸⁰. Tā, piemēram, *Morris et al.* publicētajā multicentru pētījumā par laika periodu no 1999.-2004.gadam, secināts, ka narkotiku injicēšanas pieredze nav neatkarīgs nelīdzestību predisponējošs faktors (HR personām ar INL pieredzi vs. bez pieredzes - 1,05; 0,81-1,36)²⁸¹.

Apkopojot dažādos literatūras avotos pausto informāciju, secināms, ka kopumā HIV inficētie INL var sasniegt līdzestības un HIV iznākumu rādītājus, kas ir līdzvērtīgi citām PLHIV populācijām, taču jāņem vērā, ka katrā no šīm strātām nelīdzestības iemesli ir atšķirīgi, kas līdz ar to prasa atšķirīgu, specializētu pieeju aprūpes organizēšanā²⁷⁷. Ir pausti novērojumi, ka nelīdzestību INL vidū veicina mentāla rakstura komorbiditātes^{9,58,277}. Kā liecina *Chander et al.* publicētais sistemātiskais literatūras apskats, mentālas saslimšanas personām ar narkotisko vielu atkarību novērojamas aptuveni 2-5 reizes biežāk kā citām PLHIV. Kopumā mentālas saslimšanas (depresīvi traucējumi u.c.) ir ap 10-25% HIV inficēto INL²⁷⁹. Arī dažādi sociāli ekonomiski faktori (piemēram, finanšu resursu, sociālā tīklojuma un atbalsta trūkums u.tml.) var ietekmēt narkotiku injicētāju spēju regulāri apmeklēt ārstu un organizēt savu HAART režīmu^{25,57,58,269,277}.

Līdz ar to ir identificēti dažādi pasākumi, kas efektīvi veicina INL līdzestību. Pirmkārt, sociālā atbalsta pasākumi - piemēram, finansiāls atbalsts ceļa izdevumu segšanai līdz ārstniecības iestādei, narkotiku atkarības ārstēšanas un mentālās veselības pakalpojumu nodrošināšana ART un HIV aprūpes saņemšanas vietās, kā arī DAART²⁶² (*directly administered antiretroviral therapy*) īpaši augsta nelīdzestības riska gadījumā^{262,277,279}. Piemēram, *Kapadia et al.* publicētais kohortas pētījums, kurā tika analizēta dažādu atkarības ārstēšanas metožu ietekme uz ART līdzestību, liecina, ka jebkura no metodēm - medikamentoza vai nemedikamentoza terapija, opioīdu aizstājējterapija - paaugstina līdzestības izredzes. Kopumā, nodrošinot INL jebkuru no minētajām metodēm, līdzestības izredzes pieauga aptuveni pusotru reizi (OR=1,39; 1,01-1,92)²⁸². Jāatzīmē, ka opiātu aizvietotājterapija un citas atkarības ārstēšanas metodes veicina HIV iznākumu rādītāju INL vidū uzlabošanu ne vien paaugstinot ART līdzestību, bet arī samazinot riska uzvedību. Piemēram, mazinoties injekciju biežumam²⁶⁴, mazinās risks iegūt bakteriālas infekcijas, kas arī ir viens no būtiskiem INL nāves cēloņiem^{262,271,273}.

Savukārt Conway *et al.* apraksta kombinētu metadona / ART terapiju, izmantojot DOT principu. Rezultāti liecina, ka šāda pieeja ir veiksmīga, un līdz pat 72% narkotiku lietotāju divu gadu laikā pēc terapijas uzsākšanas sasniedza nenosakāmu vīrusu slodzi (zem 400 RNS kopijām / ml)²⁷⁸. Lai gan literatūrā ir aprakstīta mijiedarbība starp metadonu un atsevišķiem antiretrovirālajiem medikamentiem²⁶², individuāla pieeja ART kombinācijas un metadona devas noteikšanā šajā pētījumā bija sekmīga, un hepatotoksicitāte netika novērota²⁷⁸.

1.5.2. Paaugstināta riska seksuālā uzvedība un HIV infekcijas iznākumi

Par vienu no īpaši augsta HIV inficēšanās riska grupām tiek uzskatīta arī vīriešu, kuriem ir sekss ar vīriešiem¹, populācija. Kā minēts iepriekš, pasaulē pirmie AIDS gadījumi tika identificēti tieši VSV populācijā. Lai gan VSV ir viena no stigmatizētākajām sabiedrības grupām un līdz ar to arī viena no visgrūtāk pētāmajām (joprojām daudzās valstīs homoseksuālas attiecības ir krimināli sodāmas)¹²³, pēdējos gados veiktās VSV populācijas aplēses valstīs ar vidējiem un zemiem ienākumiem (tostarp Austrumeiropā) liecina, ka kopumā aptuveni 6-20% pieaugušo vīriešu populācijas kaut reizi mūžā ir bijušas dzimumattiecības ar sava dzimuma partneri. Zemākie mūža prevalences rādītāji ir Austrumāzijas valstīs, augstākie - Latīņamerikā. Pēdējā gada homoseksuālu attiecību prevalences rādītāji ir aptuveni divas reizes zemāki. Turklāt tiek uzsvērtā augstā riska uzvedības izplatība - to vīriešu vidū, kuri atzīmējuši homoseksuālas attiecības pēdējā gada laikā, sevišķi augsta riska uzvedības (anālais sekss bez prezervatīva vai sekss par samaksu) prevalence svārstās no 40-60%²⁸³. Latvijā 2011.gadā veiktajā pētījumā pieaugušo iedzīvotāju populācijā noskaidrots, ka homoseksuālas dzimumattiecības dzīves laikā bijušas 3,5% vīriešu. Turklāt šis rādītājs saglabājies nemainīgs kopš 2003.gada¹⁹⁵.

HIV prevalence VSV populācijā valstīs ar vidēju vai zemu ienākumu līmeni svārstās no 25,6% (24,8-26,5) Meksikā līdz rādītājiem, kas zemāki par 0,1% Baltkrievijā, Kazahstānā un Kirgizstānā. Taču kopumā, neatkarīgi no HIV prevalences rādītāja skaitliskās vērtības VSV populācijā, tā šajā riska grupā ir ievērojami augstāka nekā vispārējā pieaugušo iedzīvotāju populācijā visās valstīs - vislielākais pārsvars vērojams vidēju un zemu ienākumu valstīs Amerikas reģionā (OR=33,3; 32,3-34,2) un viszemākais - bijušās Padomju Savienības valstīs ar augstāk minēto ienākumu līmeni (OR=1,3; 1,06-1,6)¹²³.

Eksperti atzinuši, ka kopumā zinātniskajā literatūrā plašāk pētīta riska uzvedība VSV vidū, mazāk veikti specifiski pētījumi biseksuāli orientētiem vīriešiem²⁸⁴, lai gan, kā zināms, biseksuāli vīrieši var kalpot kā pārneses grupa, nododot infekciju no populācijas ar augstu HIV prevalenci (VSV) vispārējai populācijai heteroseksuālu dzimumkontakta ceļā. Piemēram, Krievijā veikts pētījums liecina, ka pēdējo trīs mēnešu laikā dzimumkontakts arī ar sievietēm bijuši aptuveni trešdaļai (37%) VSV²⁸⁵.

Jau HIV epidēmijas sākumā pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados publicētajos pētījumos identificēti galvenie HIV riska faktori VSV vidū, proti, saņemošs (*receptive*) anālais sekss un paaugstināts seksa partneru skaits^{284,286,287}. Piemēram, *Darrow et al.* aprakstījis, ka saņemoša anālā dzimumakta praktizēšana var palielināt HIV risku līdz pat astoņām reizēm (OR=7,9; 2,5-24,6). Savukārt seksa partneru skaits (sevišķi gadījuma rakstura) risku var paaugstināt līdz pat teju 14 reizēm (ja ir vairāk par trim gadījuma partneriem mēnesī, kuri snieguši anālo seksu)²⁸⁶. Arī šī brīža aktuālā informācija liecina, ka pasīvajam partnerim ir 3-4 reizes augstāks risks inficēties anālā seksa laikā nekā aktīvajam²⁸⁸ anālā apvidus un taisnās zarnas anatomisko un histoloģisko īpatnību dēļ (plāns, viegli traumējams cilindriskā epitēlija slānis, gļotādas bagātīgais asinsvadu tīklojums u.tml.)^{98,289}.

Pierādīts, ka anālā seksa laikā risks iegūt HIV ir ievērojami augstāks nekā vaginālā seksa laikā. Līdz ar to heteroseksuālas dzimumattiecības tiek uzskatītas par mazāk riskantām (tomēr jāatceras, ka anālus dzimumkontaktus praktizē arī heteroseksuāli pāri²⁹⁰, piemēram, Eiropā veiktos pētījumos šādu uzvedību pēdējo mēnešu laikā uzrāda aptuveni 6%-14% heteroseksuālu sieviešu un vīriešu, turklāt bieži šādu heteroseksuālu kontaktu laikā netiek lietots prezervatīvs, jo nav grūtniecības iestāšanās draudu²⁹¹). 2010.gadā veiktajā pētījumu metaanalīzē identificēts, ka saņemošā anālā seksa laikā risks inficēties ir aptuveni 18 reižu augstāks nekā vaginālos dzimumkontaktos jau iepriekš minēto taisnās zarnas anatomisko un histoloģisko īpatnību dēļ^{290,292}.

Pētījumos konstatēts, ka VSV vidū risku paaugstina arī narkotisko vielu (sevišķi stimulantu (metamfetamīna)) lietošana, kas ir plaši sastopams fenomens minētajā populācijā jau izsenis (skat.1.1.nodaļu)^{284,293,294} un ir izplatītāka kā vispārējā populācijā. Piemēram, *Cochran et al.* populācijas pētījumā ASV noskaidrots, ka pēdējā mēneša jebkādu narkotisko vielu lietošanas prevalence VSV vidū ir 1,6 reizes augstāka nekā heteroseksuāliem vīriešiem (attiecīgi 16,3% un 9,9%). Kokaīna lietošanas prevalence bija pat trīs reizes augstāka (3,9% vs. 1,2%)²⁹⁵. Arī *Woody et al.* pētījumā noskaidrots,

ka narkotisko vielu lietošana kopumā ir izplatītāka VSV vidū salīdzinot ar heteroseksuāliem vīriešiem (RR=3,64; 3,01-4,42). Arī stimulantu (kokaīns un / vai amfetamīni) lietošanai vismaz reizi nedēļā pēdējā pusgada laikā bija trīs reizes augstāka izplatība homoseksuālu vīriešu vidū (RR=2,75; 1,79-4,22)²⁹⁶. Arī Latvijā 2011.gadā veiktais pētījums VSV populācijā liecina, ka dažādu vielu, tostarp, stimulantu lietošana šajā grupā ir izplatītāka (mūža prevalence, piemēram, amfetamīna lietošanai vispārējā vīriešu populācijā bija 5,4%, savukārt VSV - 11,7%)¹³⁰. Un, kā liecina 2012.gadā veikts sistemātisks literatūras apskats, amfetamīna lietošanai ir cieša sakarība ar paaugstināta riska seksuālo uzvedību vīriešiem, kuriem ir sekss ar vīriešiem²⁹³. Piemēram, vienā no apskatā iekļautajiem pētījumiem, kas veikts ASV, metamfetamīna lietotāji divreiz biežāk bija praktizējuši saņemošu anālo seksu bez prezervatīva pēdējā pusgada laikā (OR=2,03; 1,09-3,76)²⁹⁷.

Lai gan zinātniskā literatūra liecina, ka risks inficēties ir augstāks VSV nekā personām ar heteroseksuālu uzvedību, pēdējā desmitgadē veiktie pētījumi par seksuālās riska uzvedības saistību ar HIV infekcijas iznākumu rādītājiem liecina, ka starp abām minētajām PLHIV grupām ievērojamu atšķirību nav. Agrīnās publikācijas gan atzīmē sliktāku HIV prognozi VSV vidū^{27,70}. Taču tas galvenokārt izskaidrojams ar tālaika atsevišķu AIDS indikatorslimību, proti, Kapoši sarkomas, augsto izplatību VSV populācijā salīdzinājumā ar personām, kuras inficējušās citos transmisijas veidos^{27,70,294}. Tā, piemēram, CASCADE kohortas pētījuma 2000.gada publikācijā norādīts, ka mediānais laiks VSV līdz AIDS stadijai bija 9,4 (8,7-10,0) gadi, kamēr INL un heteroseksuāli inficētajām personām rādītājs pārsniedza 10 gadus. Taču autori norāda, ka, izslēdzot no datu analīzes Kapoši sarkomu kā AIDS indikatoru, šī atšķirība starp transmisijas grupām izzuda²⁷. Taču pēc HAART ieviešanas un palielinoties tās pieejamībai, šīs saslimšanas incidence VSV vidū ir ievērojami samazinājusies²⁹⁴, tādējādi arī HIV iznākumu rādītāji ir ievērojami uzlabojušies^{9,27,31}.

Vairāki literatūras avoti liecina, ka VSV raksturīga aktīvāka veselības uzvedība salīdzinājumā ar citām populācijām sabiedrībā. Proti, jau kopš HIV epidēmijas pirmsākumiem, bet jo sevišķi pēdējā desmitgadē aktīvi īstenoto VSV populācijai specifisko HIV primārās un sekundārās profilakses pasākumu rezultātā VSV ir augstāka riska percepcija, kā dēļ šai populācijai raksturīga HIV testa savlaicīgāka veikšana¹⁶, jo īpaši salīdzinājumā ar heteroseksuāliem vīriešiem (šāds secinājums izdarīts 2012.gadā publicētā sistemātiskā literatūras apskatā par vēlas HIV diagnosticēšanas determinantēm)²⁹⁸. Piemēram, Spānijas kohortas pētījumā vēlas diagnozes (kas definēta

kā CD4 šūnu skaits zemāks par 200 / μ l pusgada laikā un / vai AIDS gada laikā pēc HIV diagnosticēšanas) izredzes bija divreiz augstākas PLHIV, kuras inficējušās heteroseksuāli, salīdzinājumā ar VSV (OR=1,9; 1,5-2,5)⁵⁹.

Tāpat VSV savlaicīgi apmeklē ārstu veselības problēmu gadījumā, ir līdzestīgāki attiecībā uz ārsta norādēm par terapiju un aprūpi⁵⁵, kā arī VSV subpopulācā nav aizspriedumu pret HAART lietošanu¹⁹. Piemēram, 2011.gadā veiktā līdzestības pētījumu metaanalīze liecina, ka kopumā PLHIV īpatsvars, kuras pētāmajā laika periodā ieņēmušas vairāk kā 90% zāļu devu, ir augstāks tajos pētījumos, kuru atlasēs ir lielāks VSV īpatsvars, proti, pētījumos, kuros visi respondenti bija citas HIV transmisijas grupas pārstāvji, šis īpatsvars bija 58% (52-65), savukārt specifiskajos pētījumos homoseksuālu vīriešu vidū šis rādītājs bija 75% (64-84)⁷⁴.

Iepriekš minētais rada priekšstatu, ka HIV progresa rādītājiem VSV populācijā vajadzētu būt labākiem. Tomēr pēdējo gadu pētījumi liecina, ka VSV un personām, kuras inficējušās heteroseksuālu dzimumkontakta ceļā, HIV infekcijas progresēšana notiek līdzvērtīgi. Egger *et al.* pētījumā risks attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* iestāšanos heteroseksuālās transmisijas gadījumā salīdzinot ar VSV ir nedaudz zemāks, taču šī atšķirība nav statistiski nozīmīga (HR=0,97; 0,78-1,06)³⁰. Mocroft *et al.* pētījumā minētais iznākumu raksturojošais rādītājs bija 0,72, taču šī atšķirība starp seksuālās transmisijas grupām arī nebija statistiski nozīmīga (95% TI 0,51-1,03)²⁶. Poundstone *et al.* pētījumā arī šis rādītājs ir līdzīgs - 0,97 (0,83-1,13)¹⁸. CASCADE kohortas pētījumā risks attīstīties AIDS stadijai bija augstāks heteroseksuāli inficētām PLHIV, taču atšķirība arī nav atzīta par statistiski ticamu (HR=1,15; 0,66-1,98)³¹. Spānijas kohortas pētījumā risks agrāk attīstīties AIDS stadijai vai nomirt augstāks ir heteroseksuāli inficētajiem (HR=1,61), taču arī ne statistiski ticami (95% TI 0,77-3,38)⁵⁸. Minētie novērojumi ir saskaņā ar pētījumiem, kuros aplūkota terapijas efektivitāte transmisijas grupās - arī šajā jautājumā rezultāti homoseksuālu un heteroseksuālu personu vidū neatšķiras. Piemēram, Spānijas kohortas pētījumā vīrusu slodzes samazināšanās rādītāji 12 mēnešu laikā pēc HAART abās minētajās transmisijas strātās bija vienādi (HR=1,05; 0,87-1,26)⁵⁸.

Arī aplūkojot cēloņspecifisko mirstību, kopumā būtiskas atšķirības starp abām seksuālās transmisijas grupām nav novērojamas - plaši citētajā D:A:D pētījumā mirstības no ar AIDS saistītiem nāves cēloņiem heteroseksuāli inficētām personām bija nedaudz, taču ne statistiski ticami, zemāks - RR=0,79 (0,63-1,00). Tas pats sakāms par mirstību no ārējiem nāves cēloņiem - RR=0,89 (0,71-1,11). Statistiski ticama atšķirība

bija atrodama saistībā ar mirstību no sirds-asinsvadu sistēmas saslimšanām (RR=0,68; 0,47-0,98). Lai gan autori šo atradi neinterpretē, iespējams, tas saistīts ar nodaļas sākumā aprakstīto paaugstināto stimulantu lietošanas izplatību VSV vidū. Publikācijas autori šādu varbūtību atzīmē pie INL paaugstinātās mirstības šī nāves cēloņa dēļ (skat. 1.5.1. nodaļu)⁸.

HIV infekcijas prognozes salīdzinājums starp narkotiku injicēšanas un seksuālās transmisijas ceļā inficēto personu populācijām atspoguļots 1.5.1. nodaļā. Proti, kopumā literatūrā atrodams ievērojams skaits publikāciju, kas norāda uz sliktāku prognozi INL, taču pēdējo gadu pētījumi liecina, ka, īstenojot adekvātus sabiedrības veselības un veselības aprūpes pasākumus INL populācijai, ir iespējams sasniegt līdzvērtīgus infekcijas prognozes rādītājus, neatkarīgi no personas piederības kādai no paaugstināta veselības uzvedības riska grupām⁶¹.

Fakts, ka, lai gan VSV vidū HIV tiek diagnosticēts agrīnāk un minētās populācijas pārstāvji ir līdzestīgāki HIV terapijai un aprūpei, tomēr HIV iznākumu rādītāji šajā grupā neatšķiras no iznākumiem heteroseksuālās PLHIV subpopulācijas pārstāvjiem, zinātniskajā literatūrā netiek plaši apspriests. Iespējams, labākas HIV prognozes potenciālu VSV samazina iepriekš aprakstītā paaugstinātā narkotisko vielu lietošanas izplatība VSV populācijā, kā arī 1.3. sadaļā aprakstītā paaugstinātā citu atkarības vielu - alkohola, tabakas lietošanas izplatība PLHIV vidū salīdzinājumā ar vispārējo populāciju. Tāpat pētījumi liecina to, ka arī pēc HIV diagnosticēšanas daļa VSV turpina praktizēt nodaļas sākumā aprakstīto īpaši augsta riska seksuālo uzvedību²⁹⁴, tādējādi pakļaujot sevi riskam iegūt citas STI. Piemēram, 2009.gadā publicētajā metaanalīzē secināts, ka aptuveni trešā daļa HIV inficētu VSV praktizē nedrošu anālo seksu (neatkarīgi no izvēlēta laika perioda riska uzvedības prevalences pētīšanai)²⁹⁹. Turklāt literatūrā aprakstīts „HIV statusa šķirošanas” (*HIV Serosorting*) fenomens VSV populācijā. Proti, HIV pozitīvi VSV parasti izvēlas seksa partnerus ar tādu pat HIV statusu, lai praktizētu seksu bez prezervatīva bez iespējas izplatīt infekciju tālāk^{294,299}. Jau pieminētajā metaanalīzē prezervatīvs seksa laikā ar serodiskordantu partneri netika lietots 13% (10-16) gadījumu, bet ar HIV inficētu partneri ievērojami biežāk - 30% (25-36) gadījumu²⁹⁹. Taču, kā minēts, tādējādi vīrieši pakļauj sevi riskam iegūt citas STI²⁹⁹, kuras, kā aprakstīts zinātniskajā literatūrā, pasliktina HIV infekcijas gaitu (STI klātbūtne PLHIV organismā ir saistīta ar paaugstinātu vīrusu slodzi plazmā, tā pazemina CD4 šūnu skaitu, turklāt STI HIV inficētām personām ir grūtāk izārstējamas un simptomātiskie periodi var ieilgt)³⁰⁰.

Turklāt jāatzīmē fakts, ka STI bieži VSV tiek diagnosticēts vēl, kas attiecīgi vēl vairāk pasliktina HIV/STI koinfekcijas prognozi. Viens no iemesliem vēlai STI diagnosticēšanai ir to biežā bezsimptomu gaita. Savukārt otrs iemesls ir fakts, ka lielākā daļa, piemēram, hlamidiozes un gonorejas gadījumu nav uretrāli un netiek diagnosticēti, ja medicīnas personāls veic tikai uretrālu izmeklēšanu un infekciju izmeklējumiem tiks paņemts tikai urīna paraugs. Lielākā daļa STI gadījumu VSV ir faringeāli vai anāli²⁹⁴. Tas nozīmē, ka šīs infekcijas formas var tikt diagnosticētas tikai gadījumā, ja ārsts izvaicā pacientu par viņa seksuālajiem paradumiem un veic STI faringeālu un rektālu skrīningu asimptomātiskiem VSV, kas bieži netiek darīts^{299,301}, iespējams, joprojām sabiedrībā pastāvošās seksuālo minoritāšu stigmas un diskriminācijas kontekstā²⁹⁴. Līdz ar to secināms, ka VSV (tostarp HIV inficētu) veselības jautājumi nav tikai sabiedrības veselības nozares, bet arī iekšlietu un tieslietu struktūru kompetence²⁹⁴.

1.6. HIV infekcijas iznākumu asociētie veselības stāvokļi un aprūpi raksturojošie faktori

1.6.1. HIV diagnosticēšanas savlaicīgums un infekcijas iznākumi

Aplūkojot HIV infekcijas patogēnēzi, zināms, ka tas piesaistās pie CD4 proteīna (receptora), kas ekspresēts uz T-līdzētājšūnu virsmas. Tālākas vīrusa absorbcijas, replikācijas un jauno virionu veidošanās rezultātā notiek T-līdzētājšūnu apoptoze^{87,88,288} (vai arī tās kļūst par latentiem vīrusu rezervuāriem⁸⁸). Tā rezultātā organismā samazinās CD4 šūnu skaits un, kā liecina literatūra, šis līdzētājšūnu deficīts pozitīvi korelē ar infekcijas klīnisko norisi un ir viens no būtiskākajiem infekcijas progresa indikatoriem^{64,70,288}. Zems CD4 šūnu skaits ir HIV iznākumus determinējošs faktors jebkurā no infekcijas norises posmiem. Literatūrā atrodami daudzi pētījumi, kura kā infekcijas iznākumus ietekmējošs rādītājs izmantots šūnu skaits infekcijas diagnosticēšanas brīdī, kas vienlaicīgi kalpo kā HIV diagnosticēšanas savlaicīguma marķieris³⁰². Bieži literatūrā par vēl diagnosticētiem HIV gadījumiem tiek uzskatīti tie, kuriem diagnosticēšanas brīdī (vai noteiktu laiku - 6-12 mēnešus - pēc tā) CD4 šūnu skaits ir zemāks par 200⁶ vai 350³⁰³ / μ l. Vai arī ja diagnosticēšanas brīdī vai neilgi pēc tā pacientam konstatēta AIDS stadija (t.i. konstatēta kāda no AIDS indikatorslimībām)^{24,303}. Un ir publikācijas, kur vēlas diagnozes definēšanai šie abi faktori lietoti kombinēti^{59,62,298,302,304}. Arī EK darba grupas (*HIV in Europe* iniciatīva) 2011.gada publikācijā ierosināts izmantot šādu kombinētu (CD4 šūnu skaits un AIDS diagnoze) indikatoru vēlas HIV diagnozes definēšanai³⁰⁵.

Aplūkojot vēlas diagnozes izplatību, kopumā secināms, ka tāda ir novērojama aptuveni 30% HIV inficēšanās gadījumu. Piemēram, Spānijas kohortas pētījumā noskaidrots, ka vēlības diagnozes prevalence pētīto PLHIV vidū ir 37,3% (35,0-39,6)⁵⁹. Francijas PLHIV kohortā konstatēts, ka vēla HIV diagnoze bijusi 33,1% personu³⁰⁴. ASV pētījumā vēla HIV diagnoze laikā no 2000.-2009.gadam konstatēta 28% HIV inficēto personu³⁰³. ECDC aplēses liecina, ka kopumā Eiropas Savienības valstīs šis rādītājs ir 29,3% (aprēķināts, ņemot vērā 2010.gadā diagnosticētos gadījumus)⁶. Turklāt, piemēram, ASV veikts pētījums liecina, ka vēlas diagnozes biežums nav laika gaitā uzlabojies - ja pirms HAART ēras (pirms 1996.gada) mediānais CD4 šūnu skaits HIV diagnosticēšanas brīdī bija 371 šūna / μ l, tad no 2003.-2006.gadam šis rādītājs bija 276 šūnas / μ l ($p < 0,01$)⁶⁰.

Kā jau minēts nodaļas sākumā, vēla HIV diagnoze negatīvi ietekmē HIV iznākumu rādītājus^{24,26,59,60,61,62,63}. Aplūkojot jau pieminētā Spānijas kohortas pētījuma rezultātus, secināms, ka *exitus letalis* risks vēlu diagnosticētām PLHIV ir 5,2 (1,9-14,5) reizes augstāks salīdzinot ar tām personām, kurām infekcijas identificēta savlaicīgi⁵⁹. Singapūrā veiktā retrospektīvā kohortas pētījumā atrasta līdzīga sakarība - salīdzinājumā ar PLHIV, kuriem HIV diagnosticēšanas brīdī CD4 šūnu skaits bija zem 200 / μ l, personām ar augstāku šūnu skaitu risks attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanos bija ievērojami mazāks, proti, ja šūnu skaits bija 200-500 / μ l, draudu attiecība bija 0,37 (0,27-0,51), ja virs 500 šūnām / μ l - 0,23 (0,14-0,39)⁶¹. *Kee et al.* pētījumā (Koreja) personām, kurām diagnozes brīdī CD4 šūnu skaits bija zem 200 / μ l 10 gadu izdzīvotības rādītājs bija 46% (41-51%), kamēr no personām ar šūnu skaitu virs 500 / μ l 10 nodzīvoja 80% (75-84%) indivīdu. Salīdzinājumā ar pēdējo minēto CD4 šūnu skaita kategoriju risks attiecībā uz *exitus letalis* personām ar šūnu skaitu zem 200 / μ l bija teju identisks iepriekš minētajam Spānijas kohortas pētījumam - 5,10 (4,11-6,33). Arī šajā pētījumā, aplūkojot personu īpatsvaru, kurām HIV diagnosticēts vēlu (CD4 < 200 šūnas / μ l) (no visiem konkrētā gada incidentajiem gadījumiem), var secināt, ka situācija laikā no 1997.-2007.gadam nav uzlabojusies⁶².

2012.gadā publicētā PLHIV mūža ilguma datortsimulācija, izmantojot dažādus pieņēmumus par HIV diagnosticēšanu un ART pieejamību, liecina, ka situācijā, kad HIV testa veikšana ir plaši pieejama un tiek aktīvi izmantota (mediānais CD4 šūnu skaits HIV diagnosticēšanas brīdī - 432 šūnas / μ l), PLHIV potenciāli zaudētu vidēji 7,0 mūža gadus, kamēr pretējā gadījumā (ierobežota HIV testa veikšana, mediānais CD4

šūnu skaits HIV diagnosticēšanas brīdī - 140 šūnas / μ l), zaudēto dzīves gadu skaits PLHIV būtu augstāks - 10,5⁶³.

Vēla HIV diagnosticēšana ir šķērslis savlaicīgai HIV aprūpes, oportūnistisko slimību profilakses un ART uzsākšanai, kas savukārt ir sliktākas HIV prognozes determinantes. *Mulissa et al.* pētījumā personām, kurām pēc infekcijas diagnosticēšanas stājoties uzskaitē HIV aprūpes centrā konstatēta progresējusi HIV infekcija (III un IV stadija saskaņā ar PVO klasifikāciju), risks attiecībā uz nāves agrāku iestāšanos bija vairāk kā divas reizes augstāks (lai gan visas personas šī aprēķina veikšanas brīdī saņēma HAART) (HR=2,4)²⁴. *Egger et al.* publicētajā multicentru kohortas pētījumā personām, kurām 0-3 mēnešus pirms ART uzsākšanas CD4 šūnu skaits bija virs 350 / μ l vai 200-349 / μ l, salīdzinājumā ar šūnu skaitu zem 50 / μ l, risks attiecībā uz letālu iznākumu bija aptuveni piecas reizes zemāks (attiecīgi HR=0,22; 0,15-0,34 un 0,36; 0,25-0,51). PLHIV, kurām terapija tika uzsākta pie šūnu skaita no 100-199, risks bija teju divas reizes zemāks (HR=0,66; 0,49-0,90)³⁰.

Pētījumos vairākkārt parādās apgalvojums, ka, lai gan pacientiem, kuriem ART tiek uzsākta vēlāk, ir augstāki mirstības rādītāji, imunoloģiskā un virusoloģiskā atbilde terapijai ir sekmīga un līdzīga kā personām, kurām terapija uzsākta savlaicīgi. Tas liecina par terapijas lietderīgumu arī pie sevišķi zema CD4 šūnu skaita^{59,302,306}. Piemēram, minētajā Spānijas pētījumā 6 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas sasniegt vīrusu slodzi zem detekcijas līmeņa (50 RNS kopijas / ml) izredzes bija augstākas personām ar savlaicīgu HIV diagnozi (un savlaicīgu terapijas uzsākšanu), taču šī atšķirība no personām ar vēlu diagnozi nebija statistiski nozīmīga (OR=1,17; 0,77-1,80). Arī CD4 šūnu pieaugums par vismaz 50 šūnām / μ l bija novērojams abās PLHIV grupās (OR=1,11; 0,67-1,84)⁵⁹.

Agrīnai HIV diagnosticēšanai ir būtiska loma arī infekcijas tālākas transmisijas mazināšanā gan jau iepriekšējās darba nodaļās aprakstītā „ārstēšana kā profilakse” principa kontekstā, gan tādēļ, ka ir novērota sakarība starp informētību par savu HIV statusu un izmaiņām riska uzvedībā^{57,62,193,302}. Piemēram, ASV veikto pētījumu metaanalīzē secināts, ka PLHIV vidū, kuras zināja savu HIV statusu, sekss bez prezervatīva (anāls vai vagināls) tika praktizēts par 53% (45-60%) retāk nekā to inficēto personu vidū, kuras savu HIV pozitīvo statusu nezināja³⁰⁷. Tomēr jāņem vērā, ka, kā minēts 1.5.2. nodaļā, ievērojams īpatsvars PLHIV turpina praktizēt riska uzvedību. Kā atzīst publikāciju autori, HIV testa veikšana un statusa uzzināšana *per se* nav pietiekama veselības uzvedības maiņai. HIV testam jābūt organizētam kopā ar uzvedības maiņas

motivēšanas pasākumiem³⁰⁷. Jāatzīmē, ka, kā aprakstīts 1.5.2. nodaļā HIV inficēto personu riska uzvedībai ir loma ne vien transmisijas mazināšanā, bet arī pašu inficēto personu veselības veicināšanā, piemēram, mazinot koinfekciju draudus.

Agrīna HIV diagnosticēšana un agrīna terapijas uzsākšana ir būtiska ne tikai zemāku morbiditātes, mirstības un infekcijas tālākas transmisijas rādītāju sasniegšanai PLHIV populācijā. Pētījumi liecina, ka vēla HIV diagnosticēšana ir saistīta ar aptuveni divreiz augstāku slogu veselības aprūpes budžetam³⁰⁸, ko veido oportūnistisko infekciju ārstēšana un aprūpe³⁰⁶, sarežģītākas ART medikamentu kombinācijas^{306,308} un biežāka hospitalizācija³⁰⁸.

Vēl jāatzīmē, ka agrīnai HIV diagnosticēšanai ne vienmēr ir pozitīva korelācija ar agrīnu HIV aprūpes un ART uzsākšanu, t.i., ir būtiska ne vien PLHIV līdzestības nodrošināšana ne vien terapijas laikā, bet arī pirms tās, motivējot regulāri apmeklēt ambulatorās HIV aprūpes iestādes. Tāpat ir būtiski panākt saikni starp HIV testēšanas un aprūpes iestādēm (sevišķi, ja infekcija diagnosticēta vēlu un PLHIV nekavējoties nepieciešama ārstēšana)²⁹⁸. Piemēram, *Bamford et al.* (ASV) pētījumā noskaidrots, ka mediānais laiks no pozitīva HIV testa rezultāta saņemšanai līdz HIV ambulatorās aprūpes iestādes apmeklējumam ir 8 mēneši (variē no 1-26 mēnešiem)³⁰⁹. *Krawczyk et al.* pētījumā (Apvienotā Karaliste) šis mediānais laiks bija 91,5 dienas. Kategorizējot rādītāju noskaidrots, ka no visām pētījumā iekļautajām PLHIV tikai puse aprūpes iestādē ieradās 0-6 mēnešu laikā pēc HIV diagnosticēšanas. Īpaši satraucošs ir fakts, ka 20,6% personu līdz vizītei aprūpes iestādē bija pagājuši 5 un vairāk gadi³¹⁰.

Populācijas, kurām raksturīgāka vēla HIV diagnosticēšana, aprakstītas darba iepriekšējās nodaļās. Aplūkojot strukturālos faktoros, 2012.gadā publicētais literatūras apskats liecina, ka vēla infekcijas diagnosticēšana ir saistīta ar transporta ierobežojumiem²⁹⁸. Pie strukturāliem faktoriem pieder arī veselības aprūpes pakalpojumu (t.sk. HIV testa) pieejamības ierobežojumi valstī kopumā un specifiskām iedzīvotāju grupām finansiālu vai sociālu (skat. turpmāk) iemeslu dēļ^{298,302}. Tāpat tiek minēti dažādi psihosociāli šķēršļi, tādi kā sava riska neapzināšanās / nepieņemšana (*risk perception*), bailes uzzināt testa rezultātu / bailes no HIV, psiholoģisks distress (bezcerība) pozitīvas atrades gadījumā, simptomu neesamība, bailes no stigmatizācijas / noraidījuma, zināšanu trūkums par HIV, uzskats, ka par personas veselību atbildīgs kāds cits (valsts, veselības aprūpe, ne es pats), pieņēmumi par ART (ka tā pasliktina dzīves kvalitāti u.c.)²⁹⁸.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto ir secināms, ka agrīnas HIV atklāšanas, t.i., HIV testa veikšanas veicināšanai jāklūst par vienu no būtiskākajām sabiedrības veselības prioritātēm HIV nozarē. Literatūrā tiek ierosināta zema sliekšņa centru tīkla paplašināšana augsta riska iedzīvotāju grupām (parasti tās ir personas, kurām nav saskares ar ārstniecības iestādēm)^{62,302}, tostarp paplašinot t.s. eksprestestu (*rapid tests*) izmantošanu (arī ielu darbā ar riska grupām)³⁰⁷. Tāpat ieviešams un uzlabojams HIV skrīnings atsevišķām iedzīvotāju grupām, piemēram, imūnsupresētām personām (tādām kā tuberkulozes pacienti)³⁰², grūtniecēm^{60,302}. Arī Latvijā šim jautājumam būtu pievēršama uzmanība, jo, lai gan valstī normatīvajos aktos paredzēta HIV testa veikšana visām grūtniecēm pirmreizējā antenatālās aprūpes apmeklējuma laikā³¹¹, pēdējo gadu informācija liecina, ka HIV testēto grūtnieču īpatsvars un attiecīgi vertikālās transmisijas profilaktisko terapiju saņemšanas rādītāji krītas (piemēram, 2007.gadā vertikālās transmisijas profilaksi saņēma 97,4% HIV inficēto grūtnieču, kamēr 2011.gadā šis īpatsvars bija 83%¹³¹).

ASV literatūras avotos tiek ieteikts HIV skrīnings visiem pieaugušajiem un jauniešiem, kuri dzīvo reģionos, kur HIV prevalence ir sevišķi augsta, un apmeklē veselības aprūpes iestādes^{60,302,307}. Tāpat tiek uzsvērtas ārstniecības personu, kuri nav HIV speciālisti, izglītošanu HIV testēšanas indikāciju un infekcijas klīnisko pazīmju atpazīšanā³⁰².

1.6.2. HIV vīrusu slodze un infekcijas iznākumi

Ir zināms, ka HIV vīrusa RNS kopiju skaits plazmā jeb vīrusu slodze ir visaugstākā uzreiz pēc inficēšanās un var pārsniegt pat miljonus kopiju / ml³¹². Attīstoties imūnajai atbildei, vīrusu slodze krītas un 6-12 mēnešu laikā pēc inficēšanās stabilizējas. Tā atkal paaugstinās, attīstoties imūnsupresijai, tuvojoties AIDS stadijai (tomēr šajā posmā tā ir zemāka nekā uzreiz pēc inficēšanās)^{114,312}. Piemēram, ASV zinātnieku Malāvijā veikts pētījums uzrādīja vidēji 6 log₁₀ (jeb 1 000 000) RNS kopijas / ml personām uzreiz pēc inficēšanās. Savukārt personām ar progresējošu (*advanced*) infekciju šis rādītājs bija vidēji 5,0 log₁₀ RNS kopijas / ml³¹³.

Jau 20.gadsimta beigās tika pierādīts, ka vīrusu slodzei ir būtiska nozīme HIV transmisijas riska noteikšanā. Proti, personām ar augstāku VL (plazmā, spermā, vaginālajos izdalījumos) ir lielāka iespēja nodot infekciju tālāk^{114,313}. Piemēram, *Quinn et al.* publicētajā longitūdinālajā pētījumā, kas veikts Ugandā un kurā tika iekļauti 415 heteroseksuāli serodiskordanti pāri, secināts, ka HIV inficētajam partneriem, kuru

neinficētajiem partneriem novērojuma periodā (30 mēneši) konstatēta HIV infekcija, vidējā VL bija ievērojami augstāka nekā personām, kuru neinficētajiem partneriem serokonversiju nekonstatēja (attiecīgi 90 254 un 38 029 RNS kopijas / ml). Netika novērots neviens inficēšanās gadījums, ja inficētā partnera VL bija zemāka par 1 500 kopijām / ml. Respektīvi, tika novērota devas - efekta sakarība starp vīrusu slodzi un inficēšanās risku - daudzfaktoru analīzē pēc samērošanas pēc vecuma, STI klātbūtnes organismā, seksa partneru skaita u.c. transmisiju ietekmējošiem faktoriem, pieaugot RNS log₁₀ kopiju skaitam / ml par vienu vienību, HIV seksuālās transmisijas risks pieauga 2,45 reizes (95% TI 1,85-3,26)³¹⁴.

Joprojām strīdīgs ir jautājums, vai VL līmenis recipienta organismā ir atkarīgs no RNS kopiju skaita personas organismā, kura infekciju nodevusi recipientam. Jaunākajā literatūrā ir atrodamas gan publikācijas, kas šo sakarību apstiprina, gan arī tādas, kas to noliedz. Piemēram, *Hecht et al.* (ASV) 2010.gadā publicēts pētījums liecina, ka ir vērojama statistiski ticama pozitīva korelācija starp VL tās personas organismā, kura inficējusi otru personu un šī recipienta VL ($r=0,55$; $p=0,006$)³¹⁵. Savukārt *van der Kuyl et al.* pētījumā iegūtais korelācijas koeficients bija 0,25 un secināts, ka korelācija starp infekcijas avota un recipienta vīrusu slodzēm ir statistiski nenozīmīga³¹⁶.

VL ir atzīts ne tikai par HIV transmisijas riska, bet arī infekcijas progresā marķieri^{70,86,312,317}. VL minētajos pētījumos mērīts dažādos laika posmos - pēc serokonversijas, pēdējās vizītes laikā, visaugstākais jebkad konstatētais RNS kopiju skaits u.tml.. Tā kā pamatā visos minētajos pētījumos tiek atrasta pozitīva VL un infekcijas iznākumu rādītāju asociācija var secināt, ka VL ir lietojams kā progresā marķieris dažādos infekcijas norises posmos. Ir pierādīts, ka augsta vīrusu slodze ir saistīta ar straujāku CD4 šūnu skaita samazināšanos. Piemēram, Francijas kohortas pētījumā noskaidrots, ka personām, kurām pētītajā laika periodā tika diagnosticēts AIDS vai CD4 šūnu skaits zemāks par 350 šūnām / μ l, pusgada laikā pēc serokonversijas noteiktā mediānā VL bija augstāka salīdzinot ar personām, kurām minētie HIV iznākumu rādītāji netika konstatēti (attiecīgi 4,9 un 4,5 log₁₀ kopijas / ml; $p=0,03$). Izdzīvotības analīze uzrādīja, ka, paaugstinoties RNS kopiju skaitam (noteiktam neilgi pēc serokonversijas) par 1 log₁₀ kopijām, risks attiecībā uz AIDS vai izteiktu CD4 šūnu skaita pazemināšanos pieauga 1,7 reizes (1,30-2,22)⁶⁴. *Touloumi et al.* veiktais pētījums ASV arī liecina par to, ka PLHIV ar vīrusu slodzi virs 20 000 RNS kopijām / ml CD4 šūnu skaits gada laikā samazinājās aptuveni par 1,72 CD4 šūnām / μ l

(rādītājs izteikts kā kvadrātsakne no CD4 šūnu skaita), kamēr personām ar RNS kopiju skaitu zem 2 000 / ml CD4 šūnu skaita samazinājums nebija tik krass - 1,43 gadā⁶⁵.

Tātad var sacīt, ka CD4 šūnu skaits un VL ir negatīvi korelējoši rādītāji - paaugstinoties CD4 šūnu skaitam, pazeminās VL un otrādi. Piemēram, augstāk minētajā pētījumā Malāvijā noteikts, ka, pazeminoties CD4 šūnu skaitam par vienu log₁₀ vienību, VL paaugstinājās par 1,6 log₁₀ vienībām (p<0,001)³¹³.

Plaši citētajā *Mellors et al.* pētījumā VSV vidū (ASV) tika secināts, ka VL (noteikts pēc serokonversijas) ir infekcijas progresa marķieris, kam ir visciešākā asociācija ar AIDS stadijas iestāšanās straujumu neatkarīgi no citiem marķieriem (CD4 šūnu skaits u.c.). Proti, personām, kurām VL bija virs 100 000 RNS kopiju / ml (salīdzinājumā ar skaitu zem 10 000 / ml), bija 10,8 reizes augstākas izredzes attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanos (p=0,01)⁶⁶. Francijas kohortas pētījumā arī konstatēts, ka 6-24 mēnešu laikā pēc inficēšanās noteiktai vīrusu slodzei paaugstinoties par 0,5 log₁₀ kopijām, agrīnākas AIDS stadijas iestāšanās risks pieauga 1,87 reizes (1,58-2,20) (neatkarīgi no vecuma inficēšanās brīdī un CD4 šūnu skaita)⁶⁷. Darbā vairākkārt pieminētajā CASCADE kohortas pētījumā arī izdarīts līdzīgs secinājums - VL slodzei (kas noteikta pēdējo 6-12 mēnešu laikā) pieaugot par 1 log₁₀ vienību, pirms samērošanas AIDS risks pieauga 3,46 reizes (2,89-4,14). Pēc samērošanas ar CD4 šūnu skaitu un vecumu pētījuma veikšanas brīdī, VL saistības ciešums samazinājās, tomēr saglabājās statistiski nozīmīgs (IRR=2,03; 1,68-2,46). Tātad VL var kalpot kā infekcijas progresa asociētais faktors ne tikai nosakot šo rādītāju neilgā laika posmā pēc serokonversijas, bet arī turpmākā infekcijas norises gaitā. Autori uzsver, ka VL kā progresa marķiera mērīšanai laikā, kad personas saņem HAART, ir mazāka nozīme, jo terapijas ietekmē, kā zināms, VL tiek būtiski izmainīts⁶⁸. Tomēr, piemēram, EuroSIDA kohortas pētījumā secināts, ka VL ir nozīmīgs infekcijas progresa marķieris arī HAART procesa laikā, pie kam neatkarīgi no tā, kāds HAART terapijas režīms tiek lietots. Proti, personām, kurām pēdējā noteiktā vīrusu slodze bija zem 500 RNS kopijām / ml, risks attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* bija gandrīz 5 reizes zemāks nekā personām ar VL virs 500 000 kopijām / ml (IRR=0,22; 0,16-0,30)⁶⁹.

Braga et al. pētījumā tika pierādīts, ka personām, kurām augstākais pēc HIV diagnosticēšanas konstatētais vīrusa RNS kopiju skaits bija virs 100 000 / ml risks attiecībā uz agrāku ar AIDS saistītas nāves iestāšanos (neatkarīgi no citiem pētītajiem faktoriem) bija 1,96 reizes augstāks nekā personām ar VL zem 100 000 (95% TI 1,19-3,22)¹⁷. Spānijas kohortas pētījumā personām, kurām AIDS diagnozes brīdī VL bija 4-5

\log_{10} kopijas / ml, risks attiecībā uz *exitus letalis* bijis 2,08 reizes (1,10-3,91) augstāks nekā personām ar VL zem 4 \log_{10} RNS kopijām / ml⁵⁸. Darbā vairākkārt pieminētajā D:A:D pētījumā arī tika atrasta asociācija starp vīrusu slodzi un cēloņspecifisko mirstību (vīrusu slodze noteikta 6 mēnešu laikā pirms pētītā veselības notikuma). VL nebija saistības ar nāvi no kardiovaskulārām slimībām un ar HIV nesaistītiem audzējiem. Taču bija cieša saistība ar visu cēloņu mirstību (personām, kuras nesaņēma ART un kurām VL bija virs 100 000 / ml mirstība bija 3,13 reizes augstāka (95% TI 2,66-3,68) nekā personām, kuras saņēma ART un kurām bija nenosakāma VL). Minētais rādītājs bija 5,35 (4,11-6,98) attiecībā uz mirstību no ar AIDS saistītiem nāves cēloņiem⁸.

Taču nereti pētījumos tiek paustas šaubas, vai vīrusu slodze var kalpot kā neatkarīgs infekcijas progresa indikators un vai tas var sniegt informāciju, kas vēl papildinātu CD4 šūnu skaita kā infekcijas progresa marķiera rādītāju. Piemēram, pieminētajā Francijas kohortas pētījumā VL saistības ar agrāku AIDS iestāšanos statistiskā ticamība izzuda pēc samērošanas ar CD4 šūnu skaitu, kas noteikts 6 mēnešu laikā pēc serokonversijas⁶⁴. Tādējādi nozares profesionāļi ir atzinuši, ka vīrusu slodze ir labāks infekcijas progresa marķieris, ja tas noteikts vēlākā infekcijas attīstības posmā, ne agrāk kā gadu pēc inficēšanās⁷⁰, jo, kā minēts šīs darba nodaļas sākumā, šādā laika periodā notiek VL līmeņa stabilizēšanās.

Tāpat ir pierādīts, ka VL var kalpot kā neatkarīgs infekcijas progresa marķieris tikai pie augstāka CD4 šūnu skaita. Ja šūnu skaits ir zems (<100 / μ l), secināts, ka infekcijas straujas progresēšanas risks ir tik augsts, ka vīrusu slodze zaudē savu ietekmi uz HIV iznākumu, proti zaudē infekcijas progresa indikatora lomu⁷¹. Piemēram, *Arduino et al.* pētījumā aprēķināts, ka PLHIV strātā ar CD4 šūnu skaitu virs 100 / μ l augsta VL paaugstina AIDS vai *exitus letalis* iestāšanās izredzes 1,80 reizes (1,15-2,81), savukārt ja personām CD4 šūnu skaits bija zem 100 / μ l, VL nebija ietekmes uz iznākumu (OR=1,09; 0,73-1,63)⁷¹.

1.6.3. Pārtraukumi HIV aprūpē un terapijā un infekcijas iznākumi

ANO aplēses liecina, ka 2009.gadā pasaules valstīs ar vidējiem un zemiem ienākumiem (pie kurām pieder arī Latvija) HIV terapiju saņēma aptuveni 5 miljoni PLHIV. No tām 1,2 miljoni terapiju uzsākušas pirmo reizi. Proti, tiek secināts, ka ir vērojami uzlabojumi ART aptverē un arvien augstāks PLHIV īpatsvars saņem ārstēšanu. Eksperti ir secinājuši, ka pateicoties tam laikā no 2004.-2009.gadam ir

panākts 19% nāves gadījumu samazinājums PLHIV vidū. Tomēr tiek ziņots, ka joprojām 10 miljoni HIV inficētu personu, kuras atbilst ART uzsākšanas kritērijiem, šo terapiju nesaņem⁵.

Lai gan ART pozitīvais efekts attiecībā uz HIV transmisijas mazināšanu, AIDS un *exitus letalis* iestāšanās attālināšanu ir pierādīts, secināts, ka, lai panāktu minētos pozitīvos rādītājus, pacientiem ir jābūt ar teju perfektu līdzestību. Proti, pētījumos labas terapijas līdzestības definēšanai tiek izmantoti tādi kritēriji kā ieņemti 100%, 95% vai 90% no paredzētās zāļu devas konkrētā laika periodā. Lai gan jāatzīst, ka vienota līdzestības HIV terapijai definīcija (t.s. „zelta standarts”) zinātniskajā literatūrā vēl nav konkretizēta⁷⁴.

Literatūrā atrodams ievērojams skaits publikāciju, kas apliecina iepriekš minēto sakarību, proti, ka nelīdzestība ART paaugstina AIDS, kā arī *exitus letalis* iestāšanās risku (attiecīgi samazinot paredzamo mūža ilgumu). Piemēram, ASV kohortas pētījums HIV inficētu sieviešu vidū liecina, ka sievietēm, kuras bija pārtraukušas terapiju (un nav to atsākušas) bija 1,49 augstāks risks attiecībā uz agrāku *exitus letalis* iestāšanos (neatkarīgi no citiem pētītajiem mirstību ietekmējošajiem faktoriem)⁷². Arī Kanādā veiktā pētījumā identificēta līdzīga sakarība – līdzestība terapijai, kas ir zemāka par 95%, agrāku nāves iestāšanās risku palielina 3,13 reizes (1,95-5,05). Minētajā pētījumā līdzestība tika izteikta kā dienu skaits, kad ir ieņemti ART medikamenti, dalījums ar kopējo novērojuma dienu skaitu³¹⁸. Aplūkojot AIDS stadijas iestāšanās straujumu, piemēram, Bansberg et al. (ASV) publicētā manuskriptā pierādīts, ka, samazinoties vidējam terapijas līdzestības rādītājam pētītajā PLHIV populācijā par 10%, AIDS iestāšanās risks paaugstinās par 28% (līdzestība pētījumā izteikta kā dienu, kad ieņemti ART medikamenti, īpatsvars no visa pētītā perioda dienu skaita)³¹⁹.

Ne tikai līdzestība ART, bet aprūpei kopumā ietekmē HIV iznākumu rādītājus. Tā, piemēram, *Giordano et al.* (ASV) veikts pētījums liecina, ka PLHIV, kuras pirmā gada laikā pēc infekcijas diagnosticēšanas apmeklē HIV ambulatorās aprūpes iestādi vismaz reizi 3 mēnešos, ir ievērojami zemāks *exitus letalis* risks. Proti, personas, kurām gada laikā bija 3 vizītes (salīdzinājumā ar iepriekš minēto PLHIV kategoriju) nāves risks bija 1,42 (1,11-1,83) reizes augstāks. Personām ar 2 un 1 vizīti gada laikā attiecīgi rādītājs bija 1,67 (1,24-2,25) un 1,95 (1,37-2,78) reizes augstāks⁷³.

1.6.4. Vīrushepatīta C koinfekcijas saistība ar HIV infekcijas iznākumiem

Kā redzams iepriekšējās literatūras apskata nodaļās, sliktāki HIV infekcijas iznākumu rādītāji dažādās PLHIV strātās nereti tiek skaidroti ar papildus saslimšanām, no kurām viena no biežāk minētajām ir vīrushepatīta C koinfekcija. Literatūras dati liecina, ka globāli PLHIV populācijā HCV prevalence ir aptuveni 20³²⁰-30%³²¹, kas ievērojami pārsniedz rādītājus vispārējā populācijā (piemēram, Kanādā - 0,81%^{322,323}; ASV - 1,8%³²², Anglijā - 0,4%³²¹, Latvijā - 1,7%³²⁴). HCV koinfekcija galvenokārt tiek asociēta ar personām, kuras HIV infekciju ieguvušas narkotiku injicēšanas ceļā. Literatūra liecina, ka šādu PLHIV vidū HCV izplatība var sasniegt pat 75%³²⁰. Lai gan atšķirībā no vīrushepatīta B, klasiski HCV netiek saistīts ar seksuālo pārnesei, kopš 20.gadsimta beigām ir konstatēti HCV uzliesmojumi arī homoseksuālu PLHIV vidū gan Eiropā, gan ārpus tās (Austrālijā, ASV, Kanādā)^{320,325}. Piemēram, Nīderlandē HCV tika identificēts 17,8% pētīto HIV inficēto VSV, no kuriem lielākā daļa - 82,1% bija bez narkotiku injicēšanas pieredzes, kas liecina par HCV seksuālu transmisiju³²⁶. Austrālijā veiktais pētījums liecina, ka HCV prevalence HIV inficētu VSV vidū ir 9,39% (6,04-13,75). HIV negatīvo VSV vidū HCV prevalence novērojuma sākumā bija 1,07% un prospektīvā novērojuma laikā vēl piecām personām tika diagnosticēts HCV. No tām tikai vienai bija INL pieredze, pārējie četri VSV infekciju, domājams, bija ieguvuši seksuālā ceļā³²⁷. Apvienotajā Karalistē veiktajā gadījumu-kontroles pētījumā (gadījumu grupa - HIV inficēti VSV ar akūtu HCV, kontroles grupa - HIV inficēti VSV bez HCV koinfekcijas) arī tika secināts, ka HCV gadījumi homoseksuālu vīriešu vidū ir saistāmi ar seksuālu transmisiju, jo gadījumu grupā statistiski nozīmīgi biežāk bija izplatīta paaugstināta inficēšanās riska seksuālā uzvedība - piemēram mediānais seksa partneru skaits attiecīgi gadījumu un kontroles grupā bija 30 un 10, saņemto anālo seksu bez prezervatīva uzrādīja attiecīgi 57,6% un 32,8% respondentu u.tml.³²⁸. Arī daudzcentru pētījumā, kurā veikta filoģenētiskā analīze, izdarīts secinājums, ka HCV gadījumi VSV vidū ir saistīti ar seksuālu pārnesei ceļu, proti, minētās analīzes rezultātā tika identificēts vienots Eiropas mēroga (Anglija, Nīderlande, Francija, Vācija) HCV transmisijas tīklojums VSV vidū. Ievācot informāciju no respondentiem par veselību ietekmējošajiem paradumiem secināts, ka tīklojuma pamatā ir seksuālas attiecības, seksa partneru maiņa³²⁹.

Minētie HCV uzliesmojumi VSV vidū tiek skaidroti ar neizvēlīgumu attiecībā uz seksa partneriem, fiziski traumatiskiem seksa paradumiem (sevišķi tā saucamo „izklaides” narkotisko vielu lietošanas iespaidā) un čūlainām STI (piemēram,

sifiliss)^{320,326,328}. Piemēram, jau pieminētajā Nīderlandē veiktajā pētījumā personām, kuras pēdējā pusgada laikā bija praktizējušas fistingu, bija vairāk nekā 12 reizi (95% TI 3,51-45,5) augstākas izredzes būt HCV pozitīviem nekā VSV bez šādas seksa uzvedības. Un GHB (gamma-hidroksibutirāts) lietošana (kas korelēja arī ar citu vielu - kokaīna, amilnitrīta („poperu”) u.c. lietošanu) HCV izredzes paaugstināja 5 reizes (1,90-13,10)³²⁶. HCV uzliesmojumu kontekstā tiek pieminēta arī jau 1.5.2. sadaļā aprakstītā HIV statusa šķirošana (*serosorting*), kad HIV inficēti VSV mērķtiecīgi izvēlas partnerus ar tādu pat HIV statusu, lai nodarbotos ar seksu bez prezervatīva. Tādējādi tiek ierobežota HIV izplatība, taču personas pakļauj sevi riskam iegūt citas infekcijas, tostarp HCV³²⁵.

Pateicoties HAART pozitīvajam efektam un attiecīgi samazinoties ar HIV saistīto nāves cēloņu īpatsvaram, aknu slimības 21.gadsimtā kļūst par būtisku PLHIV nāves cēloni^{8,321,328,330}. Viens no faktoriem, kas ir saistīts ar minēto nāves cēloņu grupu, ir arī HCV koinfekcija. Personām, kuras nav HIV inficētas, 30% HCV gadījumu novērojama spontāna izveseļošanās 3 mēnešu laikā pēc inficēšanās. Savukārt PLHIV šāda situācija novērojama ievērojami retāk, un risks HCV pāriet hroniskā formā ir augstāks^{320,331}. Piemēram, *Thomas et al.* ASV veikts pētījums liecina, ka HCV inficētām personām, kuras bija arī HIV inficētas, spontānas izveseļošanās izredzes bija aptuveni divas reizes mazākas kā personām bez HIV (OR=2,19; 1,26-3,47)³³¹. PLHIV ir augstāks risks attiecībā uz straujāku aknu fibrozes attīstību^{80,320,321,332}. Piemēram, *Poynard et al.* veiktajā pētījumu metaanalīzē tika pierādīts, ka mediānā izdzīvotība no HCV inficēšanās brīža līdz aknu cirozei HIV/HCV koinficētiem pacientiem bija ievērojami zemāka nekā indivīdiem ar HCV monoinfekciju (attiecīgi 28 un 43 gadi)³³². Šo procesu paātrina zems CD4 šūnu skaits^{320,333}. Piemēram, Eiropas daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 4 valstis (Spānija, Itālija, Francija, Vācija), tika noskaidrots, ka CD4 šūnu skaits zem 500 / μ l smagas aknu fibrozes izredzes paaugstina par 49% (OR=1,49; 1,06-2,08)³³³.

Kopumā jaunākie literatūras dati liecina, ka HCV klātbūtne PLHIV organismā paaugstina gan mirstību kopumā, gan arī HIV cēloņspecifisko mirstību, kā arī paātrina AIDS stadijas iestāšanos^{10,75,76,77,78,79}. Piemēram, Itālijas PLHIV kohortas pētījumā tika pierādīts, ka neatkarīgi no citiem pētītajiem sociāli demogrāfiskajiem un klīniskajiem faktoriem personām ar HCV koinfekciju ir vairāk kā 2 reizes augstāks risks attiecībā uz kādas no AIDS indikatorslimībām attīstīšanos (IRR=2,61; 1,88-3,61)⁷⁸. Savukārt *Dorrucci et al.* pētījumā Itālijā tika identificēts, ka HCV nav riska faktors attiecībā uz

agrāku AIDS stadijas iestāšanos pirms HAART periodā (līdz 1996.gadam) (HR=0,84; 0,63-1,11), taču HAART periodā šāda sakarība tika identificēta (HR=1,77; 1,15-2,73). Kanādā veikts pētījums liecina, ka, neatkarīgi no citiem pētītajiem faktoriem, personām ar HCV koinfekciju visu cēloņu mirstības risks paaugstinājās 2,20 reizes (1,50-3,21) un HIV cēloņspecifiskās mirstības risks - 1,75 reizes (1,13-2,72)⁷⁵. Zviedrijas kohortas pētījumā PLHIV, kurām uzsākta ART, vidū rezultāti bija līdzīgi - HCV koinfekcija risku attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* agrāku iestāšanos paaugstināja teju divas reizes (HR=1,7; 1,26-2,30)⁷⁶.

Literatūrā minēto pētījumu rezultāti tiek skaidroti ar to, ka HCV negatīvi ietekmē CD4 šūnu skaita atjaunošanos HIV inficētām personām pēc antiretrovirālās terapijas uzsākšanas. Piemēram, *Potter et al.* (Kanāda) longitudinālajā pētījumā noskaidrots, ka HCV koinficētām PLHIV CD4 šūnu skaita pieaugums pēc ART uzsākšanas bija apmēram 7 reizes lēnāks kā personām bez koinfekcijas. Proti, koificētām personām šūnu skaits paaugstinājās par 4 šūnām / μ l gadā, kamēr PLHIV bez koinfekcijas pieaugums bija 26 šūnas / μ l gadā³³⁴. Arī 2005.gadā publicētajā 8 pētījumu metaanalīzē izdarīts līdzīgs secinājums - personām ar HCV koinfekciju CD4 šūnu pieaugums bija vidēji par 33,4 šūnām / μ l mazāks nekā personām ar HIV monoinfekciju³³⁵. HCV vecina HIV progresēšanu arī tādēļ, ka šī koinfekcija (hroniskā formā) negatīvi ietekmē ART efektivitāti, paaugstinot hepatotoksicitātes risku^{320,325,336}. Piemēram, Spānijā veikts pētījums liecina, ka neatkarīgi no citiem faktoriem HCV koinfekcija pacientu vidū, kuri saņem HAART, smagas hepatotoksicitātes risku paaugstināja 4 reizes (RR=3,99; 1,32-12,09)³³⁶.

Taču literatūrā ir atrodami arī pētījumi, kuros secināts, ka HCV koinfekcijai nav ietekmes uz HIV progresēšanas straujumu^{8,80,81,82}. Piemēram, D:A:D kohortas pētījumā tika identificēts, ka HCV klātbūtne organismā paaugstina visu cēloņu mirstību par 21% (MRR=1,21; 1,06-1,38), taču pētījumā netika atrasta statistiski nozīmīga sakarība starp HCV un ar AIDS saistīto cēloņspecifisko mirstību, kas liecina, ka HCV ietekmē persona mirst specifiski no ar aknu saslimšanām saistītiem nāves cēloņiem, bet nepaaugstina mirstību no ar AIDS saistītiem nāves cēloņiem⁸. *Sulkowski et al.* pētījumā (ASV) HCV koinfekcija netika identificēta kā riska faktors ne attiecībā uz AIDS (HR=1,03; 0,86-1,23), ne *exitus letalis* (1,05; 0,85-1,30). Arī HAART efektivitātes izredzes (nenosakāma vīrusu slodze pēc terapijas uzsākšanas) personām ar HCV koinfekciju un bez tās neatšķīrās (OR=1,17; 0,86-1,60)⁸¹. Arī EuroSIDA daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 89 veselības aprūpes iestādes Eiropā, Izraēlā un Argentīnā,

iegūti līdzīgi rezultāti - AIDS un / vai *exitus letalis* iestāšanās risks nebija atšķirīgs HCV koinficētajām PLHIV un personām bez koinfekcijas (IRR=0,97; 0,81-1,16). Arī iespēja pēc HAART panākt nenosakāmu VL nebija atšķirīga abās grupās (HR=1,13; 0,84-1,51)⁸².

1.7. Citi ar HIV infekcijas iznākumiem saistītie faktori

Lai gan iepriekš aprakstītie faktori saistībā ar HIV iznākumu rādītājiem pētīti visbiežāk, literatūrā atrodami atsevišķi asociāciju meklējumi arī ar citiem faktoriem. Piemēram, *Mocroft et al.* pētījumā daudzfaktoru analīzē, kurā meklētas asociācijas ar AIDS stadijas vai *exitus letalis* agrīnāku iestāšanos, iekļauts arī izglītības līmenis, taču ne vienfaktora, ne daudzfaktoru analīzē šim faktoram nebija statistiski ticama sakarība ar iznākumu rādītājiem²⁶.

Greig et al. pētījumā meklēta saistība starp ķermeņa masas indeksu (ĶMI) un HIV iznākumiem (ĶMI mērīts ART uzsākšanas brīdī). Secināts, ka, pieaugot ĶMI par vienu vienību (kg/m^2), mirstības risks samazinājās (HR=0,84; 0,82-0,86)²³⁴. Arī D:A:D kohortas pētījumā meklēta sakarība starp mirstības risku un pēdējo ĶMI mērījumu. Salīdzinot ar normālu ĶMI (18-25 kg/m^2), personām ar pazeminātu ķermeņa masu bija 2,46 reizes (2,13-2,84) augstāka visu cēloņu mirstība, 2,70 reizes (2,13-3,42) augstāka ar AIDS saistīto cēloņu mirstība, kā arī augstāks risks attiecībā uz onkoloģiskajām saslimšanām (MRR=2,03; 1,28-3,21) un kardiovaskulāro saslimšanu cēloņspecifisko mirstību (MRR=1,98; 1,18-3,33). Savukārt paaugstināta ķermeņa masa (26-30 kg/m^2) attiecībā uz visu cēloņu mirstību bija preventīvs efekts (MRR=0,64; 0,55-0,75). Tomēr autori uzskata, ka drīzāk šai sakarībai vērojama pretēja kauzalitāte - nevis ķermeņa masa ietekmē mirstību no konkrētiem nāves cēloņiem, bet gan minētās saslimšanas ir par pamatu zemākai ķermeņa masai⁸.

Tāpat D:A:D pētījumā konstatēts, ka smēķēšana ir PLHIV mirstību paaugstinošs faktors. Proti, visu cēloņu mirstība (salīdzinājumā ar personām bez smēķēšanas pieredzes) smēķētājiem bija 1,44 (1,27-1,64) reizes augstāka, un personām, kuras atmetušas smēķēšanu - 1,40 (1,23-1,60) reizes augstāka. Tika atrasta arī līdzīga smēķēšanas ietekme uz onkoloģisko un kardiovaskulāro saslimšanu cēloņspecifisko mirstību. Autori uzsver nepieciešamību veikt pretsmēķēšanas pasākumus arī PLHIV populācijā, līdzīgi kā tas tiek darīts vispārējā populācijā⁸. Minētajā pētījumā arī diabēts un hipertensija minēti kā mirstības risku paaugstinoši faktori (visu cēloņu mirstības

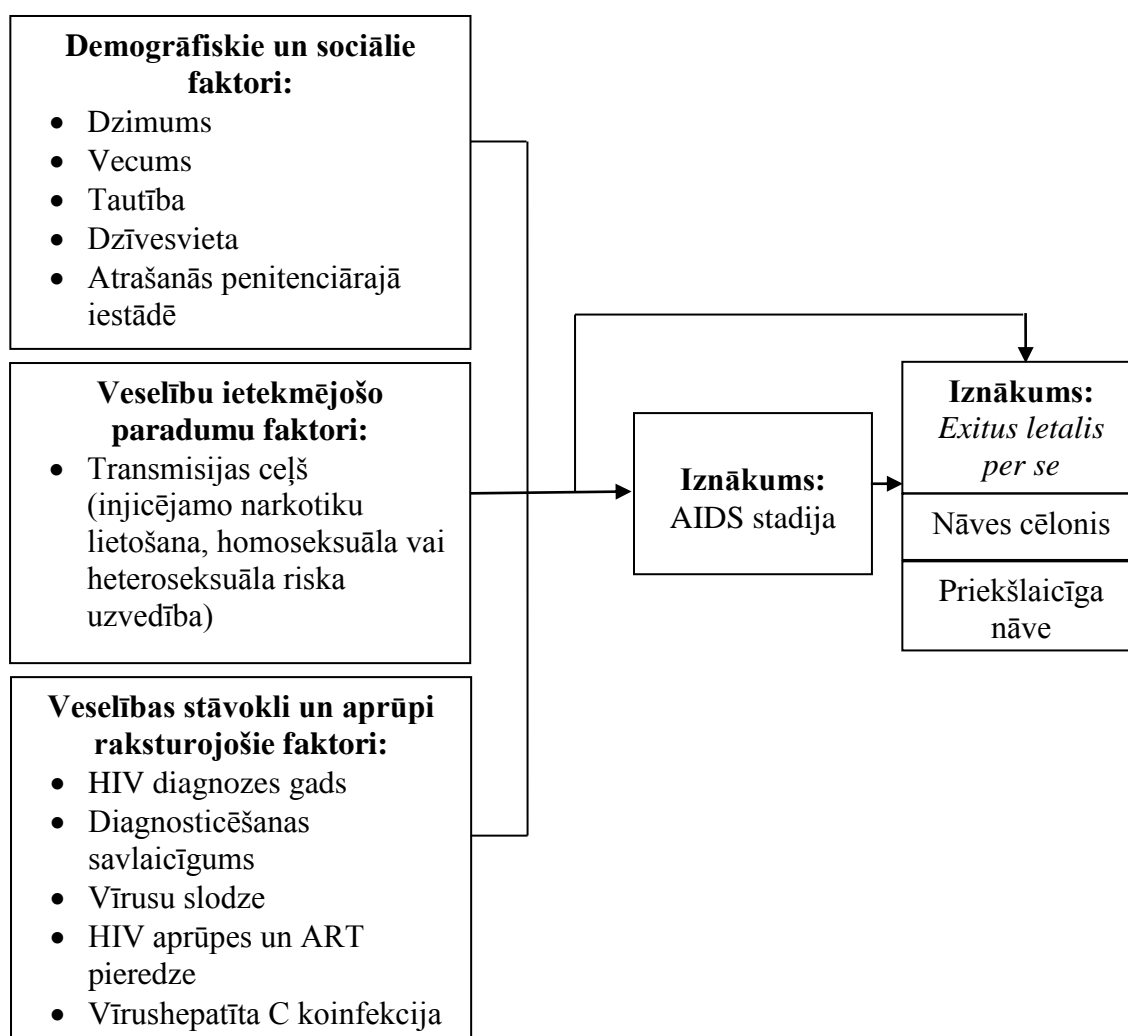
attiecība attiecīgi bija 1,77 (1,54-2,03) un 1,52 (1,38-1,68)). Minētie faktori paaugstina arī AIDS-specifisko mirstību, kā arī mirstību no kardiovaskulārām slimībām⁸.

2. MATERIĀLS UN METODEDES

2.1. Pētījuma dizains un uzbūve

Lai noskaidrotu cēloniskās un statistiskās saistības starp cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas iznākumiem un personu raksturojošiem sociāli demogrāfiskiem, veselību ietekmējošu paradumu, veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem, tika veikts retrospektīvs kohortas pētījums Latvijas personu, kurām ir HIV infekcija, populācijā. Pētījuma konceptuālais modelis atspoguļots 2.1.1. attēlā.

Pētījuma īstenošana saskaņota ar LIC Pētniecības un izglītības nodaļu un administrāciju. Pētījuma veikšanai atļauju sniegusi Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja (Ētikas komitejas sēdes datums: 23.02.2012.).



2.1.1. att. Pētījuma „Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcijas iznākumu asociētie faktori” konceptuālais modelis

2.2. Datu avoti un ieguve

Pētījuma veikšanai izmantoti vairāki datu avoti:

a) V/a „Latvijas Infektoloģijas centrs” (kopš 2012.gada 1.aprīļa – Slimību profilakses un kontroles centrs¹²⁸) HIV infekcijas un AIDS saslimšanas gadījumu reģistra (turpmāk tekstā Reģistrs) datu bāze. Reģistrs tiek veidots, balstoties uz šādām ārstniecības personu iesūtītajām veidlapām (apstiprinātas ar MK 4.04.2006 noteikumiem Nr. 265³³⁷) (skat. 1.-3.pielikumus):

- HIV-6 „Paziņojums par apstiprinātu HIV infekcijas gadījumu” (MK noteikumu pielikums Nr. 66);
- HIV-7 „Paziņojums par personu, kurai pirmo reizi diagnosticēts AIDS” (MK noteikumu pielikums Nr. 68);
- HIV-8 „Paziņojums par HIV inficētas personas vai AIDS pacienta nāvi” (MK noteikumu pielikums Nr. 80).

Ārstniecības personas minēto dokumentāciju iesūta Reģistram 72 stundu laikā no infekcijas noteikšanas brīža saskaņā ar MK 05.01.1999. noteikumiem Nr. 7³³⁸.

Valstī primārā HIV diagnostika tiek veikta galvenokārt epidemioloģiskās uzraudzības tīkla laboratorijās (bet arī citās laboratorijās, kuras piedāvā šādu pakalpojumu) visā Latvijā. Savukārt apstiprinošā diagnostika ir centralizēta – tā tiek veikta LIC references laboratorijā (Rīgā) (kopš 2012.gada LIC ir Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārs¹²⁸), izmantojot šādas metodes (saskaņā ar LIC apstiprināto informāciju):

- Imunoblot antivielu pret HIV ½ apstiprināšanai - INNO-LIA HIV ½ Score, Innogenetics, Beļģija (jutība 100%, specifiskums 96,7%); Western Blot komplekti New Law Blot 1, „BioRad”, Francija (jutība 100%, specifiskums 97,7%);
- ELISA HIV antigēna noteikšanai un apstiprināšanai - INNOTEST HIV Ag MAb, Innogenetics, Beļģija (jutība 100%, specifiskums 99,9%).

Valsts līmenī tiek veikti dažādi Reģistra pilnīguma nodrošināšanas pasākumi. Pirmkārt, valstī eksistē t.s. dubultās ziņošanas sistēma, t.i., informāciju par apstiprinātajiem HIV gadījumiem Reģistram ziņo gan jau pieminētās ārstniecības personas, gan nacionālā HIV references laboratorija (LIC)³³⁹. Otrkārt, HIV gadījumu ziņošanas veidlapu nepilnīgas vai nekorektas aizpildes gadījumā Reģistra darbinieki telefoniski sazinās ar atbildīgajām ārstniecības personām, lai aizpildītu iztrūkstošo

informāciju. Treškārt, reizi ceturksnī Reģistra dati tiek savietoti ar Latvijas iedzīvotāju Nāves cēloņu datu bāzi, lai izvairītos no iztrūkstošas informācijas par mirušām PLHIV, ja kādu iemeslu dēļ par nāves gadījumu Reģistram nav ziņojušas ārstniecības personas²³⁵.

Pēc darba autores speciāla pieprasījuma informāciju no Reģistra atlasīja, sagatavoja un izsniedza MS Excel formātā Reģistra darbinieki. Kopumā bez sensitīvas personu identificējošas informācijas tika saņemti dati par 4888 personām (100% no Latvijā reģistrētajām PLHIV).

b) Veselības ekonomikas centra (kopš 2011.gada 1.novembra – Nacionālais veselības dienests³⁴⁰ un tas attiecīgi kopš 2012.gada 1.aprīļa – Slimību profilakses un kontroles centrs¹²⁸) Latvijas iedzīvotāju Nāves cēloņu datu bāze. Tā tiek veidota, balstoties uz ārstniecības personas, kura konstatējusi nāves iestāšanos, aizpildītajām veidlapām Nr. 106/u „Medicīniskā apliecība par nāves cēloni” un Nr. 106-2/u „Ārsta apliecība par perinatālās nāves iestāšanos” (apstiprinātas ar MK 4.04.2006 noteikumiem Nr. 265³³⁷, 40. un 41.pielikums) (skat. 4. un 5. pielikumu).

Informācija par tiešajiem un iepriekšējiem (stāvokļi, kas izraisījuši tiešo nāves cēloni) nāves cēloņiem, kā arī par nāves pamatcēloni (stāvoklis/slimība vai ievainojums, kurš aizsāka ar nāvi beigušos gadījumu), kā arī par citiem nozīmīgiem stāvokļiem, kas veicinājuši nāves iestāšanos, bet nav tieši saistīti ar pamatcēloni³³⁷ tika pēc darba autores speciāla pieprasījuma saņemta no Reģistra darbiniekiem MS Excel formātā kā atsevišķs datu masīvs. Kopumā bez sensitīvas personu identificējošas informācijas tika saņemta informācija par 690 personām (93,5% no Latvijā reģistrētajiem 738 PLHIV nāves gadījumiem).

c) Informācija no LIC 2.HIV/AIDS ambulatorās nodaļas uzskaitē esošo PLHIV ambulatoro pacientu medicīniskajām kartēm un tām pievienotajām stacionārā pacienta medicīniskajām kartēm. Datu atlasīšanai, vadoties pēc nozares zinātniskajām publikācijām, SPSS programmā tika izveidota elektroniska tabula (tajā ietvertie mainīgie aplūkojami 6. pielikumā). Tās izveidi, datu atlasīšanu un manuālu ievadīšanu veica darba autore laikā no 2010.gada augusta līdz 2011.gada decembrim. Kopumā tika ievākta informācija par 3273 personām (98,9% no 2010.gada 31.decembrī LIC uzskaitē esošajām 3311 PLHIV).

Līdz 2010.gadam LIC bija vienīgā HIV specifisko veselības aprūpi sniedzošā iestāde valstī²³⁵, tāpēc var apgalvot, ka LIC 2.HIV/AIDS ambulatorās nodaļas arhīvā

esošās medicīniskās kartes aptver visas Latvijā dzīvojošās PLHIV, kuras griezušās pie infektologa veselības monitoringa veikšanai.

d) Pētīto raksturlielumu relatīvo biežumu aprēķināšanai attiecībā uz vispārējo Latvijas populāciju tika izmantota Latvijas Republikas Centrālās statistikas pārvaldes pēc darba autores speciāla pieprasījuma sagatavota datu bāze MS Excel formātā. Datu bāze saturēja informāciju par valsts iedzīvotāju skaitu un mirušo personu skaitu sadalījumā pēc vecuma un dzimuma laika periodā no 1991.-2010.gadam.

2.3. Datu apstrāde un grupēšana

Iepriekšējā (2.2.) nodaļā aprakstītās trīs datu bāzes tika apvienotas vienā, izmantojot MS Excel komandu VLOOKUP un pēcāk visus savietotos datus pārnesot SPSS programmā. Datu bāžu savietošanai (t.i., konkrētā indivīda atpazīšanai katrā no trim datu bāzēm) kā identifikatori tika izmantoti LIC ambulatorās kartes numurs, anonīmais personas uzvārda kods, kā arī unikālais HIV apstiprinošās diagnostikas laboratorijas parauga reģistrācijas numurs, kas bija pieejami visās trīs datu bāzēs.

Kopš HIV infekcijas un AIDS saslimšanas gadījumu reģistra, kā arī Latvijas iedzīvotāju Nāves cēloņu datu bāzes izveidošanas iepriekš minētās šobrīd aktuālās gadījuma ziņošanas veidlapas vairākkārt mainījušās, tāpat mainījušās gadījumu definīcijas (skat. aprakstu zemāk), tomēr informācija par pētījumā izmantotajiem lielumiem izvēlētajā laika periodā bija savstarpēji savietojama.

Pētījumam izvēlētas šādas atkarīgās pazīmes (HIV infekcijas iznākumi):

1) **Personas AIDS statuss** Reģistrā - vai ir diagnosticēts AIDS. Mainīgais ir dihotoms, ar diviem atbilžu variantiem - jā / nē. Reģistrā minētā statusa pamatā ir iepriekš minētā ārstniecības personu iesūtītā veidlapa HIV-7. Saskaņā ar LIC sniegto informāciju Latvijā AIDS tiek diagnosticēts, izmantojot 1993.gadā CDC publicētos kritērijus, t.i. ja HIV inficētai personai diagnosticēta kāda no AIDS indikatorslimībām vai ja tai konstatēts CD4 šūnu skaits, kas ir zemāks par 200 šūnām / μl^{341} .

2) **Personas vitālais statuss** Reģistrā - vai personai konstatēts *exitus letalis*. Mainīgais ir dihotoms, ar diviem atbilžu variantiem - jā / nē. Reģistrā vitālā statusa pamatā ir iepriekš minētā ārstniecības personu iesūtītā veidlapa HIV-8, kā arī aprakstītā regulārā datu salīdzināšana ar Nāves cēloņu datu bāzi.

3) **Nāves cēlonis** (ja persona mirusi). Pamatā darbā mainīgais izmantots kā kategorisks rādītājs saistībā ar trim biežākajiem nāves cēloņiem (B20-B24 / V+W+X+Y / I00-I99 / citi cēloņi), skat. aprakstu zemāk.

Nāves cēloņu kodēšanai kopš 1996.gada Latvijā tiek izmantota Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakcija (SSK-10). Pirms tam tika izmantota minētās klasifikācijas 9.redakcija. Pēc 1996.gada par Nāves cēloņu datu bāzi atbildīgie darbinieki veica līdz tam reģistrēto nāves gadījumu cēloņu pārkodēšanu atbilstoši jaunajai redakcijai^{135,342}.

Pētījumā HIV kā tiešais nāves cēlonis kodēts saskaņā ar SSK-10 - kodi B20-B24 (Humānā imūndeficīta vīrusa infekcija). Ja tiešā nāves cēloņa kods nebija B20-B24, tika pārbaudīts, vai norādītais cits tiešais nāves cēlonis nav kāda no AIDS indikatorslimībām (indikatorslimību SSK-10 kodu atšifrējumu, kā arī informāciju par galvenajiem trūkumiem indikatorslimību definēšanā skatīt 7.pielikumā). Ja cits tiešais nāves cēlonis nebija AIDS indikatorslimība, tika pārbaudīts, vai šādas indikatorslimības konkrētajam nāves gadījumam nav minētas iepriekšējo nāves cēloņu sarakstā. Ja tiešais nāves cēlonis bija indikatorslimība, tad nāve, līdzīgi kā tas darīts citos pētījumos, tika pārklasificēta kā saistīta ar HIV¹⁰. Tāpat, ja kāds no iepriekšējiem nāves cēloņiem bija indikatorslimība, tad kontekstā ar pārējiem norādītajiem iepriekšējiem nāves cēloņiem vai ar tiešo nāves cēloni, nāves gadījums tika pārklasificēts kā ar HIV saistīts.

Ar HIV nesaistītie tiešie nāves cēloņi darba 3.6.1. nodaļas ievadā un 3.6.2. nodaļā grupēti atbilstoši SSK-10 slimību grupām¹³⁵:

- A00-B99 - Infekcijas un parazitāras slimības,
- C00-C97 - Ļaundabīgi audzēji,
- D50-D89 - Asins un asinsrades orgānu slimības un noteikti imūnsistēmas traucējumi,
- E00-E99 - Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības,
- F00-F99 - Psihiski un uzvedības traucējumi,
- G00-G99+H00-H59 - Nervu sistēmas slimības, Acu un to palīgorgānu slimības,
- I00-I99 - Asinsrites sistēmas slimības,
- J00-J99 - Elpošanas sistēmas slimības,
- K00-K93 - Gremošanas sistēmas slimības,
- L00-L99 - Ādas un zemādas audu slimības,
- M00-M99 - Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības,
- N00-N99 - Uroģenitālās sistēmas slimības,
- Q00-Q99 - Iedzimtas kroplības, deformācijas un hromosomu anomālijas,

- R00-R99 - Citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade,
- V+W+X+Y - Ārēji slimību un nāves cēloņi.

Minētās atkarīgās pazīmes tika pētītas saistībā ar šādiem sociāli demogrāfiskajiem, veselību ietekmējošo paradumu un veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem (neatkarīgie mainīgie):

1) **Dzimums** - lietots kā dihotoms mainīgais - vīrietis / sieviete;

2) **Vecums** HIV diagnosticēšanas brīdī - lietots gan kā nepārtraukts, gan kā kategorisks mainīgais ar 5 kategorijām (līdz 13 gadu vecumam (ieskaitot) / 14-24 gadi / 25-34 gadi / 35-44 gadi / 45 un vairāk gadu) vai 12 kategorijām 5 gadu vecuma grupās (0-14; 15-19; 20-24; 25-29; 30-34; 35-39; 40-44; 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65 gadi un vecāki). Par jaunāko vecuma kategoriju skat. paskaidrojumu zemāk. Pārējās kategorijas tika veidotas, cenšoties ievērot grupu homogenitātes principu un nodrošināt pietiekami lielu respondentu skaitu katrā apakšgrupā, lai datu analīzei pietiktu statistiskā jauda.

No Reģistra tika saņemta informācija par personas dzimšanas datumu un HIV diagnozes apstiprināšanas datumu. Vecums tika iegūts atņemot šos datumus vienu no otra. Ja personai nebija pilna dzimšanas datuma, taču bija pieejams dzimšanas gads, tad vecums tika aprēķināts, atņemot dzimšanas gadu no HIV diagnosticēšanas gada.

Datu analīzē saistībā ar HIV infekcijas iznākumu rādītāju asociētajiem faktoriem iekļauta informācija tikai par personām, kuras vecākas par 13 gadiem, līdzīgi kā tas darīts virknē citu pētījumu^{8,9,18,20,21,22,25,31,35,55,133,136,169,170,178,180,181,182,187,188,190}, saistībā ar to, ka personām līdz 13 gadu (ieskaitot) vecumam ir no pieaugušo populācijas atšķirīgi HIV infekcijas diagnosticēšanas, monitorēšanas (t.sk. CD4 šūnu monitorēšanas) un ārstēšanas principi¹³⁶, kā arī inficēto skaits (līdzīgi kā citos pētījumos) šajā vecuma grupā bija pārāk mazs, lai to iekļautu analīzē kā atsevišķu kategoriju^{10,169}.

Tomēr personas līdz 13 gadu vecumam tika iekļautas darba Rezultātu 3.1.1., 3.2., 3.3., 3.4.1., 3.4.3., 3.5.1., 3.6.1., 3.6.2. nodaļās atspoguļotajos iznākumos, proti, kopējās un dzimumspecifiskās AIDS incidences un mirstības, standartizētās mirstības, kopējā mirstības proporciju un cēloņspecifiskās mirstības rādītāja, kā arī kopējā potenciāli zaudēto mūža gadu rādītāja aprēķināšanā, ar mērķi izvērtēt iznākumu rādītājus PLHIV populācijā kopumā un salīdzinājumā ar vispārējo Latvijas populāciju.

3) **Tautība** - lietots kā kategorisks mainīgais ar trim kategorijām - latvietis / krievs / cita. Sākotnēji HIV-6 veidlapā šis raksturlielums tika formulēts kā „tautība” ar četrām atbilžu kategorijām (latvietis / krievs / čigāns / cita), taču ar 2008.gada grozījumiem MK 4.04.2006. noteikumos Nr. 265 tika pieņemts jautājumu formulēt kā „dzimtā valoda” ar trim kategorijām (latviešu / krievu / cita).

4) **Dzīvesvieta** - pētījumā lietota kā dihotoms mainīgais - Rīga / ārpus Rīgas.

Dalījums tika veikts, pamatojoties uz publikācijām, kurās minēts, ka HIV izdzīvotības rādītājus ietekmē dzīvesvietas tuvums aprūpes iestādei (skat. promocijas darba 1.4.4. nodaļu). Tā kā HIV aprūpi un ART medikamentus / medikamentu receptes līdz 2010.gadam varēja centralizēti saņemt tikai vienā vietā Latvijā - LIC²³⁵, Linezera ielā 3, Rīgā, var pieņemt, ka katram ārpus Rīgas dzīvojošam HIV inficētajam ir zināmi ierobežojumi aprūpes saņemšanai.

Agrīnajā 1997.gadā Labklājības ministrijas apstiprinātajā Rīkojumā Nr. 21 HIV gadījumu ziņošanas veidlapā dzīvesvietas jautājums formulēts atvērti (bez atbilžu kategorijām): „pastāvīgā dzīvesvieta”. Vēlākajās veidlapas versijās šis atvērtais jautājums formulēts kā „dzīvesvieta Latvijā”. Darbā veikta atvērto atbilžu grupēšana atbilstoši NUTS (*Nomenclature of territorial units for statistics*) 3.līmeņa teritoriālo vienību klasifikācijai, apvienojot kategorijas „Pierīga, Kurzeme, Zemgale, Vidzeme, Latgale” kā „ārpus Rīgas”. Detalizēta informācija par katru minēto reģionu atsevišķi atspoguļota tikai darba rezultātu 3.1. nodaļā (Pētītās populācijas raksturojums) un 8.pielikumā.

Minētais dihotomais dzīvesvietas dalījums ir saskaņā arī ar Eurostat teritoriālā iedalījuma principiem, kur Rīga tiek klasificēta kā urbāna teritorija, savukārt lielākā daļa pārējās Latvijas teritorijas kā lauku vai pārejas (*intermediate*) teritorijas⁴⁴.

5) **Atrašanās penitenciārajā iestādē** infekcijas diagnosticēšanas brīdī - pētījumā lietota kā dihotoms mainīgais - jā / nē.

1997.gadā apstiprinātajā gadījumu ziņošanas veidlapā atsevišķs lauks personas inkarcerācijas pieredzes aprakstīšanai nebija paredzēts. Šī informācija tika identificēta pēc veidlapā norādītās ārstniecības iestādes, kura nosūta veidlapu Reģistram (šajā gadījumā iestāde ir konkrētais cietums). Vēlāk rediģētajās veidlapas versijās sadaļā „ziņas par pacientu” tika ieviesta aile „ieslodzītais”, kurā iespējams veikt atzīmes par konkrēto ieslodzījuma vietu. Pētījumā ziņas par atrašanos ieslodzījumā tika kombinētas gan no informācijas par ārstniecības iestādi, gan no veidlapas sadaļas „ziņas par pacientu”.

6) **Transmisijas ceļš** - pētījumā pamatā lietots kā kategorisks mainīgais ar trim kategorijām - injicējamo narkotiku lietošana / homoseksuāls dzimumkontakts / heteroseksuāls dzimumkontakts.

Jau 1997.gadā apstiprinātajā HIV gadījumu ziņošanas veidlapā bija iekļauta aile „inficēšanās ceļš” ar atbilžu kategorijām „intravenoza narkotiku lietošana ar kopējas lietošanas šļirci” un „seksuāls kontakts ar HIV inficētu personu”. Vai inficēšanās notikusi heteroseksuāla vai homoseksuāla dzimumkontakta laikā, tiek atdalīts, ņemot vērā sadaļā „ziņas par pacientu” iekļauto informāciju par personas seksuālo orientāciju - attiecīgi inficēšanās tika klasificēta kā notikusi homoseksuāla dzimumkontakta laikā, ja sadaļā „inficēšanās ceļš” atzīmēta kategorija „seksuāls kontakts ar HIV inficētu personu” un sadaļā „ziņas par pacientu” pie seksuālās orientācijas izdarīta atzīme pie kategorijas „homoseksuāla” vai „biseksuāla”. Savukārt inficēšanos uzskatīja par notikušu heteroseksuālā dzimumkontaktā, ja sadaļā „ziņas par pacientu” atzīmētā seksuālās orientācijas kategorija ir „heteroseksuāla”. Ja Reģistrā nebija iespējams iegūt informāciju par transmisijas ceļu, tas tika iegūts no ierakstiem LIC pacientu ambulatorajās kartēs.

Ja personai HIV gadījuma ziņošanas veidlapā vai ambulatorajā kartē bija norādīti vairāki riska uzvedības indikatori, tad par pamatu tika ņemta tradicionālā CDC publicētā pieeja³⁴³ un izvēlēta uzvedība ar augstāku inficēšanās risku (piemēram, ja norādīts, ka persona injicē narkotikas un tai bijuši arī gadījuma rakstura heteroseksuāli dzimumkontakti, par transmisijas ceļu uzskatīta injicējamo narkotiku lietošana)³⁴⁴.

Personas, kuras infekciju ieguvušas vertikālās transmisijas ceļā, bija vecumā līdz 13 gadiem un no HIV iznākumu asociēto faktoru meklējumiem tika izslēgtas iepriekš aprakstīto iemeslu dēļ pie pētītā faktora „vecums” (skat. 95.lpp.).

7) **Gads, kurā diagnosticēta HIV infekcija** – mainīgais darbā izmantots gan nepārtrauktā skalā, gan kā kategorisks mainīgais, izveidojot kategorijas 1987.-1999. / 2000.-2007. / 2008.-2010. Kategoriju izveides pamatā ir apsvērumi par laiku, kad HIV pandēmiskajā procesā notikušas ievērojamas izmaiņas (starptautiskā un nacionālā līmenī). Pirmā kategorija plaši atrodama arī citur literatūrā^{10,17,18,20,41} un tiek dēvēta par pirms HAART un agrīnā HAART periodu (pasaulē augsti aktīvas antiretrovirālās terapijas princips tika ieviests 1996.gadā (skat. 1.3. nodaļu); saskaņā ar LIC sniegto informāciju, Latvijā HAART tika ieviests 1997.gadā). Otrās un trešās kategorijas pamatā ir Latvijā novērotās izmaiņas HIV epidēmijas norisē (skat. 1.2.2. nodaļu), proti, līdz 2007.gadam vadošais infekcijas transmisijas ceļš bija kopīgu piederumu

izmantošana narkotiku injicēšanai, savukārt kopš 2008.gada dominē HIV vīrusa heteroseksuāla pārnese.

8) **HIV diagnosticēšanas savlaicīgums** - rādītājs kombinēts no CD4 šūnu skaita zem 200 / μ l un / vai AIDS stadijas iestāšanās infekcijas diagnosticēšanas brīdī, kā tas ieteikts zinātniskajā literatūrā (skat. 1.6.1. nodaļu). AIDS stadija un CD4 šūnu skaits tika uzskatīti par identificētiem diagnosticēšanas brīdī, ja, līdzīgi kā citur literatūrā⁵⁹, tie noteikti 6 mēnešu laikā kopš apstiprinotās diagnozes datuma.

Darba rezultātu aprakstošajā daļā (3.1.2.nodaļā) un 3.4.2. nodaļā (Izdzīvotības līdz AIDS stadijai asociētie faktori; skat. pamatojumu zemāk) CD4 šūnu skaits virs 200 / μ l kategorizēts detalizētāk: 200-349 / 350-499 / \geq 500. Šāds dalījums izmantots arī citur literatūrā^{8,29,58,61,187}, un tā pamatā ir CDC HIV infekcijas stadiju klasifikācija (III stadija - $<$ 200 / μ l; II stadija – 200-499; I stadija - \geq 500)^{189,341}. Papildus atdalīšanas punkts – šūnu skaits līdz 350 / μ l izvēlēts saskaņā ar jaunākajām starptautiskajām HAART uzsākšanas vadlīnijām (asimptomātiskiem pacientiem tā jāuzsāk, ja šūnu skaits ir zemāks par 350 / μ l³⁴⁵).

Pētot izdzīvotību līdz AIDS stadijai vēlas diagnozes definēšanai netika izmantota iepriekš aprakstītā kombinētā gadījuma definīcija (CD4 $<$ 200 / μ l un / vai AIDS pusgada laikā kopš infekcijas diagnosticēšanas), bet gan tikai CD4 šūnu skaita kategorijas. Jo izdzīvotības analīzē, ja izvēlētā atkarīgā pazīme (HIV iznākums) ir AIDS, šis minētais iznākums nedrīkst būt ietverts pētāmajā neatkarīgajā pazīmē „vēla diagnoze”.

CD3/CD4 un CD3/CD8 šūnu skaits LIC laboratorijā tiek noteikts, izmantojot plūsmas citofluorimetriju (citofluometrs FACSCalibur Becton Dickinson, ASV). Darbā izmantota informācija par absolūto CD4 šūnu skaitu.

9) **Vīrusu slodze** HIV diagnosticēšanas brīdī – darbā izmantota kā kategorisks mainīgais. Arī vīrusu slodze, līdzīgi kā CD4 šūnu gadījumā, tika aplūkota 6 mēnešu ietvaros kopš HIV diagnozes apstiprināšanas datuma. Tā kā vīrusa RNS kopiju skaits plaši variē un tā sadalījums populācijas ietvaros ir izteikti asimetrisks, parasti pētījumos izmanto RNS kopiju skaita decimāllogaritmu. Tas klasiski tiek dalīts kategorijās $<$ 4 / 4-5 / \geq 5 \log_{10} kopijas / ml^{8,17,29,58}.

Vīrusu slodze LIC laboratorijā tika noteikta ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), izmantojot Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 Test, Roche, ASV (jutība 98,3%, specifiskums 99,4%, detekcijas līmenis 50 RNS kopijas / ml).

10) **HIV aprūpes un antiretrovirālās terapijas pieredze** – darbā izmantots kā kategorisks mainīgais ar 4 kategorijām: nav saņēmis specializēto aprūpi / ir saņēmis aprūpi, bet nav uzsākta ART / ir saņēmis ART, bet terapijā bijis pārtraukums / saņēmis ART bez pārtraukuma. Pirmajā kategorijā iekļautas personas, kuras ir reģistrētas HIV gadījumu reģistrā (t.i., tām apstiprināta HIV diagnoze), taču kuras nav stājušās LIC 2.ambulatorās nodaļas uzskaitē specializētās aprūpes saņemšanai. Otrajā grupā ietilpst personas, kuras atrodas LIC uzskaitē, saņem aprūpi, taču tām vēl nav uzsākta antiretrovirālā terapija. Trešajā un ceturtajā grupā ietilpst PLHIV, kuras ir LIC uzskaitē un kurām ir uzsākta ārstēšana. Lai persona tiktu uzskatīta par ART saņēmušu, terapijas ilgumam bija jābūt vismaz vienu mēnesi (neatkarīgi no medikamentu skaita un kombinācijas) saistībā ar to, ka šāds kritērijs tiek ņemts vērā citos ART līdzestības pētījumos⁷⁴. Trešajā grupā iekļautas personas ar terapijas pārtraukuma pieredzi. Terapijas pārtraukumu un līdzestības pētījumos tiek izmantotas dažādas pārtraukumu gadījumu definīcijas, vienota standarta nav. Darbā, līdzīgi kā Dānijas kohortas pētījumā¹⁰, par pārtraukumu tika uzskatīts vismaz divu nedēļu ilgs laika periods, kurā persona nav saņēmusi ART medikamentus. Informācija par pārtraukuma sākuma un beigu datumiem balstījās uz ārstu veiktajiem aprakstiem par terapijas procesu pacientu medicīniskajās kartēs - galvenokārt uz izdarītajiem ierakstiem par ārstu konsīlija sanāksmes datumu un pieņemto lēmumu (terapijas piešķiršanas vai noņemšanas gadījumos).

Datu par aprūpes un terapijas pieredzi analīzē netika iekļautas HIV inficētās grūtnieces, kuras saņēmušas ART tikai grūtniecības laikā vertikālās transmisijas profilaksei (apvienotas kategorijā „cits”), saistībā ar specifiskiem kritērijiem terapijas uzsākšanā un pabeigšanā. Kā arī saistībā ar to, ka grūtniecība kā tāda var būt jaucējfaktors vai citu faktoru efekta modificētājs attiecībā uz HIV iznākumu (skat. 1.4.1. nodaļu).

11) **Vīrushepatīta C koinfekcija** - pētījumā lietota kā dihotoms mainīgais - ir / nav. Informācija iegūta no LIC pacientu ambulatorajām kartēm. Tika uzskatīts, ka personai ir HCV, ja, līdzīgi kā citur literatūrā¹⁰, laikā kopš diagnosticēta HIV infekcija kaut reizi identificēts pozitīvs HCV antivielu tests.

HCV antivielu noteikšanai LIC laboratorijā tika izmantota ELISA metode (ORTHO HCV 3.0; Ortho-Clinical Diagnostics Inc., ASV (jutība 99,9%, specifiskums 100%); INNOTEST HCV Ab IV, Innogenetics, Beļģija (jutība 100%, specifiskums 99,8%)).

2.4. Pētītā populācija

Promocijas darbā tika izmantota informācija par personām, kuras laikā no 1987.gada 1.janvāra līdz 2010.gada 31.decembrim reģistrētas LIC HIV infekcijas un AIDS saslimšanas gadījumu reģistrā. Kopumā datu analīzē iekļauta informācija par 4888 HIV inficētām personām, tostarp analizēti 738 inficēto personu nāves gadījumi. Kopējais novērojuma laiks pētītajā populācijā veido 31 192,6 persongadus (mediānais novērojuma laiks - 6,8 pg; vidējais - 6,4 pg (SD 3,7); amplitūda 0-23,9 pg). Detalizēts pētītās populācijas raksturojums saistībā ar pētītajām pazīmēm atspoguļots darba rezultātu 3.1. nodaļā.

2.5. Statistiskā analīze

Pētījumā tika aplūkoti divi PLHIV veselības iznākumu rādītāji - AIDS un *exitus letalis*. Rādītāju relatīvā biežuma noteikšanai plaši tiek izmantoti t.s. kopējie rādītāji, kas ir summāri un aprēķināmi (skat. 1.formulu), dalot jauno gadījumu skaitu populācijā noteiktā laika periodā ar kopējo populāciju minētajā laika periodā. Tā kā populācija laikā ir skaitliski mainīga, dalītājā izmantots kopējais riska personlaiks, t.i. pētāmo personu individuālo riska laika vienību summa (riskā laiks – periods, ko persona pavadījusi novērojumā bez pētāmā veselības notikuma vai stāvokļa)^{346,347}. Pētījumā kopējo un stratificēto rādītāju aprēķināšanai kopējais riska personlaiks tika noteikts tieši (individuāli katrai personai) un izteikts uz 1000 persongadiem. Personlaika noteikšanai kā apsekojuma sākuma punkts tika izvēlēts datums, kad laboratoriski apstiprināta HIV diagnoze un apsekojuma beigu punkts bija datums, kurā konstatēta personas nāve (ja attiecināms) vai 2010.gada 31.decembris. Līdzīga pieeja apsekojuma personlaika noteikšanā izmantota arī citur literatūrā²¹.

$$\frac{N_t}{\sum [D_1 - D_2]} \times 1000 \quad (1.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: N - jauno veselības notikumu skaits pētītajā laika periodā t, D₁ - apsekojuma laika sākuma datums, D₂ - apsekojuma laika beigu datums³⁴⁸.

Kopējie rādītāji atspoguļo situāciju kopumā, taču, lai tos interpretētu un izdarītu praktiskus secinājumus, nepieciešams izmantot t.s. specifiskos rādītājus. Tie tiek

noteikti, dalot pētāmo populāciju strātās un nosakot rādītāju katrā no tām^{346,347}. Pētījumā noteikti dzimuma stratificētie rādītāji. Lai noteiktu, vai dzimuma stratificētie rādītāji katrā novērojuma gadā atšķiras, tika aprēķinātas mirstības attiecība (MRR) un incidenču attiecība AIDS gadījumā (IRR) un noteikts šo rādītāju 95% ticamības intervāls (rezultāti atzīti par statistiski ticamiem, ja intervāls neietver iznākumu „1”)^{348,349}. Aprēķini veikti, izmantojot Puasona regresiju (metode detalizētāk aprakstīta zemāk).

Tāpat darbā tika noteikta cēloņspecifiskā mirstība PLHIV populācijā, nāves cēloņus grupējot pēc 2.3.nodaļā aprakstītajiem principiem (saskaņā ar SSK-10). Rādītājs izteikts uz 1000 persongadiem un aprēķināts, izmantojot 1.formulu, skaitītājā ievietojot nāves gadījumu skaitu, kas saistāmi ar konkrēto pētīto cēloni.

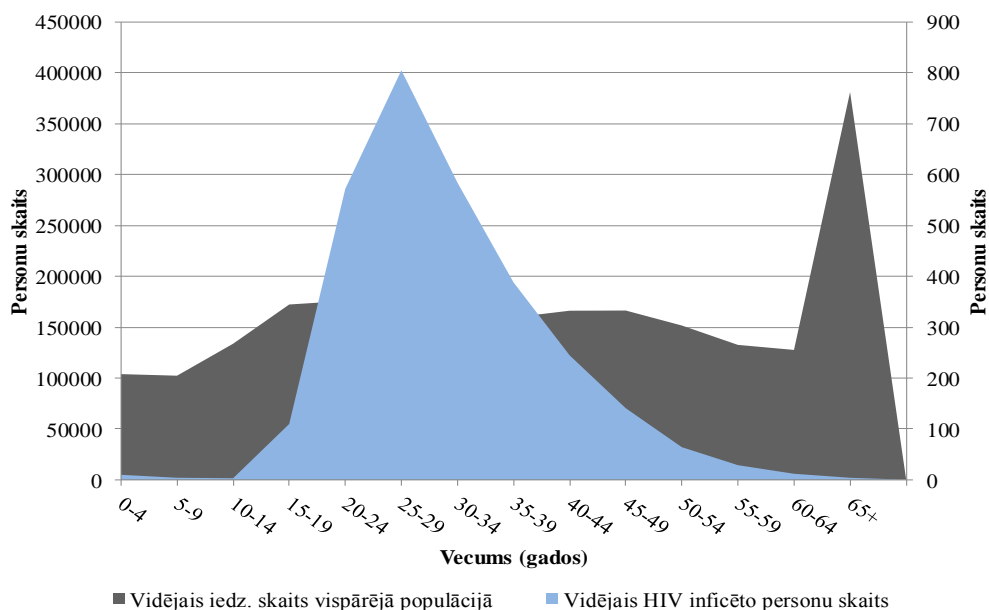
Aprēķināts arī mirstības proporciju rādītājs (skat. 2.formulu), nosakot, kāda daļa no visiem konstatētajiem nāves gadījumiem populācijā ir saistāmi ar konkrēto nāves cēloni. Rādītājs izteikts procentos³⁴⁷.

$$\frac{\text{Nāves gadījumu skaits, kas saistāmi ar konkrēto cēloni}}{\text{Visu nāves gadījumu skaits pētītajā laika periodā}} \times 100 \quad (2.\text{formula})$$

Lai korekti noteiktu, vai mirstības rādītāji PLHIV populācijā atšķiras no situācijas vispārējā populācijā (ņemot vērā, ka abu populāciju vecumstruktūras ir izteikti atšķirīgas, skat. 2.5.1.attēlu), tika aprēķināta standartizētā mirstības attiecība (SMA) (skat. 3.formulu³⁵⁰). Ņemot vērā, ka atsevišķos laika periodos kādā no PLHIV vecuma grupām nebija neviena pārstāvja (t.i., populācija un/vai nāves gadījumu skaits ir 0), kā ieteikts literatūrā, tika izmantota netiešās standartizācijas metode³⁵⁰, kā standartu izmantojot vecumspecifiskos mirstības rādītājus Latvijas vispārējā populācijā noteiktajā laika periodā.

$$\frac{\sum N_A}{\sum [M_i \times n_{Ai}]} \quad (3.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: N - nāves gadījumu skaits pētītajā populācijā A, M - mirstība standarta populācijā vecuma strātā i, n - personu skaits pētītajā populācijā A vecuma strātā i. Kopumā skaitītājs veido novēroto nāves gadījumu skaitu un saucējs - sagaidāmo nāves gadījumu skaitu, ja mirstība populācijā A katrā vecuma strātā būtu tāda pati kā standarta populācijā³⁴⁸.



2.5.1. att. HIV inficēto personu populācijas vecuma struktūra salīdzinājumā ar vispārējo Latvijas populāciju (vidējais personu skaits laikā no 2001.-2010.gadam)

Ņemot vērā, ka iepriekš aprakstītos kopējos un stratificētos mirstības rādītājus ievērojami ietekmē gados vecāku cilvēku īpatsvars, bet no sabiedrības veselības viedokļa lielāka uzmanība būtu jāpievērš priekšlaicīgas nāves cēloņiem un to novēršanai^{351,352,353,354} sakarā ar to, ka nāves gadījumi jaunu cilvēku vidū rezultējas ar darbaspējīgo iedzīvotāju kopskaita samazināšanos, tādējādi samazinot iespējamo atbalstu personām pirms un pēc darbaspējas vecuma³⁵³, tika aprēķināts arī potenciāli zaudēto mūža gadu (PZMG) rādītājs, kas ir viens no priekšlaicīgas nāves indikatoriem. PZMG ir gadi, kurus cilvēks būtu nodzīvojis līdz kādam noteiktam vecumam, ja nebūtu priekšlaicīgi miris^{351,352}. Minētais rādītājs var tikt izmantots valstī radušos zaudējumu (t.sk. darbaspēka zaudējuma) konkrēta cēloņa dēļ novērtēšanā⁹, kā arī gados jaunu cilvēku veselības veicināšanas un profilakses politikas plānošanā valstī, veselības prioritāšu definēšanā un attiecīgi arī budžeta plānošanā^{351,352,354,355}.

Darbā PZMG aprēķināti, par atskaites punktu izvēloties 65 gadu vecumu, saistībā ar Latvijas iedzīvotāju salīdzinoši īso jaundzimušo paredzamo mūža ilgumu (2010.gadā Latvijā vīriešiem tas bija 68,8 un sievietēm 78,4 gadi¹²⁹). Šis vecums izmantots (vai tiek ieteikts izmantot) arī citos pētījumos^{25,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360} un tiek saistīts arī ar personas produktīvā darba mūža noslēgumu^{25,360}. Kopējais PZMG skaits tika aprēķināts kā starpība starp izvēlēto atskaites punktu un katra konkrētā PLHIV vecumu nāves brīdī (skat. 4.formulu³⁶¹). Vecums nāves brīdī savukārt aprēķināts, atņemot nāves datumu no dzimšanas datuma (ja datu bāzē nebija pieejams

pilns datums, vecums tika aprēķināts, atņemot dzimšanas gadu no gada, kad iestājies *exitus letalis*). Saskaņā ar *McDonnell* teoriju, indivīdi, kuri miruši vecumā, kas pārsniedz 65 gadus, tika izslēgti no PZMG aprēķiniem, t.i., tie ir zaudējuši 0 potenciālo mūža gadu³⁵².

$$\sum_{i=0}^{65} a_i d_i \quad (4.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: a_i - atlikušo mūža gadu skaits līdz 65 gadu vecumam, ja nāves gadījums noticis vecumā no i līdz i+1, d_i - nāves gadījumu skaits vecumā no i līdz i+1.

Lai identificētu HIV infekcijas slogu agrīnas mirstības dēļ populācijas līmenī, PZMG rādītājs tika izteikts uz 100 000 vispārējās populācijas iedzīvotājiem vecumā līdz 65 gadiem (skat. 5.formulu).

$$\sum_{i=0}^{65} a_i d_i \times \frac{100\,000}{((P1 + P2) / 2) \times G} \quad (5.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: a_i - atlikušo mūža gadu skaits līdz 65 gadu vecumam, ja nāves gadījums noticis vecumā no i līdz i+1, d_i - nāves gadījumu skaits vecumā no i līdz i+1, P1 - populācija līdz 65 gadu vecumam perioda sākumā, P2 - populācija līdz 65 gadu vecumam perioda beigās, G - laika vienību skaits periodā.

Līdzīgi kā aprakstīts 5.formulā, PZMG rādītājs tika izteikts arī uz 1000 persongadiem PLHIV populācijā. Riska personlaiks indivīdiem līdz 65 gadu vecumam tika noteikts tieši (individuāli katrai personai) - no HIV infekcijas diagnosticēšanas brīža līdz 65 gadu vecuma sasniegšanai, nāves brīdim vai apsekojuma beigām (2010.gada 31.decembris).

Līdzīgi kā citur literatūrā³⁶², tika aprēķināts arī PZMG proporciju rādītājs (līdzīgi kā 2.formulā, nāves gadījumu vietā liekot PZMG) ar mērķi identificēt nāves cēloņus, kuri PLHIV populācijā rada lielāko zaudēto mūža gadu skaitu.

Tāpat PZMG rādītājs tika lietots kā vidējais rādītājs uz vienu nāves gadījumu (aprēķināts, dalot kopējo PZMG skaitu ar kopējo nāves gadījumu skaitu), līdzīgi kā citos pētījumos^{360,363,364,365,366}. Šāds indikators parāda slimības slogu vienam indivīdam (*burden of disease to the individual*) un tas var tikt praktiski izmantots veselības aprūpes profesionāļa komunikācijā ar pacientu, izvērtējot paredzamo mūža ilgumu pēc slimības

diagnosticēšanas^{9,363,365}. Lai identificētu faktorus, kas ir saistāmi ar priekšlaicīgu nāvi PLHIV populācijā, vPZMG rādītājs tika aprēķināts dažādu faktoru strātās. Rādītāja atšķirību ticamība starp tām tika noteikta, izmantojot parametriskās statistikas metodes: *t-testu* un dispersiju analīzi (*ANOVA*). Ja vPZMG rādītājam strātās nebija normālsadalījuma (pārbaudīts ar *Kolmogorov-Smirnov* testu), tika izvēlētas vidējo rādītāju salīdzināšanai alternatīvas ranžēšanas (*ranking*) metodes - *Mann-Whitney* un *Kruskal-Wallis* testi. Nepārtraukto neatkarīgo pazīmju saistība ar vPZMG tika aplūkota, pielietojot Spīrmena (*Spearman's*) korelāciju, kas ir neparametriska un mazāk jutīga attiecībā uz novirzēm datu normālsadalījumā³⁶⁷. Faktoru neatkarīgā ietekme uz vPZMG skaitu tika noteikta, konstruējot daudzfaktoru lineārās regresijas modeli (skat. 6.formulu)^{348,367}. Līdzīgas statistikas metodes izmantotas arī citur literatūrā PZMG pētniecībā⁵⁶.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (6.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: y - pētītais atkarīgais mainīgais (vPZMG), β_0 - regresijas brīvais loceklis, $\beta_1 - \beta_p$ - regresijas koeficienti, $x_1 - x_p$ - pētītās neatkarīgās pazīmes.

Pirms regresijas analīzes veikšanas tika pārbaudīts, vai starp pētītajām neatkarīgajām pazīmēm nav kolinearitātes (*collinearity*) (t.i., situācija, kad divām vai vairāk pazīmēm ir savstarpēja cieša korelācija, jo šādā situācijā abu mainīgo regresijas koeficienti ir savstarpēji saistīti, tie nav unikāli un tādējādi no regresijas vienādojuma nevar secināt, kurš no šiem faktoriem patiesi ietekmē atkarīgo pazīmi). Šī pārbaude tika veikta ar Tolerances testu (*tolerance statistics*). Kolinearitāte tika identificēta kā klātesoša, ja tolerances testa rezultāts bija mazāks par 0,1³⁶⁷.

Tāpat tika pārbaudīts, vai starp neatkarīgajām pazīmēm nav statistiskās multiplikatīvās mijiedarbības (*interaction*) attiecībā uz pētīto atkarīgo lielumu. Mijiedarbība raksturo situāciju, kad pētāmā neatkarīgā mainīgā efekts attiecībā uz iznākumu ir atkarīgs no kāda cita mainīgā klātbūtnes (vai līmeņa - nepārtraukta mainīgā gadījumā)³⁵⁰. Pārbaudei tika konstruēts regresijas modelis ar trim regresijas locekļiem (skat. 7.formulu) un pārbaudīts, vai pazīmju reizinājums ir statistiski ticams^{367,368}.

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_1 x_2 \quad (7.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: y - pētītais atkarīgais mainīgais, β_0 - regresijas brīvais loceklis, $\beta_1 - \beta_3$ - regresijas koeficienti, $x_1 - x_2$ - pētītās neatkarīgās pazīmes, $x_1 x_2$ - pētīto pazīmju reizinājums.

Pētījumā tika identificēta mijiedarbība starp kategoriskiem mainīgajiem, un to interpretācija veikta atbilstoši kodēšanas principiem^{367,368}.

2.5.1. tabula

Regresijas modeļa multiplikatīvās mijiedarbības pārbaudei locekļu interpretācija

x_1	x_2	$x_1 * x_2$	Vienādojums	Interpretācija
0	0	0	β_0	Atkarīgā mainīgā vērtība pie neatkarīgo mainīgo bāzes (references) kategorijām
1	0	0	$\beta_0 + \beta_1$	Mainīgā x_1 efekts attiecībā uz iznākumu pie mainīgā x_2 bāzes kategorijas ($x_2=0$)
0	1	0	$\beta_0 + \beta_2$	Mainīgā x_2 efekts attiecībā uz iznākumu pie mainīgā x_1 bāzes kategorijas ($x_1=0$)
1	1	1	$\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3$	Mainīgā x_1 efekts attiecībā uz iznākumu pie mainīgā x_2 bāzes kategorijas ($x_2=0$) salīdzinājumā ar x_1 efektu uz iznākumu pie x_2 salīdzinošās kategorijas ($x_2=1$)

x_1, x_2 – pētītās neatkarīgās pazīmes
 β_0 - regresijas brīvais loceklis
 $\beta_1 - \beta_3$ - regresijas koeficienti

Mirstības un PZMG rādītāju tendenču laikā statistiskā nozīmīgumu noteikšanai, līdzīgi kā virknē citu pētījumu, tika izmantota lineārā regresija^{360,366,369,370}. Tā kā rādītāju sadalījums pa gadiem neatbilst ideālai taisnei, atsevišķos gadījumos tika veikta rādītāju transformācija (skat. 8.formulu) ar mērķi linearizēt sakarības un stabilizēt datu variēšanu^{348,371}. Tika konstruēts lineārās regresijas modelis transformācijai, kā arī netransformētam rādītājam, un darbā tika atspoguļots regresijas vienādojums ar augstāko determinācijas koeficientu (R^2 ; rādītājs, kas atspoguļo, kādu daļu atkarīgās pazīmes variēšanas izskaidro pētītais neatkarīgais faktors³⁶⁷). Regresijas koeficients interpretēšanai tika izteikts procentos (skat. 9.formulu)³⁶⁸.

$$\ln(y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 \quad (8.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: $\ln(y)$ - atkarīgā mainīgā (y) naturāllogaritms, β_0 - regresijas brīvais loceklis, β_1 - regresijas koeficients, x_1 - neatkarīgā pazīme (gads, kurā konstatēts pētītais veselības notikums).

$$y\% = 100*(e^{\beta_1} - 1) \quad (9.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: $y\%$ - atkarīgā mainīgā (y) izmaiņas procentos, pieaugot neatkarīgajam mainīgajam par vienu vienību, e^{β_1} - eksponente, kur β_1 - regresijas koeficients.

Cēloņspecifiskās mirstības salīdzinājums dažādu faktoru strātās (nosakot mirstības attiecību - 10.formula³⁴⁸), kā arī katra faktora neatkarīgās ietekmes uz iznākumu noteikšana (samērošana) veikta, izmantojot augstāk pieminēto Puasona regresiju (kas izteikta 11.formulā)³⁴⁸.

$$\frac{d_1/T_1}{d_0/T_0} = \frac{d_1 \times T_0}{d_0 \times T_1} \quad (10.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: d_1 - nāves gadījumu skaits eksponētajā grupā, T_1 - riska personlaiks eksponētajā grupā, d_0 - nāves gadījumu skaits salīdzinošajā (neeksponētajā) grupā, T_0 - riska personlaiks salīdzinošajā (neeksponētajā) grupā.

$$\begin{aligned} \ln(d/T) &= \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p \\ \ln(d) &= \ln(T) + \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p \end{aligned} \quad (11.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: d - nāves gadījumu skaits, T - riska personlaiks, β_0 - regresijas brīvais loceklis (mirstības salīdzinošajā grupā naturāllogaritms), $\beta_1 \dots \beta_p$ - regresijas koeficienti (mirstības pētītajā grupā vs. salīdzinošajā grupā attiecības naturāllogaritms), $X_1 \dots X_p$ - pētītās neatkarīgās pazīmes; $\ln(T)$ tiek dēvēts par regresijas vienādojuma atzarojumu (offset). Tā kā regresijas iznākums ir logaritms, lai iegūtu mirstības attiecības patieso vērtību, jānosaka tās eksponente.

Izdzīvotības (*survival*) analīze veikta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi (izdzīvotības funkcija attēlota 12.formulā³⁷²). Tika pētīta izdzīvotība no HIV

diagnosticēšanas brīža līdz AIDS stadijai un no HIV diagnosticēšanas brīža līdz nāves brīdim.

Tika noteikta dažādu laika periodu izdzīvotības daļu gan kopumā, gan dzimuma grupās. Dažādu laika periodu izdzīvotības daļa starp dzimumiem salīdzināta, izkalkulējot 95% ticamības intervālus. Atšķirības atzītas par statistiski nenozīmīgām, ja to ticamības intervāli savstarpēji pārklājas³⁴⁹. Salīdzinātas arī izdzīvotības līknes pētīto faktoru apakšgrupās. Izdzīvotības līkņu atšķirību statistiskās ticamības noteikšanai izmantots Log-Rank tests.

$$\hat{S}(t) = \prod \left(1 - \frac{d_t}{n_t} \right) \quad (12.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: $\hat{S}(t)$ - varbūtība izdzīvot vismaz noteiktu laika periodu $t_{(j)}$, d_t – personu skaits, kurām iestājies pētītais veselības notikums laikā t , n_t – novēroto personu skaits laikā t .

Pētīto faktoru neatkarīgās (samērotās) ietekmes uz mirstību novērtēšanai izmantots Koksas proporcionālo draudu modelis (*Cox proportional hazards model*) (13.formula)³⁷².

$$\ln h_i(t) = \ln h_0(t) + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik} \quad (13.\text{formula})$$

Paskaidrojumi: $h_0(t)$ - „bāzes” risks (baseline hazard) jeb notikumu iestāšanās risks pētītajam objektam neeksponētajā grupā (t.i., kur visi X_1, X_2, \dots, X_k ir vienādi ar 0), X_1, X_2, \dots, X_k - neatkarīgie mainīgie, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ - regresijas koeficienti (palielinot X_i par vienu vienību (pārējiem regresijas locekļiem nemainoties), notikuma iestāšanās risks palielināsies $\exp(\beta_i)$ reizes).

Kopumā var sacīt, ka Kaplana-Meijera metode aplūko iespēju izdzīvot, savukārt Koksas metode analizē iespēju nomirt kādā noteiktā laika periodā.

Koksas proporcionālo draudu modelī draudu proporcionalitātes pieņēmums tika pārbaudīts, izmantojot grafiskā izvērtējuma metodi (*Log-Log Plots*), t.i., vizuāli novērtējot, vai transformētas izdzīvotības līknes ir pēc iespējas paralēlas. Ja tika konstatēts, ka draudi starp strātām nav proporcionāli, tika veidots stratificēts Koksas regresijas modelis. Rezultātā neproporcionālajam mainīgajam draudu attiecības vērtības

netiek aprēķinātas, taču pārējās pazīmes tiek pēc tā samērotas. Stratificētā rādītāja gadījumā regresijas koeficienti citām pētītajām pazīmēm nemainās atkarībā no strātas. Strātām atšķiras tikai „bāzes” risks.

Datu analīze tika veikta, izmantojot datorprogrammas MS Excel, SPSS 19.0 un CIA. Rezultāti tika atzīti par statistiski ticamiem, ja būtiskuma līmenis (p) bija mazāks par 0,05.

3. REZULTĀTI

3.1. Pētītās populācijas raksturojums saistībā ar izvēlētajām pētāmajām pazīmēm

Kā minēts darba Materiālu un metožu nodaļā, vispārējās situācijas novērtējumā iekļauta visa PLHIV populācija neatkarīgi no vecuma (n=4888). Savukārt, identificējot HIV iznākumu asociētos faktorus, no datu analīzes tika izslēgtas personas, kuras infekcijas diagnosticēšanas brīdī bija jaunākas par 13 gadiem (ieskaitot) (n=45; 0,9% no kopējā HIV inficēto personu skaita, kuriem vecums bija zināms) sakarā ar to, ka tām ir no pārējās populācijas atšķirīgi HIV diagnosticēšanas, monitorēšanas un ārstēšanas principi.

3.1.1. Kopējās HIV inficēto populācijas raksturojums Latvijā

No kopējās pētītās populācijas (n=4 888) lielākā daļa - 69,5% - ir vīrieši (95% TI 68,2-70,8; n=3396). Vidējais vecums HIV diagnosticēšanas brīdī ir 28,9 (SD 9,6; minimālais un maksimālais vecums 0,1-78,5 gadi), vecuma mediāna - 27 gadi. 18 personām iztrūkst informācijas par dzimšanas datumu vai gadu.

Puse PLHIV ir krievu tautības pārstāvji - 49,6% (95% TI 48,2-51,0; n=2424), otrā biežākā tautība ir latviešu - 26,0% (95% TI 24,8-27,3; n=1272). Cita tautība bija uzrādīta 11,6% personu (10,8-12,5; n=568). Visbiežāk uzrādītā „cita tautība” ir čigānu - 62,3% no visiem citas tautības pārstāvjiem (n=354). Informācija par etnisko piederību nebija pieejama 624 personām (jeb 12,8%; 11,9-13,7). Lielākā daļa PLHIV (74,3%) infekcijas konstatēšanas laikā dzīvoja Rīgā (95% TI 73,0-75,5; n=3 630), attiecīgi 25,7% - ārpus Rīgas (24,5-27,0; n=1 258), visbiežāk Pierīgā (n=525), visretāk Latgales reģionā (n=46).

Lielākā daļa pētījumā iekļauto personu HIV infekciju ieguvušas, lietojot kopīgus piederumus narkotiku injicēšanai - 58,9% (95% TI 57,5-60,3; n=2878). Otrs biežākais pārneses ceļš (25,0% gadījumu) ir heteroseksuāli dzimumkontakti (95% TI 23,8-26,2; n=1222). Homoseksuālu dzimumkontaktu ceļā inficējušies 5,0% personu (4,4-5,6; n=243). Vertikālās transmisijas ceļā inficējušies 39 bērni (0,8%). Transmisijas ceļš nav noskaidrots 506 PLHIV (jeb 10,3%; 9,5-11,2).

No visām PLHIV 10,1% (95% TI 9,3-10,9; n=492) infekcija diagnosticēta t.s. pirms HAART vai agrīnajā HAART periodā (t.i., līdz 1999.gadam). Detalizēts PLHIV populācijas raksturojums atspoguļots 8.pielikumā.

3.1.2. HIV inficēto personu virs 14 gadu vecuma raksturojums

Aplūkojot HIV inficēto personu populāciju vecumā virs 14 gadiem (ieskaitot (n=4825 jeb 98,7% no visiem inficētajiem) saistībā ar pārējiem pētītajiem faktoriem secināms, ka aptuveni ceturtdaļa (25,8%) indivīdu infekcijas diagnosticēšanas brīdī atradušies penitenciārajā iestādē (95% TI 24,6-27,0; n=1244) (skat. 8.pielikumu). Jāatzīmē, ka aptuveni 3% (n=33) no visām minētajām personām ar inkarcerācijas pieredzi, bija jaunākas par 18 gadiem.

Informācija par CD4 limfocītu skaitu infekcijas diagnosticēšanas laikā bija pieejama pusei pētījumā iekļauto HIV gadījumu (54,5%; n=2628). Vidējais šūnu skaits bija 530,2 (SD 266,7) un šūnu skaita mediāna - 510,0. Mazāk par 200 šūnām / μ l noteikts 9,9% personu, kurām šī informācija bija pieejama (95% TI 8,8-11,1; n=259). Pusei inficēto personu CD4 šūnu līmenis HIV diagnosticēšanas brīdī bijis augsts, t.i., virs 500 šūnām / μ l (skat. 3.1.2.1. tabulu).

3.1.2.1. tabula

Personu skaits un īpatsvars saistībā ar CD4 šūnu absolūto skaitu HIV infekcijas diagnosticēšanas brīdī

CD4 šūnu skaits / μ l	Personu skaits	Personu īpatsvars (%)	95% ticamības intervāls
0-199	259	9,9	8,8-11,1
200-349	381	14,5	13,2-15,9
350-499	619	23,6	22,0-25,2
\geq 500	1 369	52,1	50,2-54,0
Kopā	2 628	100,0	
Informācija nav zināma	2 197		

Jāatzīmē, ka 523 PLHIV (jeb 16,6% (95% TI 15,3-17,9) no 3151 personām, kurām bija noteikts CD4 šūnu skaits) laiks no infekcijas diagnosticēšanas brīža līdz pirmā CD4 šūnu skaita noteikšanai (t.i., līdz nokļūšanai pie ārsta infektologa LIC) bija ilgāks par sešiem mēnešiem, tādēļ tās saskaņā ar darba metodoloģiju no vēlas HIV diagnosticēšanas biežuma aprēķiniem tika izslēgtas.

Kopumā Latvijā vidēji laiks no HIV diagnozes līdz pirmā CD4 limfocītu skaita noteikšanai ir 5,1 mēneši (SD 13,0) (mediāna - 0,7 mēneši jeb aptuveni 3 nedēļas). Vairāk kā pusei PLHIV - 59,8% - pirmā CD4 šūnu skaita noteikšana tika veikta mēneša

laikā no infekcijas diagnosticēšanas brīža (95% TI 58,0-61,5; n=1883). Savukārt 68 personām (2,2%; 1,7-2,7) kopš HIV diagnosticēšanas bija pagājuši 5 un vairāk gadi.

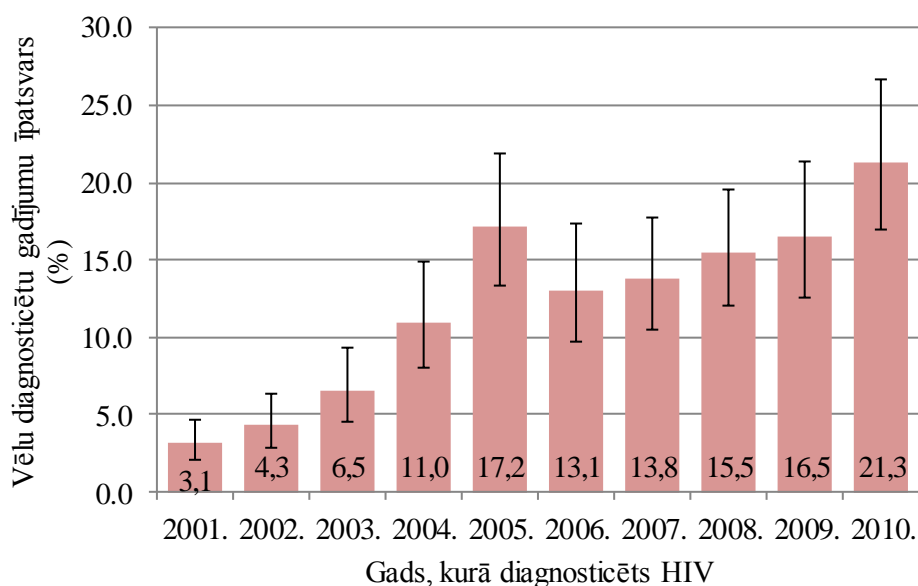
Pētītajā laika periodā 352 personām virs 14 gadu vecuma AIDS tika diagnosticēts 6 mēnešu laikā no HIV diagnosticēšanas brīža (kas ir 37,4% (34,4-40,5) no 941 AIDS gadījumiem šajā populācijā). 174 personām no tām, kurām noteikts AIDS pusgada laikā pēc HIV identificēšanas, CD4 šūnu skaits HIV diagnozes brīdī bija virs 200 šūnām / μ l.

Vidējais laiks no HIV diagnozes līdz AIDS identificēšanai ir 34,9 mēneši (SD 36,4) jeb aptuveni 2,9 gadi. Mediānais laiks - 24,3 mēneši jeb apmēram 2 gadi. Minētais laika periods variē no 0-155,2 mēnešiem (jeb 12,9 gadiem). 26 personām HIV diagnozes datums sakrīt ar AIDS diagnozes datumu.

Papildus iepriekš minētajam desmit personas 6 mēnešu laikā bija mirušas no nāves cēloņa, kas ir saistāms ar AIDS (t.i., tām AIDS konstatēts nāves brīdī), tādējādi arī šīm personām HIV diagnoze uzskatāma par vēlu.

Tātad kopumā HIV diagnozi par vēlu var uzskatīt 9,2% (8,4-10,0; n=443) personu, kuras diagnozes brīdī bijušas vismaz 14 gadus vecas. Savlaicīga diagnoze bijusi attiecīgi 46,1% indivīdu (44,6-47,5; n=2222), savukārt 44,8% (43,4-46,2; n=2160) PLHIV informācijas nav bijis pietiekami, lai noteiktu diagnozes savlaicīgumu.

Jāuzsver, ka vēlu diagnosticētu gadījumu īpatsvaram no ikgadēji reģistrēto gadījumu skaita, kā redzams 3.1.2.1. attēlā, ir tendence ik gadus pieaugt. Ja 2001.gadā vēlu bija diagnosticēti tikai 3,1% gadījumu (95% TI 2,1-4,6), tad 2005.gadā šis rādītājs jau bija 17,2% (13,3-21,9) un 2010.gadā - jau 21,3% (16,9-26,7).



3.1.2.1. att. Vēlu diagnosticētu HIV gadījumu īpatsvars no visiem diagnosticētajiem gadījumiem (2001.-2010.gads)

Aplūkojot PLHIV subpopulācijas, kurās vēlu diagnosticētu HIV gadījumu īpatsvars ir lielāks, secināts, ka pieaugot personu vecumam, pieaug vēlu diagnožu īpatsvars (atšķirības ir statistiski nozīmīgas starp jebkurām divām vecuma grupām). Proti, vecumā no 14-24 gadiem vēlu diagnosticēti 3,1% (2,5-4,0) gadījumu, vecumā no 25-34 gadiem – 8,1% (6,9-9,4) gadījumu, vecumā no 35-44 gadiem – 18,8% (16,2-21,7) gadījumu un vecumā virs 45 gadiem vēlu diagnosticēta jau trešā daļa gadījumu (27,9%; 23,3-33,0). Ievērojami zemāks vēlu diagnožu īpatsvars ir personām ar inkarcerācijas pieredzi - 2,8% (2,0-3,9), kamēr personām bez šādas pieredzes rādītājs bija 11,4% (10,4-12,5). Personām, kuras infekciju ieguvušas, injicējot narkotikas, vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvars bija mazāks (6,5%; 5,7-7,5) nekā PLHIV, kuras infekciju ieguvušas homoseksuālu (18,5%; 14,1-23,9) vai heteroseksuālu (15,2%; 13,2-17,3) dzimumkontakta ceļā.

Sievietēm un vīriešiem vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvars statistiski ticami neatšķiras. Vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvars neatšķirās arī starp tautības grupām. Lai gan ārpus Rīgas dzīvojošo vidū vērojams augstāks vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvars (10,8%; 9,2-12,7), tas statistiski nozīmīgi neatšķirās no rādītāja Rīgā dzīvojošo PLHIV vidū (8,6%; 7,7-9,6).

Informācija par vīrusu slodzi organismā bija pieejama 2292 gadījumos jeb 47,5% no visām PLHIV, kuras infekcijas diagnosticēšanas brīdī bijušas vecākas par 14

gadiem (629 gadījumos vīrusu slodzes rādītājs bija noteikts vēlāk kā pēc 6 mēnešiem kopš infekcijas diagnosticēšanas un pārējām 1904 PLHIV rādītājs nav ticis noteikts).

Sestajai daļai (15,3%; 14,3-16,3) pētījumā iekļauto personu šis rādītājs bija zemāks par 4 log₁₀ RNS kopijām / ml (t.i. zem 10 000 kopijām). Vēl 13,9% (12,9-14,9) rādītājs bija virs 5 log₁₀ RNS kopijām / ml, un 18,3% (17,3-19,4) vīrusu slodze bija amplitūdā no 4-5 log₁₀ RNS kopijām / ml. 3,4% personu (n=163) vīrusu slodze bija zem 400 kopijām / ml (kas mazāk sensitīvu laboratorisko metožu gadījumā tiek uzskatīts kā skaits zem detekcijas līmeņa). Vidējais vīrusu slodzes rādītājs PLHIV populācijā ir 4,4 log₁₀ RNS kopijas / ml (jeb aptuveni 25 000 kopiju / ml). Vīrusu slodzes mediāna ir 4,0 log₁₀ kopijas / ml.

Trešā daļa (32,5%) PLHIV vecumā virs 14 gadiem kopš infekcijas diagnosticēšanas nav stājušās LIC uzskaitē un saņēmuši specializētu aprūpi (95% TI 31,2-33,9; n=1570). 39,9% personu atradās LIC uzskaitē un bija bez ART pieredzes (95% TI 38,5-41,2; n=1 923) (t.sk. 41 persona, kurai terapija bija uzsākta, bet kura to bija saņēmusi mazāk par mēnesi). Savukārt 13,8% (12,9-14,8; n=668) bija uzsākuši antiretrovirālo terapiju un ārstēšanas procesā tiem reizi vai vairākas bijis vismaz divu nedēļu ilgs pārtraukums. 7,7% (7,0-8,5; n=372) HIV inficēto personu ART saņēmušas bez pārtraukumiem. Aprūpes un terapijas pieredze, kas definēta kā „cita”, konstatēta 292 personām. Starp tām 262 ir grūtnieces (izslēgšanas no citām aprūpes pieredzes grupām iemesli aprakstīti darba 2.nodaļā). Atlikušajām 30 personām iztrūka informācijas par terapijas anamnēzi (nav bijusi pieejama ambulatorā karte u.tml.).

Vidēji Latvijā laiks no infekcijas diagnosticēšanas brīža līdz ART uzsākšanai ir 33,8 mēneši (SD 36,7) jeb nedaudz mazāk kā trīs gadi (laiks variē no 0 līdz 153 mēnešiem). Mediānais laiks starp minētajiem veselības notikumiem ir 19,9 mēneši (jeb aptuveni 1,7 gadi).

Augstāk minēto ART pārtraukumu iemesls 668 PLHIV pamatā ir pacientu līdzestības trūkums – problēmas ar līdzestību konstatētas 79,9% personu (95% TI 76,6-82,7; n=533). Otrs biežākais pārtraukumu iemesls (10,3% gadījumu; 95% TI 8,2-12,9; n=69) ir dažādi tehniski iemesli (finansējuma trūkums, medikamentu trūkums u.tml.). 4,0% personu ART pārtraukta veselības sarežģītumu dēļ (blaknes, medikamentu rezistence u.tml.) (95% TI 2,8-5,8; n=27). 3,0% personu terapija pārtraukta pēc pozitīvu rezultātu sasniegšanas akūta retrovīrusu sindroma (ARVS) gadījumā (95% TI 1,9-4,6; n=20). Savukārt 18 personas izbraukušas no Latvijas (2,7%; 1,7-4,2). Vienai personai norādīts cits ART pārtraukšanas iemesls (nav Latvijas pilsonis).

Aplūkojot PLHIV grupas, kuras biežāk nav stājušās LIC uzskaitē, secināms, ka specializēto aprūpi biežāk nav saņēmuši vīrieši (34,6%; 33,0-36,2) nekā sievietes (27,8%; 25,6-30,1). Citas tautības pārstāvjiem specializēto HIV aprūpi nesaņēmušo personu īpatsvars bija visaugstākais – 34,9% (31,1-39,0), kamēr krievu tautības pārstāvjiem šis rādītājs bija 27,8% (26,0-29,6) un latviešiem – 23,3% (21,0-25,7). Likumsakarīgs ir secinājums, ka personu ar inkarcerācijas pieredzi vidū indivīdu īpatsvars, kuri nav LIC uzskaitē, ir ievērojami mazāks – 29,0% (26,6-31,6) nekā personām, kuras nav nonākušas saskarē ar penitenciāro sistēmu (33,8%; 32,2-35,3). INL biežāk (30,1%; 28,5-31,8) kā heteroseksuālā (22,0%; 19,8-24,4) vai homoseksuālā ceļā (17,7%; 13,4-23,0) inficētas personas nav stājušās LIC uzskaitē. Un jāatzīmē, ka INL biežāk ir arī bez ART pieredzes – 46,2% (44,4-48,0) nekā heteroseksuāli (38,7%; 36,0-41,4) vai homoseksuālu dzimumkontakta ceļā (30,9%; 25,4-36,9) inficējušās personas.

Personu īpatsvars, kuras nav saņēmušas specializēto HIV aprūpi LIC, starp PLHIV vecuma grupām nebija atšķirīgs. Bez aprūpes esošo PLHIV īpatsvars neatšķīrās arī starp Rīgā un ārpus galvaspilsētas dzīvojošajām PLHIV.

Analizējot tikai tās personas, kas vismaz vienu reizi dzīvē ilgāk kā mēnesi saņēmušas ART, secināms, ka pārtraukumi terapijā biežāk bijuši gados jauniem cilvēkiem un, pieaugot PLHIV vecumam infekcijas diagnosticēšanas brīdī, ART pārtraukumu personu īpatsvars samazinās. Piemēram, personām vecumā no 14-24 gadiem terapiju kaut reizi ārstēšanās procesā pārtraukuši 73,9% (68,8-78,5) personu, kamēr personām no 35-44 gadiem šis rādītājs bija 60,4% (54,2-66,3) un vecumā virs 45 gadiem – 50,0% (40,8-59,2). Personām, kuras atradušās ieslodzījumā infekcijas diagnosticēšanas brīdī, terapiju pārtraukumu personu īpatsvars bija ievērojami augstāks – 73,0% (66,5-78,7) nekā PLHIV bez inkarcerācijas pieredzes – 62,1% (58,8-65,4). Nozīmīgas atšķirības identificētas arī starp HIV transmisijas grupām – INL vidū sastopams visaugstākais ART pārtraukumu personu īpatsvars – 72,4% (68,6-76,0), kamēr PLHIV, kuras infekciju ieguvušas heteroseksuālā ceļā, rādītājs bija 59,7% (54,3-65,0) un indivīdiem ar homoseksuālu transmisijas ceļu – 42,6% (34,2-51,5).

Terapiju pārtraukumu personu īpatsvars sievietēm un vīriešiem neatšķīrās (lai gan sievietēm tas bija mazliet augstāks (68,8%; 63,3-73,7 vs. vīriešiem 62,4%; 58,8-65,8). Arī starp tautības grupām netika novērotas statistiski ticamas atšķirības, lai gan cittautiešiem ART pārtraukumu personu īpatsvars bija mazliet augstāks – 75,6% (65,8-83,3) nekā krievu (63,9%; 59,8-67,8) vai latviešu tautības PLHIV (61,6%; 56,1-66,9).

ART pārtraukušo PLHIV īpatsvars Rīgā un ārpus Rīgas dzīvojošo personu vidū bija teju identisks.

Informācija par vīrushepatīta C izmeklējumu rezultātiem bija pieejama 3128 personām. 47,8% no visām PLHIV (46,4-49,2; n=2 306) laikā kopš infekcijas diagnosticēšanas ir bijis pozitīvs antivielu pret HCV tests. Visaugstākais personu skaits ar pozitīvu HCV antivielu testa rezultātu bija INL vidū - 95,7% (94,7-96,5). Personām, kuras inficējušās heteroseksuāli, anti-HCV prevalence bija 43,4% (40,2-46,6) un homoseksuāli inficētajām PLHIV - 11,8% (8,0-17,1).

3.2. AIDS incidences raksturojums HIV inficēto personu populācijā

3.2.1. Kopējā AIDS incidence, tās tendences laikā

Kā minēts darba 1.2.2. nodaļā, pirmais AIDS gadījums Latvijā konstatēts 1990.gadā, un līdz 2010.gada nogalei valstī kopumā reģistrēti 953 šādi gadījumi. Pētījumā, veicot AIDS incidences aprēķinus un turpmāk arī AIDS riska asociēto faktoru meklējumus, valsts HIV gadījumu reģistrā atrodamajiem AIDS gadījumiem tika pievienoti arī 28 gadījumi, kad persona mirusi ar AIDS (t.i. AIDS pirmo reizi konstatēts nāves brīdī). Tātad kopumā analizēts 981 AIDS gadījums.

Līdz 2000.gadam, kā redzams 3.2.1.1. tabulā, AIDS gadījumu skaits valstī bija relatīvi zems. Kopumā pētītajā laika periodā AIDS incidences biežuma rādītājs HIV inficēto personu populācijā (27 736,7 riska persongados) bija 35,4 / 1000 pg (95% TI 33,4-37,5). Pēdējo 10 gadu laikā visaugstākā AIDS incidence bija 2005.gadā, kad tika konstatēti 122 šādi gadījumi un incidences rādītājs sasniedza 45,8 / 1000 pg (38,0-54,7).

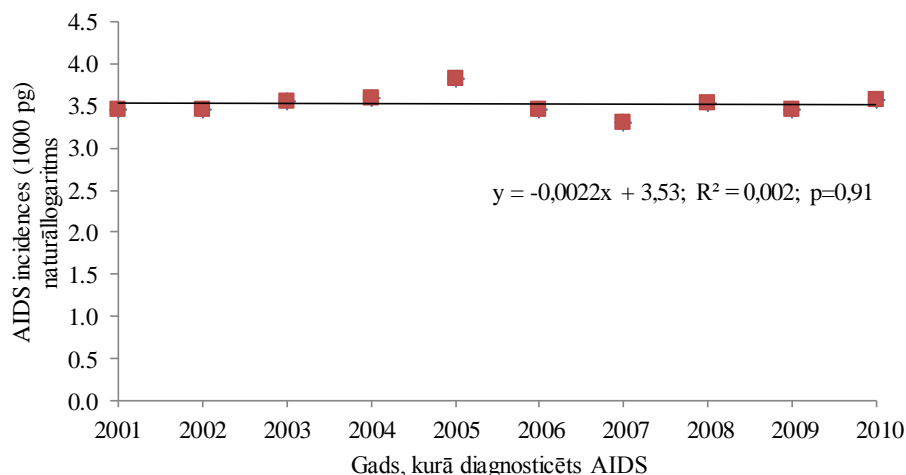
AIDS gadījumu skaits un incidence HIV inficēto personu populācijā pētāmajā laika periodā (1990.-2010.gads)

Gads, kurā konstatēts AIDS	AIDS gadījumu skaits	Kopējais riska personlaiks (pg*)	Incidence (1000 pg*)	95% TI** augšējā robeža	95% TI** apakšējā robeža
1987.-1989.	0	5,0	0,0	0,0	0,0
1990.	2	6,5	308,6	37,4	1114,9
1991.	1	8,8	113,6	2,9	633,1
1992.	1	8,1	123,8	3,1	689,6
1993.	3	12,0	249,8	51,5	730,0
1994.	2	12,6	159,0	19,3	574,3
1995.	3	27,9	107,7	22,2	314,7
1996.	5	41,0	121,9	39,6	284,4
1997.	3	54,1	55,4	11,4	161,9
1998.	13	122,7	106,0	56,4	181,2
1999.	18	318,4	56,5	33,5	89,4
2000.	23	610,0	37,7	23,9	56,6
2001.	40	1 254,9	31,9	22,8	43,4
2002.	60	1 878,9	31,9	24,4	41,1
2003.	79	2 236,7	35,3	28,0	44,0
2004.	90	2 496,3	36,1	29,0	44,3
2005.	122	2 665,7	45,8	38,0	54,7
2006.	90	2 815,5	32,0	25,7	39,3
2007.	82	3 028,4	27,1	21,5	33,6
2008.	111	3 233,5	34,3	28,2	41,3
2009.	107	3 395,4	31,5	25,8	38,1
2010.	126	3 504,3	36,0	30,0	42,8
Kopā	981	27 736,7	35,4	33,4	37,5

* pg - persongadi

** TI - ticamības intervāls

Nosakot AIDS incidences tendences pēdējo 10 gadu laikā secināms, ka rādītājs ir statisks, proti, tam nav novērojamas nozīmīgas izmaiņas laikā (skat. 3.2.1.1.attēlu). No attēlā atainotā regresijas vienādojuma var spriest par minimālu AIDS incidences samazināšanos par aptuveni 0,22% ($e^{0,0022}$) gadā, taču šis apgalvojums nav statistiski ticams ($p=0,91$).



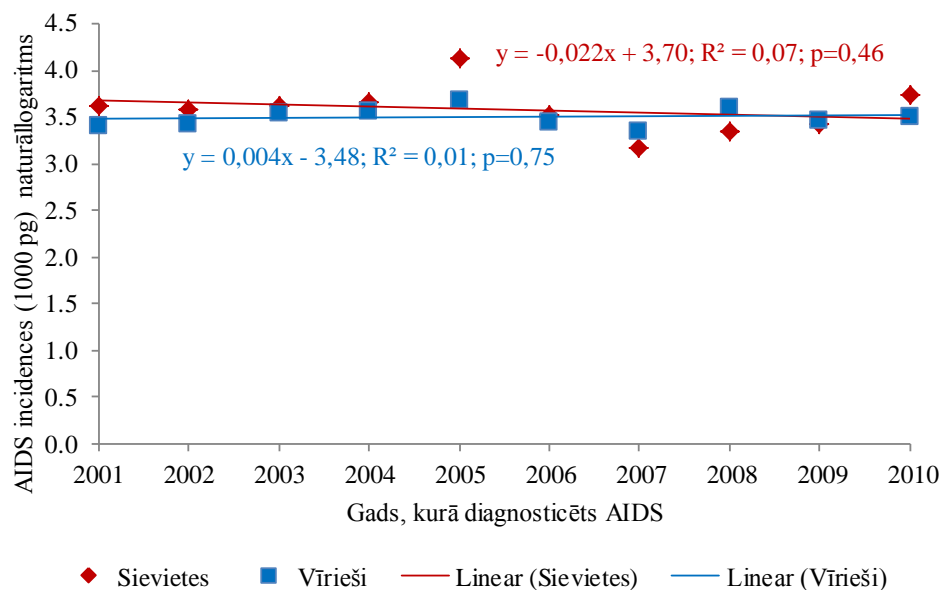
3.2.1.1. att. AIDS incidences (uz 1000 riska persongadiem HIV inficēto populācijā) tendences laikā no 2001.-2010.gadam

3.2.2. Dzimumu stratificētā AIDS incidence, tās tendences laikā

Pirmais AIDS gadījums vīriešiem reģistrēts trīs gadus pēc pirmā diagnosticētā HIV gadījuma šajā dzimuma grupā, t.i. 1990.gadā. Pēdējo 10 gadu laikā incidence visaugstākā vīriešiem, līdzīgi kā vispārējā PLHIV populācijā, bijusi 2005.gadā, kad diagnosticēti 77 AIDS gadījumi, veidojot incidenci 39,8 gadījumi 1000 persongados (95% TI 31,4-49,7), savukārt viszemākais rādītājs novērots 2007.gadā - 28,5 / 1000 pg (21,8-36,6) (skat. 9.pielikumu), lai gan atšķirība starp minētajiem gadiem nav statistiski nozīmīga.

Sievietēm pirmais HIV gadījums reģistrēts 1994.gadā, un pirmais AIDS gadījums - arī, līdzīgi kā vīriešiem, trīs gadus vēlāk - 1997.gadā. Rādītājs visaugstākais arī sieviešu strātā bija 2005.gadā - 61,6 / 1000 pg (44,9-82,4; n=45) un viszemākais - 2007.gadā, veidojot 23,7 gadījumus 1000 persongados (95% TI 14,7-36,6). Minētā atšķirība starp gadu ar augstāko un gadu ar zemāko AIDS incidenci ir statistiski ticama (skat. 9.pielikumu).

Aplūkojot AIDS incidences biežuma tendences laikā dzimumu strātās, izdarāms līdzīgs secinājums kā kopējās incidences gadījumā - rādītāji gadu no gada ir līdzīgi, ar atkārtotu nelielu paaugstināšanos un pazemināšanos. Proti, nav novērojamas ne augšup, ne lejupejošas tendences, rādītājs ir statistisks (tendences būtiskuma līmenis sievietēm: $p=0,46$ un vīriešiem - $0,75$) (skat. 3.2.2.1.attēlu).



3.2.2.1. att. Dzimuma stratificētās AIDS incidences (uz 1000 riska persongadiem HIV inficēto populācijā) tendences laikā no 2001.-2010.gadam

Aprēķinot incidenču attiecību starp dzimuma strātām saistībā ar AIDS diagnozes gadu, secināms, ka kopumā nevienā no tiem dzimumu atšķirības nav statistiski nozīmīgas. Kopumā visam pētītajam laika periodam aprēķinātā incidenču attiecība liecina, ka vīriešiem šis rādītājs ir nedaudz, taču statistiski nenozīmīgi, zemāks nekā sievietēm (IRR=0,94; 0,82-1,08). Dzimumu atšķirība ir statistiski ticama tikai 2005.gadā, kas ir gads ar visaugstākajiem AIDS incidences rādītājiem pēdējā dekādē, proti, sievietēm AIDS risks šajā gadā bija ievērojami augstāks nekā vīriešiem (IRR=0,65 (0,45-0,93)) (skat. 3.2.2.1.tabulu), turklāt šīs atšķirības statistiskā ticamība saglabājās arī pēc samērošanas ar vecumu.

**AIDS incidences rādītāju salīdzinājums dzimuma strātās HIV inficēto personu populācijā
laikā no 2001.-2010.gadam**

Gads, kurā konstatēts AIDS	Incidenču attiecība (vīrieši vs. sievietes)	95% TI* augšējā robeža	95% TI* apakšējā robeža
2001.	0,80	0,40	1,60
2002.	0,86	0,49	1,53
2003.	0,94	0,57	1,55
2004.	0,89	0,57	1,41
2005.	0,65	0,45	0,93
2006.	0,93	0,59	1,46
2007.	1,20	0,73	1,97
2008.	1,29	0,84	1,98
2009.	1,05	0,69	1,58
2010.	0,80	0,56	1,15
Kopā	0,94	0,82	1,08

* TI - ticamības intervāls

3.3. Visu ceļoņu mirstības rādītāju raksturojums HIV inficēto personu populācijā

3.3.1. Kopējā mirstība, tās tendences laikā

Novērotajā laika periodā PLHIV kopējā populācijā tika identificēti 738 PLHIV nāves gadījumi, kas veido 23,7 gadījumus 1000 persongados (95% TI 22,0-25,4). Līdz 1998.gadam reģistrēti tikai astoņi nāves gadījumi (jāpiemin, ka 1992., 1993., 1996. un 1997.gadā nav reģistrēts neviens gadījums) (skat. 3.3.1.1.tabulu).

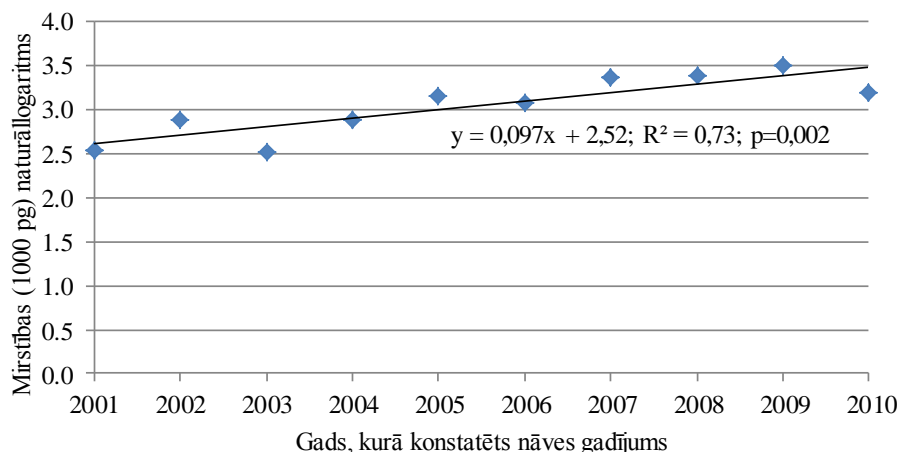
Nāves gadījumu skaits un kopējā mirstība HIV inficēto personu populācijā pētāmajā laika periodā (1991.-2010.gads)

Gads, kurā konstatēts nāves gadījums	Nāves gadījumu skaits	Kopējais riska personlaiks (pg*)	Kopējā mirstība (1000 pg*)	95% TI** augšējā robeža	95% TI** apakšējā robeža
1987.-1990.	0	12,8	0	-	-
1991.	1	10,3	97,1	2,5	540,9
1992.	0	11,0	0	-	-
1993.	0	15,7	0	-	-
1994.	2	18,1	110,5	13,4	399,2
1995.	1	33,9	29,5	0,8	164,4
1996.	0	50,3	0	-	-
1997.	0	68,4	0	-	-
1998.	4	143,7	27,8	7,6	71,3
1999.	7	352,6	19,9	8,0	40,9
2000.	12	663,6	18,1	9,3	31,6
2001.	17	1 334,6	12,7	7,4	20,4
2002.	36	2 000,9	18,0	12,6	24,9
2003.	30	2 421,3	12,4	8,4	17,7
2004.	49	2 743,6	17,9	13,2	23,6
2005.	70	2 985,6	23,4	18,3	29,6
2006.	70	3 208,7	21,8	17,0	27,6
2007.	100	3 457,7	28,9	23,5	35,2
2008.	110	3 705,3	29,7	24,4	35,8
2009.	130	3 897,2	33,4	27,9	39,6
2010.	99	4 057,3	24,4	19,8	29,7
Kopā	738	31 192,6	23,7	22,0	25,4

* pg - persongadi

** TI - ticamības intervāls

Aplūkojot mirstības rādītāju pēdējo 10 gadu laikā (līdz tam mirstības rādītāji ir zemi, ar plašiem ticamības intervāliem, tādējādi agrākie gadi nav iekļauti mirstības tendenču laikā novērtējumā), secināms, ka visaugstākais tas bijis 2009.gadā - 33,4 gadījumi / 1000 pg (95% TI 27,9-39,6) (skat. 3.3.1.1.tabulu). Turklāt mirstībai ir novērojama statistiski nozīmīga tendence ik gadus pieaugt 1,10 reizes ($e^{0,097}$) jeb par aptuveni par 10,1% gadā ($p=0,002$) (skat. 3.3.1.1.attēlu).

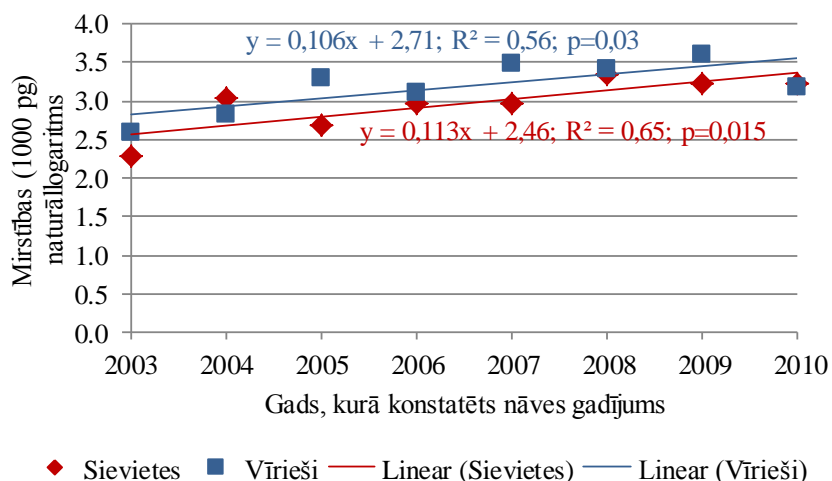


3.3.1.1. att. Mirstības HIV inficēto personu vidū tendences laikā no 2001.-2010.gadam

3.3.2. Dzimumu stratificētā mirstība, tās tendences laikā

Pētītajā laika periodā pirmais nāves gadījums HIV inficētu vīriešu vidū Latvijā bija 1991.gadā. Kopumā līdz 2010.gada beigām identificēti 556 gadījumi (75,3% no visiem nāves gadījumiem PLHIV populācijā), tādējādi dzimuma specifiskā mirstība vīriešiem bija 24,8 gadījumi 1000 pg (95% TI 22,7-26,9). Attiecīgi sieviešu populācijā pirmais nāves gadījums reģistrēts 1999.gadā (līdz 2010.gada beigām - 182 gadījumi), veidojot mirstības rādītāju 20,8 / 1000 pg (95% TI 17,9-24,1). Augstākais mirstības rādītājs vīriešiem, līdzīgi kā visā PLHIV populācijā kopumā, reģistrēts 2009.gadā - 37,1 / 1000 pg (neņemot vērā mirstības rādītājus līdz 1998.gadam, jo šajā laika periodā, kā minēts iepriekš, konstatēti tikai atsevišķi nāves gadījumi, kā dēļ mirstības rādītāji nav statistiski stabili, tiem ir ļoti plaši ticamības intervāli). Savukārt sievietēm visaugstākā mirstība reģistrēta 2008.gadā - 28,5 / 1000 pg (95% TI 19,5-40,3). Jāatzīmē, ka, kā redzams 10.pielikumā, mirstība nevienā novērojuma gadā dzimuma strātās statistiski nozīmīgi neatšķiras (MRR nav statistiski ticami).

Aplūkojot dzimuma stratificētās mirstības rādītāju tendences laikā secināms, ka tās ir augšupejošas gan vīriešiem, gan sievietēm. Tā kā sievietēm nāves gadījumu skaits ir neliels līdz 21.gadsimta sākumam, tendenču laikā statistiskās ticamības novērtēšanai izvēlēts laika periods no 2003.-2010.gadam. Vīriešiem mirstība ik gadus pieaug 1,11 reizes ($e^{0,106}$) jeb par aptuveni par 10,2% gadā ($p=0,03$), savukārt sievietēm mirstības rādītāju pieaugums ir nedaudz straujāks - 1,12 reizes ($e^{0,113}$) jeb par 12,0% gadā (skat. 3.3.2.1.attēlu).



3.3.2.1. att. Dzimuma stratificētās mirstības HIV inficēto personu vidū tendences laikā no 2003.-2010.gadam

Jāatzīmē, ka netika identificētas statistiski nozīmīgas dzimumu atšķirības mirstības rādītājos, kā redzams 3.3.2.1.tabulā. Izņēmums ir 2007.gads, kad vīriešiem bija teju divreiz augstāka mirstība - MRR=1,7 (1,02-2,7). Arī mirstības attiecība, kas aprēķināta visam pētītajam laika periodam, bija statistiski ticama - MRR=1,2 (1,02-1,4). Taču šīs atšķirības ir izskaidrojamas ar HIV inficēto sieviešu un vīriešu vecuma atšķirībām - samērojot rādītājus pēc vecuma infekcijas diagnosticēšanas brīdī, atšķirību statistiskā ticamība zuda - 2007.gada mirstības attiecība pēc samērošanas bija 1,6 (0,95-2,5) un laika periodam kopumā - 1,1 (0,9-1,3).

**Mirstības rādītāju salīdzinājums dzimuma strātās HIV inficēto personu populācijā laikā
no 1999.-2010.gadam**

Gads, kurā konstatēts nāves gadījums	Mirstības attiecība (vīrieši vs. sievietes)	95% TI* augšējā robeža	95% TI* apakšējā robeža
1999.	0,7	0,1	3,5
2000.	0,9	0,3	3,5
2001.	4,8	0,6	36,1
2002.	0,7	0,4	1,4
2003.	1,3	0,6	3,3
2004.	0,8	0,4	1,5
2005.	1,8	1,0	3,4
2006.	1,2	0,7	2,0
2007.	1,7	1,02	2,7
2008.	1,1	0,7	1,6
2009.	1,5	1,0	2,2
2010.	1,0	0,6	1,5
Kopā	1,2	1,02	1,4

* TI - ticamības intervāls

3.3.3. Mirstības HIV inficēto vidū salīdzinājums ar vispārējo populāciju

Veicot vecuma standartizētās mirstības aprēķinus ar mērķi salīdzināt mirstību PLHIV un Latvijas vispārējā populācijā, tika noskaidrots, ka rādītājs abās populācijās ievērojami atšķiras - mirstība HIV inficētajām personām pēdējos gados vairāk nekā 10 reizes pārsniedz tās līmeni vispārējā populācijā. Līdzīgi kā kopējā mirstības rādītāja gadījumā, arī standartizētā mirstības attiecība visaugstākā bija 2009.gadā - 12,6 (skat. 3.3.3.1. tabulu).

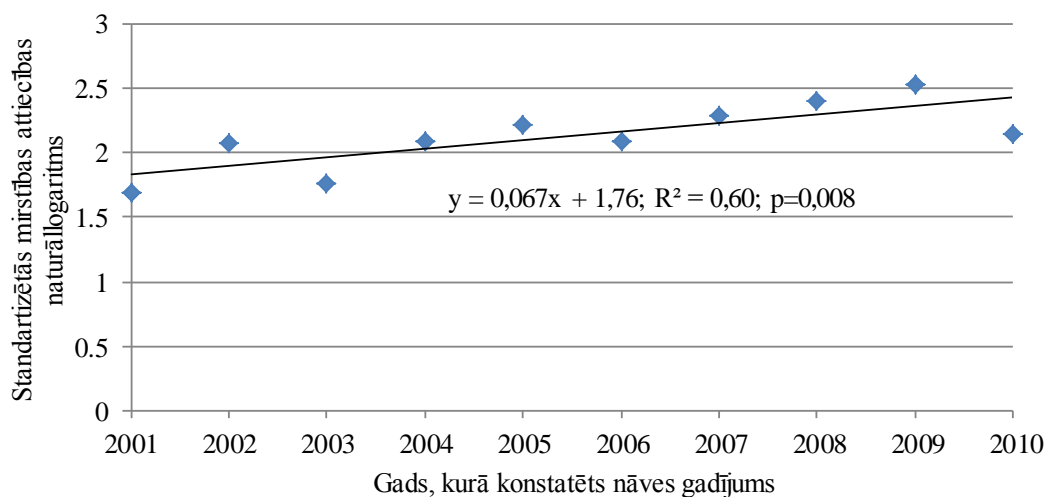
Novēroto, sagaidāmo nāves gadījumu skaits un standartizētā mirstības attiecība HIV inficēto personu populācijai salīdzinājumā ar Latvijas vispārējo populāciju pētāmajā laika periodā (1991.-2010.gads)

Gads, kurā konstatēts nāves gadījums	Novēroto nāves gadījumu skaits	Sagaidāmo nāves gadījumu skaits	SMA*	95% TI** augšējā robeža	95% TI** apakšējā robeža
1991.	1	0,1	10,2	4,9	18,7
1994.	2	0,2	11,6	1,4	41,8
1995.	1	0,2	4,9	0,1	27,6
1998.	4	0,6	7,3	2,0	18,8
1999.	7	1,1	6,6	2,7	13,6
2000.	12	1,8	6,6	3,4	11,6
2001.	17	3,2	5,4	3,1	8,6
2002.	36	4,5	8,0	5,6	11,1
2003.	30	5,2	5,8	3,9	8,3
2004.	49	6,1	8,1	6,0	10,7
2005.	70	7,6	9,2	7,2	11,6
2006.	70	8,7	8,1	6,3	10,2
2007.	100	10,2	9,9	8,0	12,0
2008.	110	10,0	11,0	9,0	13,2
2009.	130	10,4	12,6	10,5	14,9
2010.	99	11,5	8,6	7,0	10,5
Kopā	738	100,9	7,3	6,8	7,9

* SMA - standartizētā mirstības attiecība

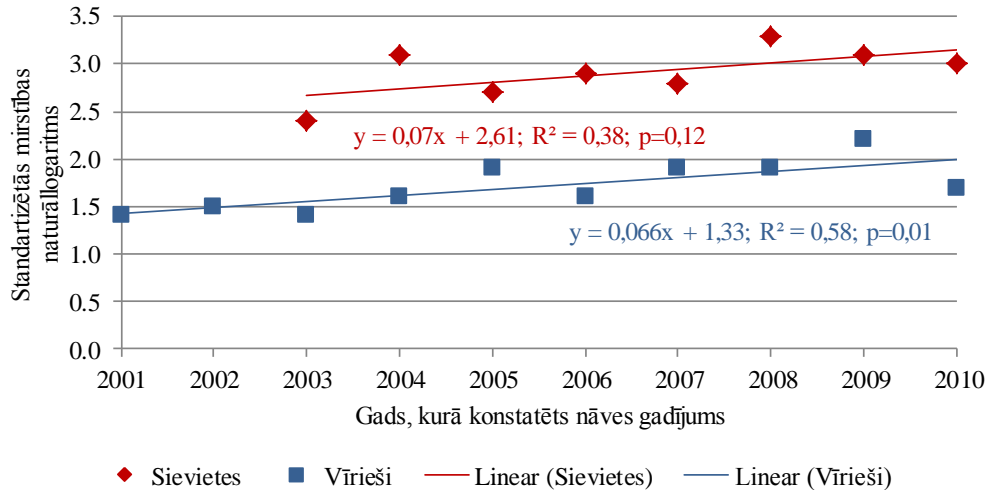
** TI - ticamības intervāls

Turklāt standartizētajai mirstības attiecībai ir statistiski nozīmīga tendence pieaugt laikā 1,07 reizes ($e^{0,067}$) jeb par aptuveni par 6,9% gadā ($p=0,008$) (skat. 3.3.3.1. attēlu).



3.3.3.1. att. Standartizētās mirstības attiecības tendences laikā no 2001.-2010.gadam

Aplūkojot mirstības rādītājus atsevišķi PLHIV dzimuma grupās un salīdzinot tos ar mirstību Latvijas vispārējās sievietes un vīriešu populācijās, var secināt, ka rādītāji ir augstāki HIV inficēto populācijā abu dzimumu grupās. Taču HIV inficētām sievietēm šis mirstības pārsvars ir ievērojami krasāks nekā vīriešiem, proti - sievietēm mirstība pētāmajā laika periodā kopumā 16,0 reizes (13,9-18,6) pārsniedza rādītājus vispārējā Latvijas populācijā, kamēr vīriešiem standartizētā mirstības attiecība bija 4,7 (4,3-5,1) laikā no 1991.-2010.gadam (skat. 11.pielikumu). Aplūkojot SMA tendences laikā dzimumu strātās (skat. 3.3.3.2. attēlu), redzams, ka vīriešu vidū rādītājam ir statistiski nozīmīga augšupejoša tendence (līdzīgi kā PLHIV populācijā kopumā tas palielinās par 6,8% gadā ($p=0,01$)). Taču sievietēm attiecībā uz SMA rādītāju nav novērojamas stabilas tendences, rādītājs ik gadus mainās ($p=0,12$).



3.3.3.2. att. Dzimuma stratificētās standartizētās mirstības attiecības tendences laikā no 2001.-2010.gadam

Sievietēm SMA tendenču novērošanā netika iekļauts periods līdz 2003.gadam, jo, kā redzams 11.pielikumā, līdz tam nāves gadījumu skaits sievietēm ir mazs, kā dēļ SMA ir statistiski nenoturīgs, ar plašiem ticamības intervāliem.

Salīdzinot mirstības rādītāju PLHIV vidū un vispārējā populācijā saistībā ar vecumu, var secināt, ka inficētām personām mirstība ir augstāka visās vecuma grupās, tomēr atšķirības starp abām populācijām samazinās, palielinoties vecumam - aptuveni par 19,2%, izmainoties vecuma grupai par vienu vienību (regresijas vienādojums: $\ln(y)=3,02-0,18x$; $R^2=0,77$; $p<0,001$) (skat. 3.3.3.2.tabulu). Visaugstākais mirstības rādītāja pārsvars vērojams bērnu un pusaudžu (0-14 un 15-19 gadi) grupās - attiecīgi standartizētā mirstības attiecība ir 28,0 un 10,7, taču šeit jāņem vērā rādītāju statistiskā nestabilitāte (plaši ticamības intervāli). Rādītājs ir augsts arī vecuma grupā no 35-39 gadiem, kur mirstība PLHIV vidū ir teju desmit reizu augstāka (SMA=9,5; 8,0-11,2). Taču vecumā no 60-64 gadiem tā ir vairs tikai trīs reizu augstāka (SMA=3,1; 1,4-6,2) un personām, kuras vecākas par 65 gadiem rādītājs atšķiras tikai pusotru reizi, turklāt šī atšķirība nav uzskatāma par statistiski nozīmīgu (SMA=1,4; 0,4-3,5).

Novēroto, sagaidāmo nāves gadījumu skaits un standartizētā mirstības attiecība HIV inficēto personu populācijai salīdzinājumā ar Latvijas vispārējo populāciju vecuma strātām pētāmajā laika periodā (1991.-2010.gads)

Vecums (gados)	Novēroto nāves gadījumu skaits	Sagaidāmo nāves gadījumu skaits	SMA*	95% TI** augšējā robeža	95% TI** apakšējā robeža
0-14	5	0,2	28,0	9,1	65,3
15-19	11	1,0	10,7	5,3	19,1
20-24	58	8,7	6,6	5,0	8,6
25-29	141	15,8	8,9	7,5	10,5
30-34	143	16,2	8,8	7,4	10,4
35-39	144	15,2	9,5	8,0	11,2
40-44	87	14,2	6,1	4,9	7,6
45-49	69	11,6	5,9	4,6	7,5
50-54	46	7,7	6,0	4,4	8,0
55-59	21	4,6	4,6	2,8	7,0
60-64	8	2,5	3,1	1,4	6,2
≥65	4	2,9	1,4	0,4	3,5
Kopā	737***	100,9	7,3	6,8	7,9

* SMA - standartizētā mirstības attiecība

** TI - ticamības intervāls

*** Laikā no 1991.-2010.gadam reģistrēti 738 nāves gadījumi, taču vienai personai nav zināms vecums nāves brīdī

3.4. HIV inficēto personu izdzīvotība un tās asociētie faktori

3.4.1. Izdzīvotības daļas līdz AIDS stadijai raksturojums kopējā HIV inficēto personu populācijā

Aplūkojot izdzīvotības līdz AIDS stadijai rādītāju kopējā PLHIV populācijā saskatāma loģiska likumsakarība - proti, ka tie ir zemāki, salīdzinot ar izdzīvotības daļu līdz letālam iznākumam (skat. 3.4.3.nodaļu). 3.4.1.1.tabulā redzams, ka vienu gadu pēc HIV diagnosticēšanas AIDS stadiju nav sasnieguši 91,6% (95% TI 90,8-92,4) personu. Vismaz piecus gadus bez AIDS nodzīvo 83,0% (81,8-84,2) inficēto personu un 10 gadus - 73,3% (71,7-74,9) PLHIV. Līdzīgi kā iepriekš secināts par AIDS incidences rādītāju saistībā ar dzimumu, arī attiecībā uz izdzīvotības daļu līdz AIDS var attiecināt apgalvojumu, ka dzimumu atšķirības nav novērojamas. Kā redzams 3.4.1.1. tabulā, ticamības intervāli katrā konkrētajā laika periodā izdzīvotības daļas rādītājam dzimuma grupās gandrīz pilnībā pārklājas.

Dažādu laika periodu izdzīvotības līdz AIDS stadijai daļa HIV inficēto personu populācijā dzimuma strātās

Laika periods ^a	Kopā		Vīrieši		Sievietes	
	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls
1	91,6	90,8-92,4	91,5	90,5-92,5	91,8	90,4-93,2
2	89,7	88,9-90,5	89,7	88,7-90,7	89,7	88,1-91,3
3	87,6	86,6-88,6	87,5	86,3-88,7	87,5	85,7-89,3
4	85,0	84,0-86,0	85,0	83,8-86,2	84,7	82,7-86,7
5	83,0	81,8-84,2	83,0	81,6-84,4	82,9	80,7-85,1
6	81,2	80,0-82,4	81,2	79,8-82,6	81,2	79,0-83,4
7	78,6	77,2-80,0	78,4	76,8-80,0	79,1	76,7-81,5
8	76,9	75,5-78,3	76,8	75,2-78,4	76,7	74,0-79,4
9	75,3	73,7-76,9	75,1	73,3-76,9	75,4	72,7-78,1
10	73,3	71,7-74,9	73,2	71,2-75,2	73,0	69,7-76,3

^a Laika periods - gadu skaits, kas pagājis no HIV diagnosticēšanas brīža

3.4.2. Izdzīvotības līdz AIDS stadijai rādītāju asociētie faktori

Aplūkojot personu vecuma HIV diagnozes brīdī saistību ar izdzīvotību līdz AIDS stadijai, izdarāms līdzīgs secinājums kā izdzīvotības līdz *exitus letalis* gadījumā (skat. 3.4.4.nodaļu), proti, palielinoties personas vecumam, noteiktu laika periodu pēc HIV diagnozes apstiprināšanas izdzīvojušo īpatsvars samazinās. Tā, piemēram, 5 gadus bez AIDS izdzīvo 90,5% (95% TI 89,1-91,9) personu, kuras infekcijas diagnosticēšanas brīdī bijušas 14-24 gadus vecas (10 gadu izdzīvotības daļa - 82,3% (80,1-84,5). Savukārt no HIV inficētajām personām, kuras diagnozes brīdī bijušas vecumā virs 45 gadiem (skat. 12.pielikumu) 5 gadus bez AIDS pavadā tikai 67,3% (61,4-73,2) un 10 gadus - tikai puse inficēto (50,8%; 39,2-62,4). Kopumā, savstarpēji salīdzinot izdzīvotības līknes, secināms, ka minētās atšķirības ir statistiski nozīmīgas starp visām vecuma grupām. Statistiski nozīmīgi izdzīvotības līknes neatšķirās tikai starp vecuma kategorijām 35-44 gadi un virs 45 gadiem (p=0,08).

Attiecībā uz izdzīvotības līdz AIDS stadijai un personas tautību secināms, ka latviešu tautības pārstāvjiem izdzīvotības daļas rādītājiem ir tendence būt zemākiem (skat. 12.pielikumu). Piemēram, 5 gadus pēc HIV diagnosticēšanas bez AIDS izdzīvo 84,4% cittautiešu (95% TI 81,3-87,5), 82,2% krievu tautības pārstāvju (80,6-83,8) un

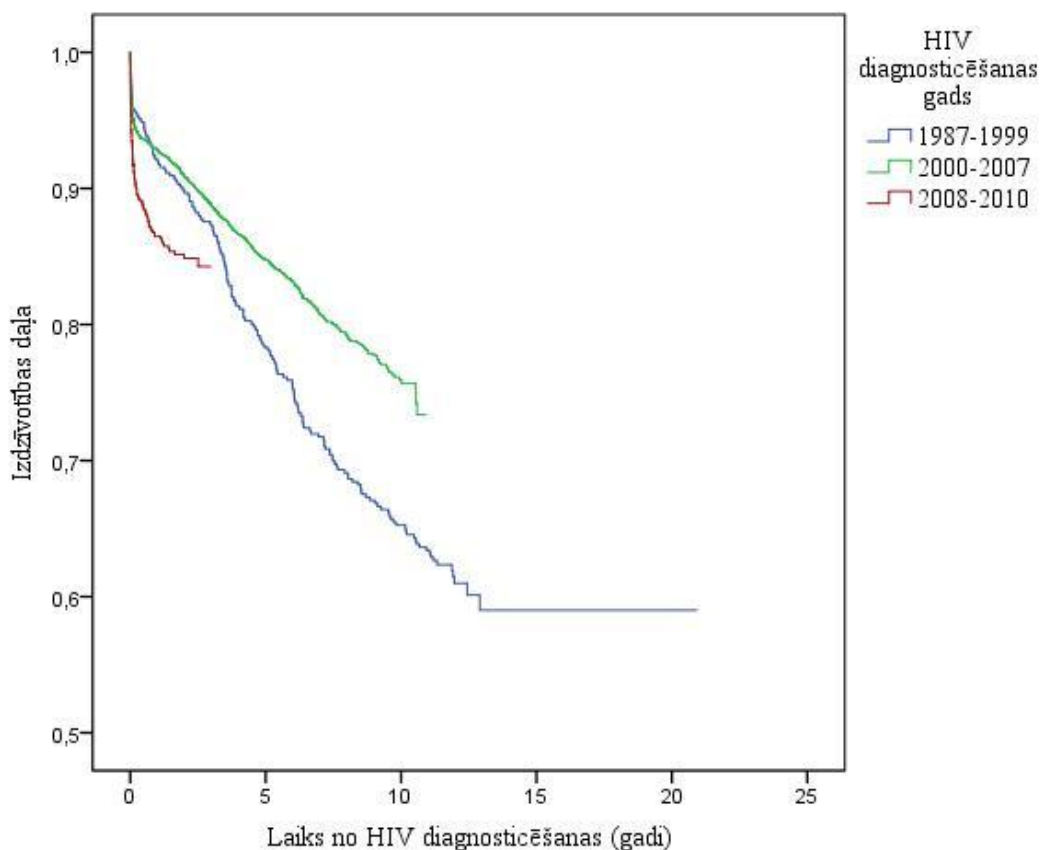
79,1% latviešu (76,6-81,6). Taču statistiski nozīmīgas izdzīvotības līkņu atšķirības atrodamas tikai starp latviešu un cittautiešu tautības kategorijām ($p=0,02$). To pierāda arī draudu attiecības vienfaktora modelis (skat. 3.4.2.1. tabulu) - draudu attiecība cittautiešiem salīdzinājumā ar latviešiem ir 0,78 (0,63-0,97).

AIDS stadiju sasniegt agrīnāk ir tendence ārpus Rīgas dzīvojošajiem. Proti, 5 gadus bez AIDS pavada 80,9% (78,5-83,3) ārpus Rīgas dzīvojošo, kamēr Rīgā dzīvojošajiem šis rādītājs ir 83,6% (82,2-85,0). Šo sakarību apstiprina arī izdzīvotības līkņu salīdzinājums ($p=0,047$) un draudu attiecība vienfaktora modelī ($HR=1,16$; 1,001-1,33).

Tendence būt ar augstākiem izdzīvotības rādītājiem ir arī personām ar inkarcerācijas pieredzi. Piemēram, 5 gadus bez AIDS pavada 87,3% (85,3-89,3) HIV inficēto, kuri atradušies ieslodzījumā, un 81,5% (80,1-82,9) indivīdu bez šādas pieredzes. Lai gan ilgākā laika periodā šīs atšķirības mazinās (10 gadu izdzīvotība ieslodzītajiem ir 74,3% (71,0-77,6) un personām bez ieslodzījuma anamnēzes - 73,0% (71,0-75,0)), izdzīvotības līkņu līdz AIDS stadijas novērtējums kopumā liecina, ka atšķirība ir statistiski nozīmīga ($p=0,003$).

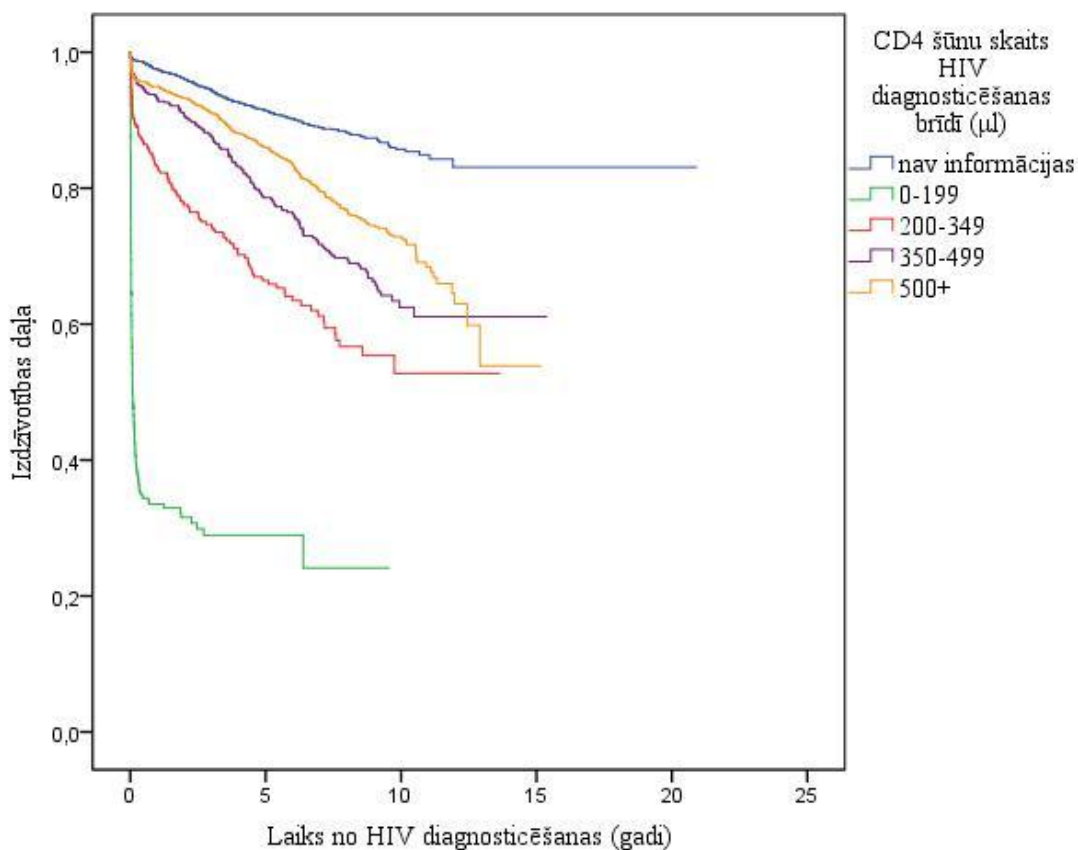
Izdzīvotības līkņu līdz AIDS stadijas atšķirības ir statistiski ticamas starp visām HIV transmisijas kategorijām (tās salīdzinot pa pāriem) ($p<0,001$). Proti, izdzīvotības daļas rādītāji viszemākie ir homoseksuālās transmisijas grupā (5 gadu izdzīvotība - 64,9% (58,0-71,8)), kam seko heteroseksuāla transmisija (80,0%; 77,5-82,5). Labāka situācija vērojama INL grupā, kur vismaz 5 gadus bez AIDS pavada 84,1% personu (82,7-85,5).

Attiecībā uz AIDS iestāšanās straujumu vērojams, ka sliktāki rādītāji ir indivīdiem, kuriem infekcija atklāta pēdējo gadu laikā (skat. 3.4.2.1. attēlu). Piemēram, 2 gadus bez AIDS pavada 90,8% personu, kurām HIV apstiprināts laikā no 2000.-2007.gadam (95% TI 89,9-91,8) un 89,7% indivīdu, kuriem HIV diagnosticēts laikā no 1987.-1999.gadam (87,0-92,4), kamēr laika periodā no 2008.-2010.gadam diagnosticētām personām šis rādītājs ir tikai 84,9% (82,4-87,4) (skat. 12.pielikumu). Kā rāda draudu attiecības vienfaktora analīze, atšķirība starp laika periodu no 2000.-2007.gadam un laiku no 2008.-2010.gadam ir statistiski nozīmīga ($HR=0,56$; 0,45-0,69). Savukārt atrastā atšķirība starp agrīno laika periodu (1987.-1999.gads) un laiku no 2008.-2010.gadam nav nozīmīga ($HR=0,84$; 0,65-1,08) (skat. 3.4.2.1.tabulu).



3.4.2.1. att. Izdzīvotības līdz AIDS stadijai līknes saistībā ar gadu, kurā diagnosticēts HIV

AIDS attīstīšanās straujumu ietekmē arī diagnozes savlaicīgums, proti, jo zemāks ir CD4 šūnu skaits infekcijas diagnosticēšanas brīdī, jo lielāks agrīnākas AIDS stadijas iestāšanās risks (skat. 3.4.2.2. attēlu). Piemēram, vismaz piecus gadus bez AIDS nodzīvo 86,0% (84,0-88,0) personu, kurām minēto imunitātes šūnu skaits ir bijis augsts (virs 500 / μ l). Kamēr personām ar šūnu skaitu no 200-349 / μ l rādītājs ir tikai 65,9% (60,4-71,4) un personām, kurām šūnu skaits nepārsniedz 200 / μ l - vien 24,1% (14,1-34,1). Kopumā 3.4.2.2.attēlā redzamās izdzīvotības līknes CD4 šūnu skaita grupās (savstarpēji pa pāriem) ir statistiski nozīmīgi atšķirīgas ar būtiskuma līmeni, kas zemāks par 0,001. Draudu attiecības vienfaktora analīze liecina, ka, salīdzinot ar personām, kurām CD4 šūnu skaits pārsniedz 500 / μ l, personām zemākajā šūnu skaita kategorijā (zem 200 / μ l) ir pat vairāk kā 13 reizes augstāks risks attiecībā uz agrīnāku AIDS stadijas iestāšanos ($p < 0,001$), personām ar šūnu skaitu no 200-349 / μ l ir vairāk kā divas reizes augstāks risks ($p < 0,001$) un personām ar šūnu skaitu no 350-499 / μ l risks ir 1,36 reizes augstāks ($p = 0,002$) (skat. 3.4.2.1.tabulu).



3.4.2.2. att. Izdīvotības līdz AIDS stadijai līknes saistībā ar CD4 šūnu skaitu HIV diagnosticēšanas brīdī

Arī augsta HIV vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī ir AIDS agrīnākas attīstīšanās riska faktors - piecus gadus bez AIDS pavadā tikai 58,9% (54,8-63,0) personu ar vīrusa RNS kopiju skaitu virs 5 log₁₀ kopijām, kamēr personām, kurām RNS kopiju skaits nepārsniedz 10 000, šis rādītājs ir 85,1% (82,4-87,8). Izdīvotības līkņu salīdzinājums kopumā arī parāda, ka izdīvotība personām ar RNS kopiju skaitu zem 10 000 ir augstāka nekā personām ar log₁₀ kopiju skaitu no 4-5 (p=0,02) un augstāka nekā personām ar log₁₀ kopiju skaitu virs 5 (p<0,001).

Tāpat noskaidrots, ka zemāka izdīvotība līdz AIDS stadijai ir personām, kuras saņēmušas ART ar pārtraukumiem - 5 gadus bez AIDS nodzīvo mazāk nekā puse personu ar šādu aprūpes un ārstēšanas pieredzi (43,8%; 39,9-47,7), kamēr personām, kuru ART procesā pārtraukumi nav novēroti, šis rādītājs bija 53,6% (48,1-59,1). Izdīvotības līknes starp šīm grupām būtiski atšķiras (p=0,01). Augsti izdīvotības rādītāji ir arī personām, kuras nav saņēmušas ART un kuras nav LIC uzraudzībā.

Arī personām ar HCV koinfekciju izdzīvotības rādītāji ir nedaudz augstāki nekā personām bez koinfekcijas (5 gadu izdzīvotības daļa attiecīgi 77,1% (75,3-78,9) un 71,7% (68,2-75,2)). Atšķirības starp izdzīvotības līknēm vērtējama kā nozīmīga ($p < 0,001$).

Veicot neatkarīgo pazīmju savstarpēju samērošanu, personas vecums HIV diagnozes brīdī izrādījās jaucējfaktors vairāku asociāciju gadījumā. Pēc samērošanas ar vecumu izzuda statistiski ticamā sakarība starp AIDS attīstības straujumu un tautību, dzīvesvietu, inkarcerācijas pieredzi un HCV koinfekciju. Veicot pakāpenisku samērošanu arī ar pārējiem pētītajiem faktoriem, ticamību zaudēja arī HIV diagnosticēšanas laika periods.

3.4.2.1. tabulā atspoguļoti samērošanas galarezultāti (draudu attiecības rādītāji, kas samēroti pēc visiem tabulā esošajiem faktoriem). Kopumā var secināt, ka neatkarīgi no citiem faktoriem AIDS iestāšanās risku paaugstina vecums HIV diagnozes brīdī. Proti, vecumam pieaugot par vienu gadu, risks palielinās par 3% (jeb 1,03 reizes). Tāpat augstāks risks ir personām, kuras infekciju ieguvušas homoseksuālu dzimumkontakta ceļā, salīdzinot ar heteroseksuālu transmisiju (draudu attiecības rādītājs bija statistiski ticami zemāks heteroseksuāli inficētajiem - $HR=0,73$; 95% TI 0,55-0,97). Tāpat AIDS risku ievērojami paaugstina vēla infekcijas diagnosticēšana - personām ar CD4 šūnu skaitu zem 200 / μ l risks ir teju piecas reizes augstāks ($p < 0,001$), salīdzinot ar PLHIV, kurām CD4 šūnu skaits uzskatāms par augstu (virs 500 šūnām / μ l). Arī personām ar šūnu skaitu 200-349 / μ l AIDS risks palielinās par 41% ($p=0,002$). Arī augsta HIV vīrusu slodze (virs 5 \log_{10} vai 100 000 RNS kopijām / ml) infekcijas diagnosticēšanas brīdī AIDS risku palielina 1,62 (1,30-2,02) reizes, salīdzinājumā ar personām, kurām vīrusa RNS kopiju skaits nepārsniedza 10 000. Statistiskā ticamība saglabājās arī ART saņemšanai ar pārtraukumiem kā agrīnākas AIDS iestāšanās riska faktoram, proti, personām, kuru ART terapijas procesā pārtraukumi nav bijuši, draudu attiecība (salīdzinot ar PLHIV, kuru terapijā pārtraukumi ir bijuši) bija zemāka - $HR=0,70$ (0,59-0,83). Statistiski ticami zemāks AIDS risks saglabājas arī personām bez ART pieredzes un bez specializētās aprūpes pieredzes. Minētās sakarības skaidrojums atspoguļots darba Diskusijas nodaļā.

AIDS draudu attiecības asociētie faktori vienfaktora un daudzfaktoru analizē

Pētītais faktors	HR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sHR ^{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	0,98	0,85-1,13	0,79	0,93	0,80-1,08	0,34
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,05	1,05-1,06	<0,001	1,03	1,03-1,04	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,78	0,63-0,97	0,02	1,19	0,75-1,49	0,13
krievu vs. latviešu	0,87	0,75-1,00	0,06	1,07	0,92-1,24	0,39
nezināma vs. latviešu	0,35	0,26-0,45	<0,001	0,75	0,56-1,01	0,06
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	1,16	1,00-1,33	0,048	1,03	0,89-1,19	0,69
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	0,80	0,69-0,92	0,003	0,90	0,76-1,06	0,22
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	0,48	0,38-0,61	<0,001	0,96	0,72-1,30	0,81
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	0,65	0,51-0,84	0,001	0,73	0,55-0,97	0,03
nezināms vs. homoseksuāls	0,21	0,14-0,30	<0,001	0,95	0,64-1,44	0,84
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	0,84	0,65-1,08	0,17	0,91	0,68-1,23	0,55
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	0,56	0,45-0,69	<0,001	0,86	0,68-1,09	0,22
CD4 šūnu skaits 0-199 vs. ≥500	13,56	11,10-16,55	<0,001	4,82	3,80-6,11	<0,001
200-349 vs. ≥500	2,28	1,84-2,82	<0,001	1,41	1,13-1,76	0,002
350-499 vs. ≥500	1,36	1,12-1,65	0,002	1,15	0,94-1,40	0,18
nav zināms vs. ≥500	0,49	0,41-0,58	<0,001	1,32	1,00-1,74	0,047
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	3,41	2,78-4,17	<0,001	1,62	1,30-2,02	<0,001
4-5 vs. <4	1,31	1,05-1,62	0,02	1,21	0,97-1,52	0,09
nezināma vs. <4	0,69	0,56-0,84	<0,001	1,39	1,07-1,81	0,01
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,82	0,69-0,96	0,01	0,70	0,59-0,83	<0,001
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	0,15	0,13-0,17	<0,001	0,18	0,16-0,22	<0,001
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,01	0,01-0,02	<0,001	0,01	0,01-0,02	<0,001
cits vs. ar pārtraukumu	0,12	0,09-0,18	<0,001	0,18	0,12-0,26	<0,001
HCV koinfekcija ir vs. nav	0,76	0,65-0,88	<0,001	1,12	0,91-1,37	0,29
nav zināms vs. nav	0,07	0,05-0,10	<0,001	1,38	0,92-2,05	0,12

^a HR - draudu attiecība (*hazard ratio*)^b p - būtiskuma līmenis^c samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

3.4.3. Izdzīvotības līdz *exitus letalis* daļas raksturojums kopējā HIV inficēto personu populācijā

Aplūkojot izdzīvotības rādītāju kopējā PLHIV populācijā (skat. 3.4.3.1. tabulu) redzams, ka vienu gadu pēc HIV diagnosticēšanas izdzīvo 96,3% (95% TI 95,7-96,9) personu. Vismaz piecus gadus nodzīvo 89,1% (88,1-90,1) inficēto personu un 10 gadus - 78,6% (77,0-80,2) PLHIV. Tāpat secināms, ka izdzīvotības daļas rādītājos nevienā no izvēlētajiem laika periodiem nav vērojamas statistiski nozīmīgas dzimumu atšķirības (rādītāja ticamības intervāli dzimumu strātās savstarpēji pārklājas), lai gan vērojama neliela tendence rādītājam sievietes vidū būt nedaudz augstākam.

3.4.3.1. tabula

Dažādu laika periodu izdzīvotības līdz *exitus letalis* daļa HIV inficēto personu populācijā dzimuma strātās

Laika periods ^a	Kopā		Vīrieši		Sievietes	
	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls	Izdzīvotības daļa (%)	95% ticamības intervāls
1	96,3	95,7-96,9	96,2	95,6-96,8	96,4	95,4-97,4
2	94,7	94,1-95,3	94,6	93,8-95,4	95,1	93,9-96,3
3	93,2	92,4-94,0	92,9	91,9-93,9	93,9	92,7-95,1
4	91,3	90,5-92,1	90,9	89,9-91,9	92,5	91,1-93,9
5	89,1	88,1-90,1	88,3	87,1-89,5	90,8	89,2-92,4
6	87,1	86,1-88,1	86,3	85,1-87,5	88,9	87,1-90,7
7	85,2	84,0-86,4	84,2	82,8-85,6	87,5	85,3-89,7
8	83,2	82,0-84,4	82,2	80,6-83,8	85,5	83,3-87,7
9	80,5	79,1-81,9	79,6	78,0-81,2	82,8	80,1-85,5
10	78,6	77,0-80,2	77,7	75,9-79,5	80,3	77,2-83,4

^a Laika periods - gadu skaits, kas pagājis no HIV diagnosticēšanas brīža

3.4.4. Izdzīvotības līdz *exitus letalis* daļas asociētie faktori

Aplūkojot izdzīvotības līknes saistībā ar personu dzimumu PLHIV populācijā virs 14 gadu vecuma, tās uzrāda statistiski ticamu atšķirību starp šīm strātām ($p=0,03$), arī draudu attiecības vienfaktora analīze uzrāda līdzīgu rezultātu (skat. 3.4.4.1. tabulu) – vīriešiem ir 1,21 reizi augstāks risks attiecībā uz *exitus letalis* iestāšanos ($p=0,03$).

Izdzīvotības rādītājos vērojamas statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā ar vecumu HIV diagnosticēšanas brīdī. Kā redzams 13.pielikumā, piecu gadu izdzīvotība personām, kuras diagnosticēšanas brīdī bija vecumā no 14-24 gadiem, ir 94,9% (95% TI

93,9-95,9), vecumā no 25-34 gadiem – 89,0% (87,4-90,6), no 35-44 gadiem – 80,4% (77,3-83,5) un vecumā virs 45 gadiem – 70,1% (64,0-76,2). Arī 10 gadu izdzīvotības daļas rādītājs liecina par līdzīgu tendenci. Proti, palielinoties personu vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī, izdzīvotības daļa arvien samazinās ($p < 0,001$). Draudu attiecības vienfaktora analīze liecina, ka nāves risks pieaug aptuveni par 6%, vecumam pieaugot par vienu gadu ($p < 0,001$).

Attiecībā uz personu tautību, izdzīvotības līknes neuzrāda statistiski nozīmīgas atšķirības starp krievu un citām tautības grupām (krievu vs. latviešu – $p = 0,07$; krievu vs. cita – $p = 0,20$), taču ir vērojama atšķirība starp latviešu tautību un kategoriju „cita tautība” ($p = 0,02$). 13.pielikumā redzams, ka nav novērojamas nozīmīgas atšķirības 5 gadu izdzīvotības rādītājos, taču tādas ir novērojamas attiecībā uz 10 gadu izdzīvotību (latviešu tautības pārstāvjiem rādītājs ir zemāks – 74,1% (70,8-77,4), kamēr cittautiešiem tas bija 81,5% (77,4-85,6)). Arī draudu attiecības rādītājs atspoguļo šo sakarību (HR cittautiešiem vs. latviešiem ir 0,73; $p = 0,02$).

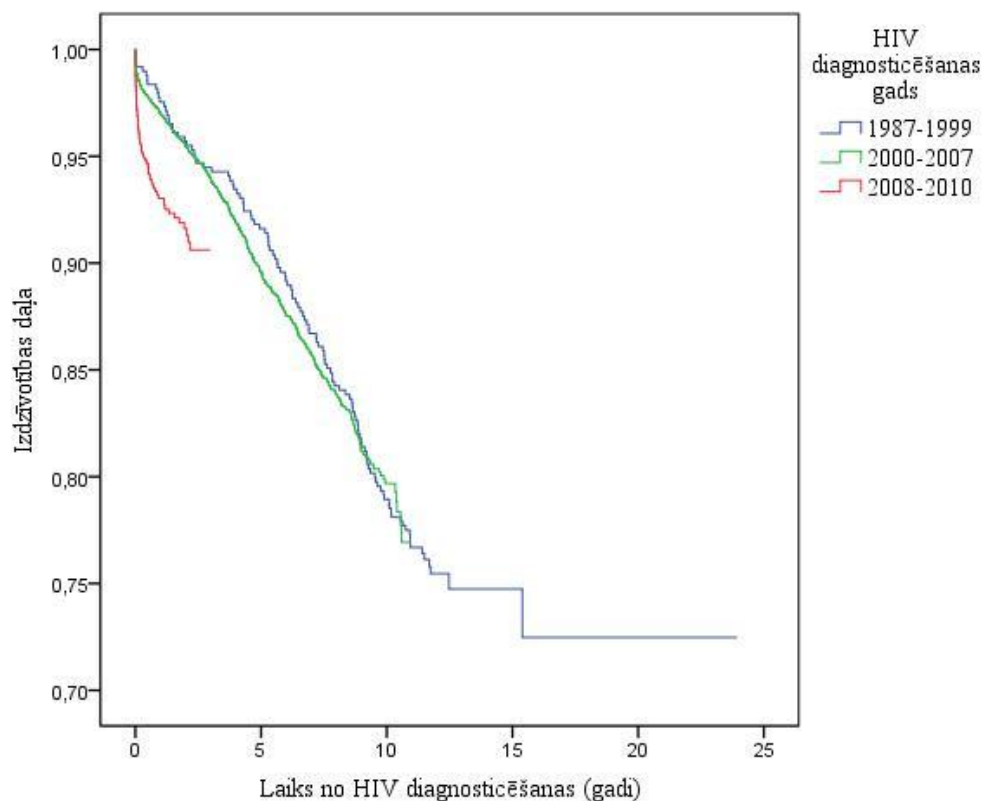
Netika atrastas nozīmīgas atšķirības saistībā ar personu dzīvesvietu – gan piecu, gan 10 gadu izdzīvotības rādītāji abās strātās ir teju identiski attiecīgi ārpus Rīgas dzīvojošajiem – 88,7% (86,7-90,7) un 77,5% (74,4-80,6) un Rīgā dzīvojošajiem – 89,3% (88,1-90,5) un 79,1 (77,3-80,9). Atšķirība starp izdzīvotības līknēm nav statistiski nozīmīga – $p = 0,28$.

Tas pats secināms par inkarcerācijas pieredzi un izdzīvotības rādītājiem – lai gan vismaz 10 gadus pēc infekcijas diagnosticēšanas izdzīvo mazāks īpatsvars personu, kuras bijušas ieslodzījumā (75,5%; 72,4-78,6), salīdzinājumā ar personām bez šādas pieredzes (80,0%; 78,2-81,8), atšķirības starp izdzīvotības līknēm nav statistiski nozīmīgas ($p = 0,14$).

Attiecībā uz paaugstināta riska veselības uzvedības ietekmi uz personu izdzīvotību secināms, ka nav būtiskas atšķirības starp PLHIV, kuras infekciju ieguvušas heteroseksuālā dzimumkontaktā, un tām personām, kuras inficējušās homoseksuālā dzimumkontaktā (izdzīvotības līknes neatšķiras – $p = 0,13$, lai gan homoseksuāli inficētām personām, piemēram, 10 gadu izdzīvotības rādītājs ir nedaudz augstāks – attiecīgi 84,2% (78,1-90,3) un heteroseksuāli inficētajiem – 80,1% (75,8-84,4)). Tāpat nav atšķirības starp heteroseksuālās un injicējamo narkotiku lietošanas transmisijas grupām ($p = 0,47$), lai gan INL rādītājiem ir tendence būt zemākiem (10 gadu izdzīvotības daļa INL ir 77,3% (75,3-79,3)). Taču ir novērojama atšķirība starp homoseksuālu un narkotiku injicēšanas transmisijas grupām ($p = 0,02$) ar ievērojami

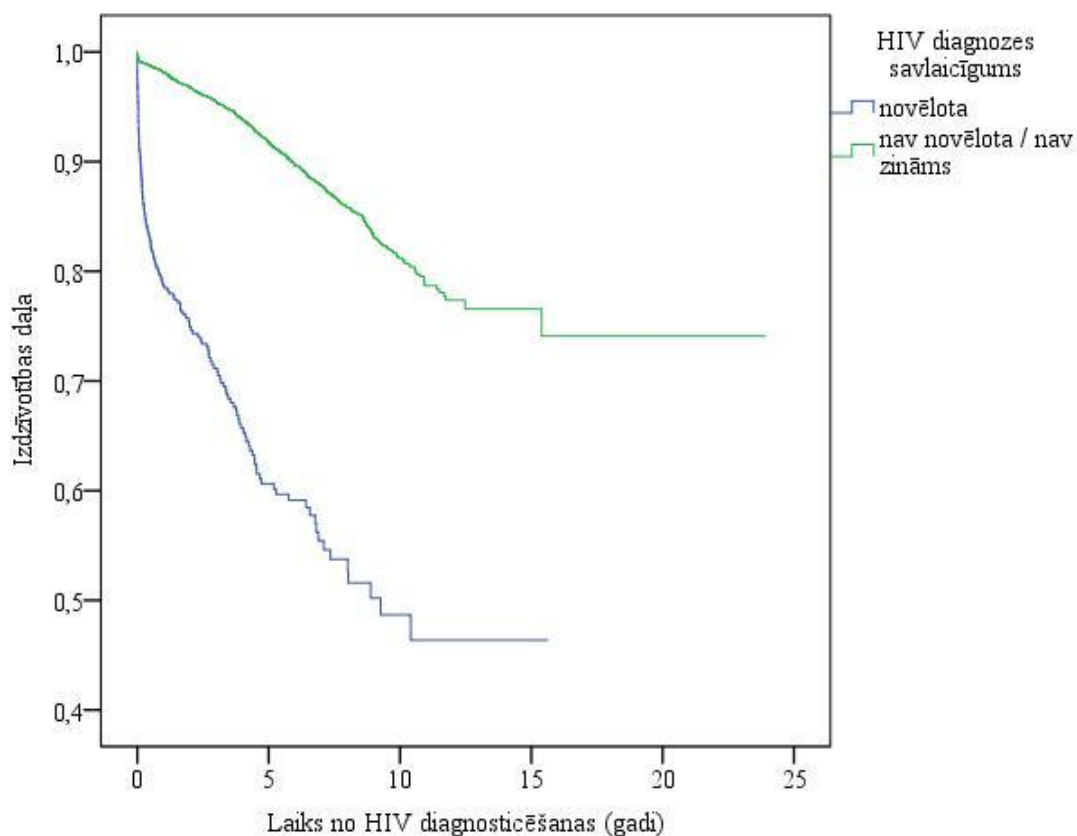
labākiem izdzīvotības rādītājiem homoseksuālās transmisijas strātā, ko apliecina arī nesamērotā draudu attiecība (skat. 3.4.4.1. tabulu), proti, INL ir par 64% augstāks risks attiecībā uz agrāku nāves iestāšanos (HR=1,64; 1,09-2,46).

Satraucoša situācija vērojama saistībā ar HIV diagnosticēšanas gadu – nav vērojamas atšķirības izdzīvotības rādītājos starp personām, kurām HIV diagnosticēts pirms un agrīnā HAART periodā (līdz 1999.gadam), un tām PLHIV, kurām infekcijas diagnosticēta laikā no 2000.-2007.gadam (p=0,96). Taču personām, kurām infekcija identificēta pēdējo 3 gadu laikā (laikā no 2008.-2010.gadam), izdzīvotība ir ievērojami zemāka (salīdzinājumā ar periodu no 2000.-2007.gadam p<0,001; ar periodu no 1987.-1999.gadam p=0,004) (skat. 3.4.4.1. attēlā izdzīvotības līknes). 13.pielikumā atspoguļota divu gadu izdzīvotības daļa – laika periodam līdz 1999.gadam rādītājs ir 95,7% (93,9-97,5), periodam no 2000.-2007.gadam – 95,4% (94,6-96,2) un laikam no 2008.-2010.gadam – 91,3% (89,1-93,5).



3.4.4.1. att. Izdzīvotības līdz *exitus letalis* līknes saistībā ar laika periodu, kurā diagnosticēta HIV infekcija

Sevišķi krāsas atšķirības vērojamas saistībā ar HIV diagnozes savlaicīgumu ($p < 0,001$). Tikai teju puse personu ar vēlu diagnozi izdzīvo ilgāk kā piecus gadus (60,2%; 54,9-65,5), kamēr pārējām PLHIV piecu gadu izdzīvotības rādītājs ir 91,8% (90,8-92,8). Desmit gadu izdzīvotības rādītājos starp minētajām divām strātām atšķirība ir vēl nedaudz izteiktāka - attiecīgi 46,4% (38,0-54,8) un 81,2% (79,6-82,8). Atšķirība starp izdzīvotības līknēm kopumā (skat. 3.4.4.2. attēlu) ir vērtējama kā statistiski būtiska ($p < 0,001$). Kopumā var sacīt, ka personām ar vēlu diagnozi risks attiecībā uz *exitus letalis* vairāk kā 5 reizes pārsniedz rādītājus pārējā HIV inficēto personu populācijā (kuriem infekcija diagnosticēta savlaicīgi vai par kuru diagnozes savlaicīgumu nav informācijas) (HR=5,11; 4,28-6,10 - skat. 3.4.4.1. tabulu).



3.4.4.2. att. Izdzīvotības līdz *exitus letalis* liknes saistībā ar HIV diagnosticēšanas savlaicīgumu

Arī augsts vīrusu slodzes rādītājs infekcijas diagnosticēšanas brīdī uzrāda pozitīvu sakarību ar zemākiem izdzīvotības rādītājiem atšķirība ir mazāk izteikta starp vīrusu slodzes grupām < 4 un $4-5 \log_{10}$ RNS kopijas / ml ($p=0,016$) (piecu gadu

izdzīvotības rādītājs ir visai līdzīgs - attiecīgi 91,8% (89,6-94,0) un 89,7 (87,5-91,9). Zemākās vīrusu slodzes grupai krasākas atšķirības ir ar strātu virs 5 log₁₀ RNS kopijām / ml ($p < 0,001$), kurā 5 gadu izdzīvotība ir relatīvi zema - 77,2% (73,7-80,7). Jāatzīmē, ka desmit gadus pēc infekcijas diagnosticēšanas izdzīvo tikai nedaudz vairāk kā puse (60,7%; 55,6-65,8) personu, kurām vīrusu slodze diagnozes brīdī bija virs 100 000 RNS kopijām / ml (skat. 13. pielikumu). Kopumā var sacīt, ka, salīdzinājumā ar PLHIV ar vīrusu slodzi zem 10 000 / ml, indivīdiem, kuriem šis rādītājs ir virs 100 000, ir teju trīs reizes augstāks risks attiecībā uz letālu iznākumu (HR=2,63; 2,06-3,36).

Aplūkojot izdzīvotības daļu specializētās HIV aprūpes un ART kontekstā redzams, ka ilgstošākā laika periodā (10 gadu izdzīvotība) viszemākais rādītājs ir personām, kuras saņēmušas ART, bet tajā bijuši pārtraukumi (64,9%; 60,2-69,6). Personām, kuras ART saņēmušas bez pārtraukumiem, minētais izdzīvotības rādītājs ir augstāks - 77,1% (71,2-83,0). Nedaudz (bet ne statistiski būtiski) zemāks rādītājs ir personām, kuras atrodas LIC uzraudzībā, taču tām ART nav tikusi uzsākta - 71,5% (69,0-74,0). Personām, kuras neatrodas LIC uzraudzībā, ir visaugstākā 10 gadu izdzīvotības daļa - 94,5% (93,3-95,7) (skat. 13.pielikumu). Kopumā no draudu attiecības vienfaktora modeļa (3.4.4.1.tabula) redzams, ka personām, kuras klasificētas citās aprūpes un terapijas pieredzes grupās, salīdzinājumā ar PLHIV, kuras saņēmušas ART ar pārtraukumiem, risks attiecībā uz *exitus letalis* ir zemāks (statistiski ticams šis apgalvojums nav tikai attiecībā uz personām, kuras ir ar aprūpes, bet bez antiretrovirālās terapijas pieredzes - HR=0,93; 95% TI 0,78-1,11).

Lai gan personām ar HCV koinfekciju izdzīvotības daļas rādītāji ir nedaudz zemāki salīdzinājumā ar PLHIV, kurām šāda infekcija nav konstatēta (piemēram, 5 gadu izdzīvotības daļa attiecīgi ir 86,6% (85,2-88,0) un 87,0% (84,3-89,7)), kopumā izdzīvotības līknes nav vērtējamā kā būtiski atšķirīgas ($p=0,13$).

Draudu attiecības asociētie faktori vienfaktora un daudzfaktoru analīzē

Pētītais faktors	HR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sHR ^{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	1,21	1,02-1,43	0,03	1,04	0,87-1,24	0,67
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,06	1,05-1,07	<0,001	1,06	1,05-1,06	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,73	0,57-0,95	0,02	0,84	0,64-1,09	0,18
krievu vs. latviešu	0,86	0,72-1,01	0,07	0,94	0,79-1,12	0,50
nezināma vs. latviešu	0,48	0,36-0,63	<0,001	0,93	0,69-1,26	0,65
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	1,10	0,93-1,29	0,29	0,96	0,80-1,14	0,60
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,13	0,96-1,32	0,14	0,96	0,81-1,15	0,67
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	1,64	1,09-2,46	0,02	2,07	1,29-3,33	0,003
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	1,50	0,97-2,31	0,07	1,30	0,82-2,07	0,27
nezināms vs. homoseksuāls	1,28	0,80-2,06	0,30	2,37	1,40-4,03	0,001
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	0,50	0,36-0,70	<0,001	0,69	0,48-0,99	0,04
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	0,50	0,38-0,66	<0,001	0,77	0,49-0,89	0,09
Diagnozes savlaicīgums vēlu vs. nav/nav zināms	5,11	4,28-6,10	<0,001	3,81	3,14-4,88	<0,001
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	2,63	2,06-3,36	<0,001	2,02	1,56-2,63	<0,001
4-5 vs. <4	1,34	1,04-1,72	0,03	1,30	1,00-1,68	0,049
nezināma vs. <4	0,93	0,74-1,17	0,55	1,94	1,52-2,47	<0,001
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,67	0,50-0,91	0,009	-	-	-
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	0,93	0,78-1,11	0,43	-	-	-
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,21	0,16-0,27	<0,001	-	-	-
cits vs. ar pārtraukumu	0,26	0,16-0,43	<0,001	-	-	-
HCV koinfekcija ir vs. nav	1,21	0,99-1,49	0,07	1,29	0,99-1,68	0,06
nav zināms vs. nav	0,33	0,25-0,44	<0,001	1,01	0,60-1,68	0,98

^a HR - draudu attiecība (*hazard ratio*); ^b p - būtiskuma līmenis; ^c samērrots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

Tā kā mainīgais „aprūpes un terapijas pieredze” neatbilda Koksas proporcionālo draudu modeļa nosacījumam par draudu proporcionalitāti laikā, daudzfaktoru analīzes modelī tas netika ievietots, bet tika veikta modeļa stratificēšana pēc minētās pazīmes. Kopumā var secināt, ka pēc neatkarīgo pazīmju savstarpējas samērošanas, lielākā daļa vienfaktora analīzē atrasto sakarību statistisko ticamību nezaudēja (skat. 3.4.4.1. tabulu). Proti, kopumā var secināt, ka dzimums, tautība, dzīvesvieta, inkarcerācijas pieredze un HCV koinfekcija nav statistiski nozīmīgi *exitus letalis* risku ietekmējoši faktori PLHIV populācijā. Savukārt var secināt, ka, neatkarīgi no citiem pētītajiem faktoriem, *exitus letalis* iestāšanās risks pieaug 1,06 reizes, palielinoties personu vecumam diagnozes brīdī par vienu gadu (95% TI 1,05-1,06). Narkotiku injicētajiem, salīdzinājumā ar personām, kuras infekciju ieguvušas homoseksuālos dzimumkontakto, ir aptuveni divas reizes augstāks nāves risks (HR=2,07; 1,29-3,33), savukārt nav riska atšķirības starp abām seksuālās transmisijas strātām (p=0,27). Augstāks risks attiecībā uz letālu iznākumu ir personām, kurām infekcija diagnosticēta laikā no 2008.-2010.gadam (salīdzinājumā ar minēto laika periodu laikā no 1987.-1999.gadam diagnosticētām PLHIV *exitus letalis* draudi ir teju uz pusi zemāki (HR=0,69; 0,48-0,99); arī personām ar laikā no 2000.-2007.gadam diagnosticētu HIV infekciju ir zemāks nāves risks (HR=0,77), taču pēc samērošanas tam zuda statistiskā ticamība - p=0,09). Nāves risku sevišķi (aptuveni 4 reizes) paaugstina vēlā HIV diagnosticēšana (p<0,001). Arī augsta vīrusa slodzei ir pozitīva sakarība ar paaugstinātu nāves risku (personām ar rādītāju virs 100 000 HIV RNS kopijām / ml risks paaugstinās divas reizes (p<0,001) un personām ar rādītāju starp 10 000 un 100 000 kopijām par aptuveni 30% p=0,049) salīdzinājumā ar PLHIV, kurām vīrusa RNS kopiju skaits bija zemāks par 10 000 / ml).

3.5. Ar HIV infekciju saistītie potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā

3.5.1. Potenciāli zaudēto mūža gadu (PZMG) rādītājs, tā tendences laikā

No 738 nāves gadījumiem pieci tika izslēgti no PZMG aprēķiniem saistībā ar to, ka vienai personai nebija zināms dzimšanas gads, līdz ar to nebija iespējams aprēķināt tās vecumu nāves brīdī. Savukārt četras personas tika izslēgtas saskaņā ar PZMG aprēķinu metodiku, jo tās bija mirušas pēc 65 gadu vecuma. Proti, kā redzams arī iepriekšējās darba nodaļās, mirušie HIV inficētie ir salīdzinoši gados jaunas personas, 99,5% (n=733/737; 95% TI 98,6-99,8) no mirušajiem nebija sasnieguši 65 gadu

vecumu. Mediānais vecums nāves brīdī bija 35,4 gadi (vidējais vecums 36,4 gadi, standartnovirze 10,2, vecuma amplitūda 0,3-70,0 gadi).

Kopumā pētāmajā laika periodā saistībā ar HIV/AIDS zaudēti 21 097,3 potenciālie mūža gadi, kas veido 50,4 zaudētus gadus uz 100 000 vispārējās populācijas iedzīvotājiem vai 679,9 gadus uz 1000 persongadiem PLHIV populācijā (skat. 3.5.1.1.tabulu). Pārfrāzējot pēdējo relatīvo rādītāju, var sacīt arī, ka Latvijā pētāmajā laika periodā katrs inficētais, dzīvojot ar HIV vienu gadu, zaudē 0,7 potenciālus mūža gadus.

Aprēķinot vidējo PZMG skaitu noskaidrots, ka viena mirusī HIV inficētā persona pārāgras nāves dēļ zaudējusi vidēji 28,8 (SD 9,9) mūža gadus.

**Ar HIV saistīto potenciāli zaudēto mūža gadu skaits un tā relatīvie rādītāji Latvijā
laikā no 1991.-2010.gadam**

Gads, kurā persona mirusi	Nāves gadījumu skaits (a)	Kopējais riska personlaiks (pg) (b)	Kopējais PZMG skaits (c)	PZMG skaits (uz 100 000 iedz.) (d)	PZMG skaits (uz 1000 pg) (e)	vPZMG (SD) (f)
1987.-1990.	0	11,7	0	0	0	0
1991.	1	9,3	33,0	1,4	3 549,2	33,0
1992.	0	10,0	0	0	0	0
1993.	0	14,7	0	0	0	0
1994.	2	17,1	58,0	2,7	3 388,4	29,0 (12,7)
1995.	1	32,6	41,0	1,9	1 258,8	41,0
1996.	0	48,3	0	0	0	0
1997.	0	66,4	0	0	0	0
1998.	4	141,7	106,2	5,2	749,1	26,6 (9,0)
1999.	7	350,1	215,6	10,6	615,8	30,8 (7,8)
2000.	12	659,3	408,0	20,2	618,9	34,0 (6,8)
2001.	17	1 328,2	548,1	27,5	412,7	32,2 (10,2)
2002.	35	1 992,9	1 185,7	60,1	594,9	33,9 (10,0)
2003.	29	2 413,4	865,9	44,3	358,8	29,9 (10,3)
2004.	49	2 734,5	1 558,9	80,6	570,1	31,8 (8,7)
2005.	70	2 974,8	2 021,7	105,5	679,6	28,9 (9,4)
2006.	69	3 196,0	1 954,5	102,9	611,6	28,3 (10,5)
2007.	100	3 440,2	2 987,6	158,4	868,5	29,9 (7,7)
2008.	109	3 685,6	3 163,5	168,7	858,3	29,0 (10,4)
2009.	129	3 874,7	3 414,4	183,2	881,2	26,5 (10,7)
2010.	99	4 031,1	2 535,2	137,0	628,9	25,6 (9,8)
Kopā	733	31 032,4	21 097,3	50,4	679,9	28,8 (9,9)

a - Nāves gadījumu skaits līdz 65 gadu vecumam HIV inficēto personu populācijā

b - Kopējais riska personlaiks HIV inficēto personu kohortā līdz 65 gadu vecumam

c - Kopējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits HIV inficēto personu populācijā

d - Potenciāli zaudēto mūža gadu skaits saistībā ar HIV infekciju, izteikts uz 100 000 Latvijas iedzīvotāju vecumā līdz 65 gadiem

e - Potenciāli zaudēto mūža gadu skaits, izteikts uz 1000 persongadiem HIV inficēto populācijā līdz 65 gadu vecumam

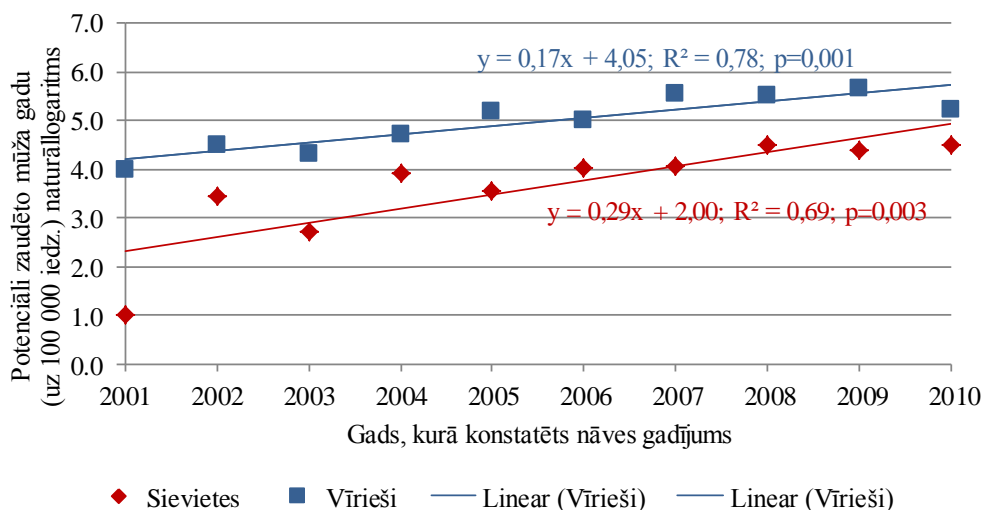
f - Vidējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits uz vienu mirušo, iekavās norādīta standartnovirze

Jāatzīmē, ka, līdzīgi kā iepriekš aprakstītajās nodaļās par mirstības rādītājiem, PZMG rādītājam uz 100 000 vispārējās populācijas iedzīvotājiem kopš 2001.gada ir statistiski nozīmīga tendence ik gadus pieaugt aptuveni 1,2 reizes ($e^{0,19}$) vai par 20,3% ($R^2=0,81$; $p<0,001$). Šis rādītājs visaugstākais bija 2009.gadā - 183,2/100 000

iedzīvotājiem. Rādītājam izteiktam uz 1000 PLHIV persongadiem pēdējo desmit gadu laikā arī ir tendence pieaugt - 1,08 reizes ($e^{0,075}$) vai par 7,8% ik gadus ($R^2=0,51$; $p=0,02$). Arī šis relatīvais rādītājs kopš 2001.gada augstāko punktu sasniedza 2009.gadā - 881,2/1000 pg.

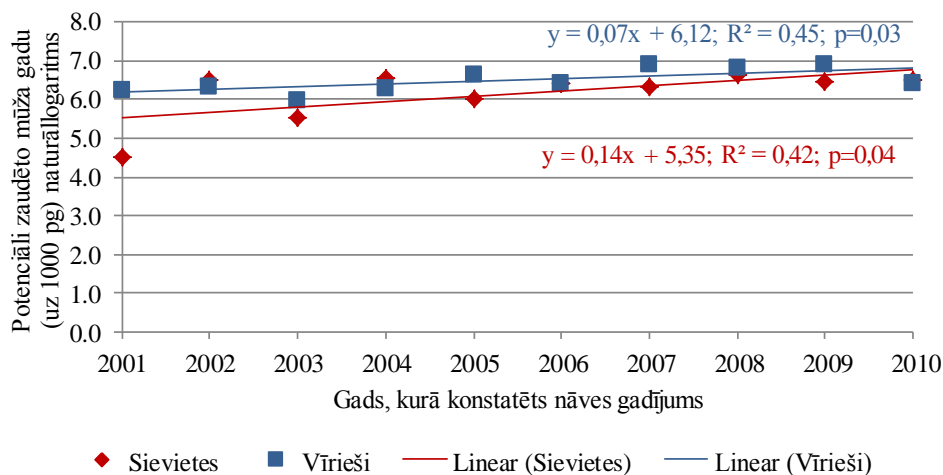
Vidējais PZMG skaits visaugstākais bija 2002.gadā - 33,9 (SD 10,0). Un šim rādītājam kopš 2001.gada ir statistiski nozīmīga tendence samazināties aptuveni 1,03 reizes ($e^{-0,025}$) vai par 2,47% ik gadus ($R^2=0,77$; $p=0,001$).

Aplūkojot PZMG sadalījumu dzimuma grupās, secināms, ka vīrieši vispārējās populācijas līmenī kopumā zaudējuši ievērojami vairāk potenciālo dzīves gadu, salīdzinājumā ar sievietēm - attiecīgi 15 967,9 gadi (80,7/100 000 iedz.) vīriešiem un 5 129,5 (24,6/100 000 iedz.) sievietēm (skat. 14.pielikumu). Turklāt, kā redzams 3.5.1.1.attēlā, šis slimības slogs populācijas līmenī ik gadus turpina pieaugt - vīriešiem aptuveni 1,2 reizes ($e^{0,17}$) vai par 18,5% gadā ($p=0,001$), sievietēm 1,3 reizes ($e^{0,29}$) vai par 33,6% gadā ($p=0,003$).



3.5.1.1. att. Dzimuma stratificētā potenciāli zaudēto mūža gadu rādītāja (uz 100 000 Latvijas iedzīvotājiem) tendences laikā no 2001.-2010.gadam

Arī HIV inficēto populācijas līmenī novērojama līdzīga sakarība - vīrieši zaudējuši vairāk dzīves gadu (715,0/1000 pg) nekā sievietes (589,7/1000 pg) (skat. 14.pielikumu). Arī PLHIV populācijas līmenī šis slimības sloga līmenis ik gadus pieaug (skat. 3.5.1.2.attēlu) - vīriešiem aptuveni 1,1 reizes ($e^{0,07}$) vai par 7,3% gadā ($p=0,03$), sievietēm 1,2 reizes ($e^{0,14}$) vai par 15,0% gadā ($p=0,04$).



3.5.1.2. att. Dzimuma stratificētā potenciāli zaudēto mūža gadu rādītāja (uz 1000 riska persongadiem HIV inficēto populācijā) tendences laikā no 2001.-2010.gadam

Vidējam potenciāli zaudēto mūža gadu skaitam ir statistiski ticama tendence samazināties vīriešu vidū - par aptuveni 2,5% gadā ($p=0,002$), savukārt vPZMG skaits uz vienu mirušo sievieti kopš 2001.gada saglabājas vienmērīgs ($p=0,12$) (skat. 14.pielikumu).

3.5.2. Potenciāli zaudēto mūža gadu (PZMG) skaitu ietekmējošie faktori

Aplūkojot vPZMG skaita asociētos demogrāfiskos un sociālos faktoros HIV inficēto personu populācijā virs 14 gadu vecuma (ieskaitot) (skat. pamatojumu par personu vecuma ierobežojumu darba 2.nodaļā), secināms, ka sieviešu un vīriešu vecums nāves brīdī nav atšķirīgs ($p=0,72$) (skat. 3.5.2.1. tabulu). Lai gan Rīgā dzīvojošajiem, kā arī personām ar inkarcerācijas pieredzi ir tendence zaudēt vairāk potenciālo mūža gadu, šīs atšķirības nav vērtējamās kā statistiski ticamas (attiecīgi $p=0,2$ un $0,08$).

Taču ir novērojamas nozīmīgas potenciāli zaudēto mūža gadu atšķirības tautības strātās, proti, latviešu tautības pārstāvji zaudējuši mazāk mūža gadu nekā cittautieši ($p=0,006$). Tāpat novērota cieša negatīva korelācija starp vPZMG skaitu un personas vecumu infekcijas diagnosticēšanas brīdī, t.i., palielinoties vecumam, samazinās zaudēto dzīves gadu skaits ($p<0,001$).

Aplūkojot veselību ietekmējošos paradumus redzams, ka narkotiku injicēšana ir saistīta ar ievērojami augstāku zaudēto dzīves gadu skaitu, salīdzinot ar personām, kuras ieguvušas HIV infekciju nedrošu dzimumkontakta ceļā ($p<0,001$).

Ar HIV saistīto potenciāli zaudēto mūža gadu skaita salīdzinājums asociēto sociāli demogrāfisko un veselību ietekmējošo paradumu grupās^a

Faktors	Nāves gadījumu skaits	PZMG ^c skaits	vPZMG ^d	SD ^e	Būtiskuma līmenis (p)
Demogrāfiskie un sociālie faktori					
<i>Dzimums</i>					
Vīrietis	550	15 745,6	28,6	9,3	0,72
Sieviete	176	4 937,6	28,1	10,1	
<i>Vecums HIV diagnozes brīdī (pilni gadi)</i>					
14-64	726	$r^f = -0,94$			<0,001
<i>Tautība</i>					
Latviešu	211	5 731,8	27,2	9,6	Ref. ^g
Krievu	368	10 632,4	28,9	9,7	0,02
Cita	79	2 432,4	30,8	8,6	0,003
Nezināma	68	1 886,6	27,7	8,4	0,68
<i>Dzīvesvieta</i>					
Rīga	453	15 590,2	28,7	9,5	0,2
Ārpus Rīgas	183	5 093,0	27,8	9,3	
<i>Inkarcerācijas pieredze</i>					
Ir	219	6 478,9	29,6	8,4	0,08
Nav	507	14 204,3	28,0	9,9	
Veselību ietekmējošo paradumu faktori					
<i>HIV transmisijas ceļš</i>					
Heteroseksuāls dzimumkontakts	128	3 080,9	24,1	10,2	Ref. ^g
Homoseksuāls dzimumkontakts	25	649,6	26,0	9,5	0,5
Narkotiku injicēšana	520	15 745,3	30,3	8,4	<0,001
Nezināms	53	1 207,3	22,8	11,7	0,42

^a potenciāli zaudēto mūža gadu asociēto faktoru analīzē iekļautas HIV inficētās personas, kuras vecākas par 14 gadiem (skat. pamatojumu nodaļā Materiāls un metodes)

^c PZMG - potenciāli zaudētie mūža gadi

^d vPZMG - vidējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits uz vienu mirušo

^e SD - standartnovirze

^f r - Spīrmena korelācijas koeficients

^g Ref. - references kategorija

Attiecībā uz veselības stāvokļa un aprūpes faktoriem novērojams, ka nav nozīmīgas sakarības starp HIV vīrusu slodzi infekcijas diagnosticēšanas brīdī un pārgru nāvi ($p=0,09$) (skat. 3.5.2.2. tabulu). Savukārt ir novērojama vāja, tomēr statistiski ticama negatīva korelācija starp vPZMG un HIV diagnozes gadu ($p=0,006$). Tāpat novērojams, ka agrīnākā vecumā mirst personas ar HCV koinfekciju ($p<0,001$).

Netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības saistībā ar vPZMG skaitu personām, kuras saņēmušas ART ar pārtraukumiem, un tām PLHIV, kurām terapija bijusi bez pārtraukumiem ($p=0,7$) vai kuras neatrodas LIC uzraudzībā ($p=0,8$). Taču ir novērojams, ka personas, kuras nav saņēmušas ART, mirušas agrākā vecumā ($p<0,001$).

3.5.2.2. tabulā redzams, ka mazāk vPZMG zaudē personas, kurām HIV diagnosticēts vēlu ($p<0,001$).

3.5.2.2. tabula

Ar HIV saistīto potenciāli zaudēto mūža gadu skaita salīdzinājums asociēto veselības stāvokli un aprūpi raksturojošo faktoru grupās^a

Faktors	Nāves gadījumu skaits	PZMG ^c skaits	vPZMG ^d	SD ^e	Būtiskuma līmenis (p)
HIV diagnozes gads					
1988.-2010.	726		$r^f = -0,1$		0,006
HIV diagnosticēšanas savlaicīgums					
Vēls	443	3 983,1	24,9	10,5	<0,001
Nav vēls vai nav zināms	4 382	16 691,9	29,3	9,3	
Vīrusu slodze HIV diagnosticēšanas brīdī (\log_{10} RNS kopijas/ml)					
<4	98	2 855,5	29,1	9,3	Ref. ^g
4-5	152	4 566,0	30,0	9,3	0,4
≥ 5	181	5 028,8	27,8	9,9	0,3
Nezināma	295	8 232,9	27,9	9,3	0,28
Aprūpes un terapijas pieredze					
Saņēmis ART, ar pārtraukumiem	174	4 575,3	26,3	9,3	Ref. ^g
Saņēmis ART, bez pārtraukumiem	57	1 485,3	26,1	8,5	0,7
Saņēmis aprūpi	402	12 135,2	30,2	9,1	<0,001
Nav saņēmis aprūpi	76	1 944,2	25,6	10,4	0,8
Cits	17	543,2	32,0	8,9	0,015
Vīrushepatīta C koinfekcija					
Nav	106	2 601,9	24,5	11,2	Ref. ^g
Ir	524	15 571,5	29,7	8,6	<0,001
Nav zināms	96	2 509,8	26,1	10,4	0,24

^a potenciāli zaudēto mūža gadu asociēto faktoru analīzē iekļautas HIV inficētās personas, kuras vecākas par 14 gadiem (skat. pamatojumu nodaļā Materiāls un metodes)

^c PZMG - potenciāli zaudētie mūža gadi

^d vPZMG - vidējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits uz vienu mirušo

^e SD - standartnovirze

^f r - Spīrmena korelācijas koeficients

^g Ref. - references kategorija

Kā minēts iepriekš, vecumam HIV diagnozes brīdī ir ļoti cieša korelācija ar atkarīgo pazīmi (vPZMG). Veicot vienfaktora lineāro regresiju tika iegūts determinācijas koeficients 0,896, t.i., var sacīt, ka vecums diagnozes brīdī izskaidro teju 90% vPZMG rādītāja variācijas. Kolinearitāte starp pētītajām neatkarīgajām pazīmēm netika atrasta, tāpēc tās brīvi varēja tikt ievietotas modelī.

Tā kā vecums ir izteikti determinējošs faktors, iekļaujot to regresijas modelī, vairākām saistībām zuda statistiskā ticamība vai tika izmainīts asociācijas virziens (no gadu skaitu palielinoša efekta uz samazinošu). Proti, nozīmīga saistība tika atrasta starp HIV diagnozes gadu un zaudēto mūža gadu skaitu – diagnosticēšanas gadam kļūstot arvien nesenākam (t.i., par references kategoriju izvēloties laika periodu no 2008.-2010.gadam) personas, kurām infekcija atklāta laikā no 1987.-1999.gadam, zaudē apmēram 3 dzīves gadus mazāk, un personas ar apstiprinātu HIV diagnozi laikā no 2000.-2007.gadam - 1,5 gadus mazāk. Tātad kopumā var sacīt, ka personas, kurām infekcija identificēta pēdējo trīs gadu laikā, mirst agrīnākā vecumā ($p < 0,001$). Jāatzīmē, ka pirms samērošanas (skat. 3.5.2.3. tabulu) šī sakarība bija pretēja un tā mainīja virzienu, kā minēts iepriekš, tieši pēc samērošanas ar vecumu. Tā kā starp HIV diagnozes gadu un personas vecumu diagnozes brīdī netika konstatēta mijiedarbība, var secināt, ka vecums šajā gadījumā ir jaucējfaktors.

Līdzīgs secinājums izdarāms par HIV diagnozes savlaicīgumu. Pēc samērošanas ar vecumu, sakarība mainīja virzienu un var apgalvot, ka vēlu diagnosticētas PLHIV zaudē vairāk nekā divus dzīves gadus vairāk ($p < 0,001$), salīdzinot ar savlaicīgi diagnosticētiem inficēšanās gadījumiem un personām, kuru diagnozes savlaicīgums nav zināms.

Pēc samērošanas (skat. 3.5.2.3. tabulu) statistiskā ticamība saglabājās vPZMG rādītāja saistībai ar PLHIV tautību, proti, cittautieši zaudē 0,74 potenciālos mūža gadus vairāk, salīdzinājumā ar latviešu tautības pārstāvjiem ($p = 0,03$).

Tāpat statistiskā ticamība saglabājās tendencei personām bez ART pieredzes zaudēt vairāk dzīves gadu salīdzinājumā ar PLHIV, kuras terapiju saņēmušas ar pārtraukumiem. Arī pēc samērošanas ar vecumu secināms, ka arī personas, kuras neatrodas LIC uzraudzībā un personas, kuras saņēmušas ART (bez pārtraukuma tās gaitā) zaudē vairāk dzīves gadu ($p = 0,01$).

**Potenciāli zaudēto mūža gadu skaita asociētie faktori vienfaktora un daudzfaktoru
analīzē**

Pētītais faktors	Regresijas koeficients	Būtiskuma līmenis (p)	Regresijas koeficients^a	Būtiskuma līmenis (p)
Dzimums vīrietis vs. sieviete	0,57	0,49	0,13	0,57
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	-0,91	<0,001	-0,98	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	3,62	0,004	0,74	0,03
krievu vs. latviešu	1,73	0,03	0,28	0,20
nezināma vs. latviešu	0,58	0,66	1,14	0,003
Dzīvesvieta Rīga vs. ārpus Rīgas	0,88	0,28	0,11	0,63
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,57	0,04	-0,57	0,01
Transmisijas ceļš INL vs. heteroseksuāls	6,21	<0,001	-0,07	0,80
homoseksuāls vs. heteroseksuāls	1,92	0,33	0,34	0,56
nezināms vs. heteroseksuāls	-1,29	0,30	0,27	0,53
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	4,04	0,004	-3,12	<0,001
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	5,66	<0,001	-1,50	<0,001
Diagnozes savlaicīgums nav/nav zināms vs. vēls	3,70	<0,001	-2,27	<0,001
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	-1,35	0,25	0,23	0,48
4-5 vs. <4	0,90	0,46	-0,44	0,20
nezināma vs. <4	-1,23	0,27	-0,29	0,35
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	-0,71	0,87	0,98	0,01
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	3,89	<0,001	1,87	<0,001
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	-0,71	0,58	1,72	0,01
cits vs. ar pārtraukumu	5,66	0,02	-0,67	0,33
HCV koinfekcija ir vs. nav	5,17	<0,001	-0,43	0,19
nav zināms vs. nav	1,60	0,22	1,77	0,01

^a samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

Interesanta ir pēc samērošanas iegūtā sakarība saistībā ar atrašanos ieslodzījumā - personas ar šādu pieredzi zaudē 0,57 potenciālos mūža gadus mazāk nekā personas, kuras ieslodzījumā nav atradušās ($p=0,01$). Aplūkojot šī faktora saistību ar citām pētītajām pazīmēm, tika konstatēta mijiedarbība ar personas dzimumu (skat. 3.5.2.4. tabulu).

3.5.2.4. tabula

Statistiskā mijiedarbība starp dzimumu un atrašanos ieslodzījumā attiecībā uz vidējo potenciāli zaudēto mūža gadu skaitu

Pētītais faktors	Regresijas koeficients	Būtiskuma līmenis (p)	Regresijas koeficients ^a	Būtiskuma līmenis (p)
Regresijas brīvais loceklis (β_0)	28,5	<0,001	58,6	<0,001
Dzimums (β_1)	-0,73	0,42	0,14	0,64
Inkarcerācijas pieredze (β_2)	-3,77	0,08	-1,79	0,009
Dzimums * inkarcerācijas pieredze (β_3)	6,10	0,008	0,60	0,42

^a samērots pēc vecuma HIV diagnozes brīdī

Mijiedarbības skaidrojums grafiski atspoguļots 3.5.2.1. attēlā. Ņemot vērā izmantotos dihotomās kodēšanas principus (sieviete - 0, vīrietis - 1, nav bijis ieslodzījumā - 0, ir bijis - 1), 3.5.2.4. tabulā redzamā regresijas vienādojuma ($vPZMG = \beta_0 + \beta_1 \text{ Dzimums} + \beta_2 \text{ Ieslodzījums} + \beta_3 (\text{Dzimums} \times \text{Ieslodzījums})$) locekļi interpretējami šādi³⁶⁷:

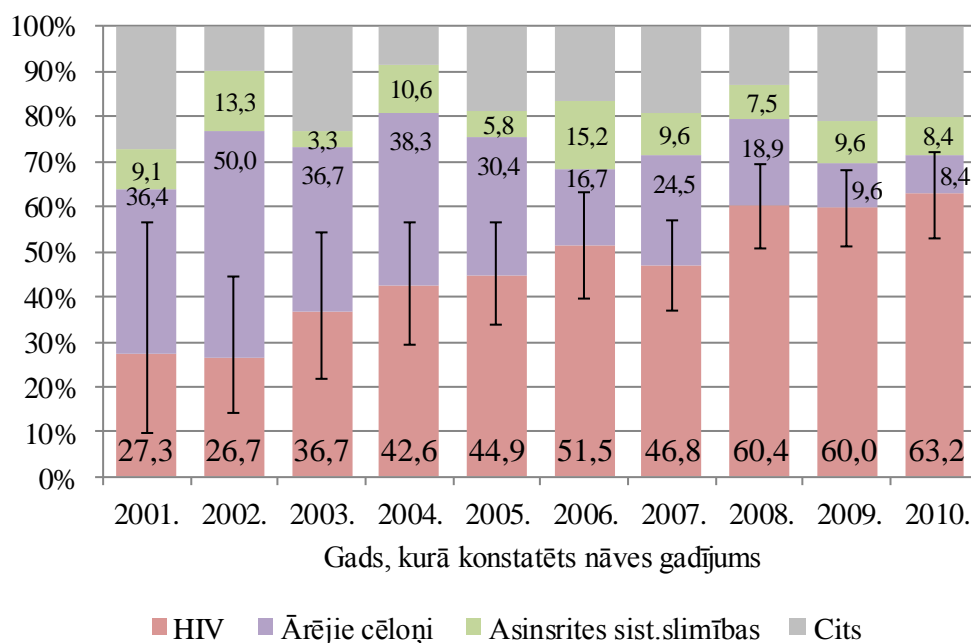
- regresijas brīvais loceklis atspoguļo vPZMG rādītāju sievietēm bez ieslodzījuma pieredzes (28,5 gadi);
- β_1 (t.i. -0,73) atspoguļo dzimuma atšķirību ieslodzījuma bāzes kategorijai (0) - skat. 3.5.2.1. attēlā nogriezni „a”; tāvad vīrieši, kuri nav bijuši ieslodzījumā zaudē 0,73 dzīves gadus mazāk nekā sievietes bez inkarcerācijas pieredzes;
- β_2 (t.i.-3,77) atspoguļo inkarcerācijas pieredzes efektu attiecībā uz dzimuma bāzes kategoriju (sieviete); tāvad sievietes ar ieslodzījuma pieredzi zaudē teju 4 dzīves gadus mazāk nekā sievietes, kuras ieslodzījumā nav atradušās;
- β_3 (6,10) atspoguļo dzimumu atšķirības starp ieslodzījuma pieredzes kategorijām, proti, nogriežņu „a” un „b” summu attēlā 3.5.2.1.; aplūkojot nogriezni „b” secināms, ka sievietes ar inkarcerācijas pieredzi zaudē 5,37 mūža gadus mazāk kā vīrieši, kuri atradušies ieslodzījumā.

**Nāves gadījumu skaits HIV inficēto personu populācijā un mirstības proporciju
rādītājs saistībā ar konkrēto nāves cēloni laikā no 1991.-2010.gadam**

N.p. k.	Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakcijas kods	Nāves gadījumu skaits	Mirstības proporciju rādītājs (%)	95% ticamības intervāls
1.	B20-B24 (HIV infekcija), t.sk.:	355	51,4	47,7-55,2
	<i>B20.0 (HIV infekcija ar mikobaktēriju infekciju)</i>	110*		
	<i>B23.2 (HIV infekcija ar citur neklasificētām asinsrades un imūnsistēmas anomālijām)</i>	64		
	<i>B24 (Neprecizēta HIV infekcija)</i>	34		
2.	V,W,X,Y (Ārējie nāves cēloņi), t.sk.:	150	21,7	18,8-25,0
	<i>X40-X49 (Nejauša saindēšanās un indīgu vielu iedarbe)</i>	50		
	<i>X60-X84 (Tīšs paškaitējums)</i>	29		
	<i>X85-Y09 (Uzbrukums)</i>	19		
3.	I00-I99 (Asinsrites sistēmas slimības), t.sk.:	65	9,4	7,5-11,8
	<i>I30-I52 (Citas sirds slimības)</i>	42		
	<i>I20-I25 (Sirds išēmiskās slimības)</i>	16		
	<i>I60-I69 (Cerebrovaskulārās slimības)</i>	6		
4.	K00-K93 (Gremošanas sistēmas slimības)	50	7,2	5,5-9,4
5.	C00-D48 (Audzēji)	18	2,6	1,7-4,1
6.	A00-B99 (Infekcijas un parazitārās slimības)	17	2,5	1,5-3,9
7.	F00-F99 (Psihiski un uzvedības traucējumi)	9	1,3	0,7-2,5
8.	G00-G99 (Nervu sistēmas slimības)	7	1,0	0,5-2,1
9.	J00-J99 (Elpošanas sistēmas slimības)	6	0,9	0,4-1,9
10.	R00-R99 (Citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade)	4	0,6	0,2-1,5
11.	L00-L99 (Ādas un zemādas audu slimības)	3	0,4	0,1-1,3
12.	Q00-Q99 (Iedzimtas kropļības, deformācijas un hromosomu anomālijas)	2	0,3	0,1-1,1
13.	D50-D89 (Asins un asinsrades orgānu slimības un noteikti imūnsistēmas traucējumi)	1	0,1	-
14.	M00-M99 (Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības)	1	0,1	-
15.	N00-N99 (Uroģenitālās sistēmas slimības)	1	0,1	-
16.	E00-E90 (Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības)	1	0,1	-
	Kopā	690	100	
	Nezināms nāves cēlonis	48		

* Ieskaitot 20 pārkodētos gadījumus, kad kā nāves cēlonis norādīta tuberkuloze (A15-A19)

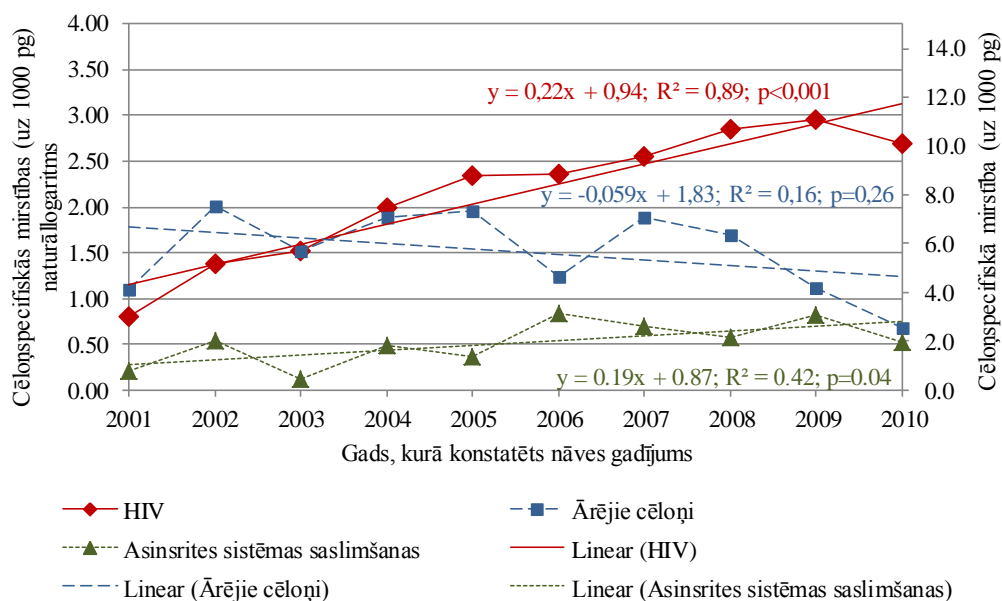
Jāatzīmē, ka mirstības proporciju rādītājs minētajam nāves cēlonim joprojām ik gadus paaugstinās. Ja 2001.gadā no visiem nāves gadījumiem HIV kā pamatcēlonis norādīts 27,3% gadījumu (95% TI 9,7-56,6), 2005.gadā rādītājs sasniedz jau 44,9% (95% TI 33,8-56,6) un 2010.gadā – 63,2% (95% TI 53,1-72,2) (skat. 3.6.1.1.attēlu). Detalizēta informācija par vadošajiem nāves cēloņiem un to tendencēm laikā atspoguļota 15. un 16. pielikumā.



3.6.1.1. att. Mirstības proporciju rādītājs trīs galveno nāves cēloņu grupās laikā no 2001.-2010.gadam

* Attēlā vadošajam nāves cēlonim (HIV) ar nogriežņiem atspoguļots 95% ticamības intervāls

Cēloņspecifiskā mirstība saistībā ar HIV kā nāves pamatcēloni turpina ik gadus pieaugt vidēji 1,25 ($e^{0,22}$) reizes vai par 24,6% (skat. 3.6.1.2.attēlu). Šī tendence laikā uzskatāma par statistiski nozīmīgu ($p < 0,001$).



3.6.1.2. att. Cēloņspecifiskās mirstības tendences laikā, 2001.-2010.gads

* Asinsrites saslimšanu cēloņspecifiskās mirstības tendences atspoguļotas bez logaritmiskās transformācijas, tā kā determinācijas koeficients bija augstāks netransformētajai tendencei

Otra biežāk sastopamā nāves pamatcēloņu grupa ir t.s. ārējie nāves cēloņi, kas veido aptuveni piekto daļu visu nāves gadījumu HIV inficēto personu populācijā (21,7%; 95% TI 18,8-25,0). Mirstības proporciju rādītājs visaugstākais bija 2002.gadā, kad ārējie cēloņi bija bijuši par pamatu teju pusei nāves gadījumu (50,0%, 95% TI 33,2-66,8). 2010.gadā šis rādītājs bija ievērojami mazāks - 8,4% (95% TI 4,3-15,7).

Starp ārējiem nāves cēloņiem dominē saindēšanās (X40-X49) (skat. 3.6.1.1.tabulu), precīzāk, X42 grupa - nejauša saindēšanās ar narkotiskiem un psihodisleptiskiem (halucinogēniem) preparātiem (kas, ņemot vērā, ka liela daļa mirušo PLHIV ir narkotiku injicētāji, varētu nozīmēt narkotisko vielu pārdozēšanu), un tīšs paškaitējums (X60-X84), visbiežāk X70 - tīšs paškaitējums pakaroties, nožņaudzoties, smacējoties.

Pētītajā laika periodā cēloņspecifiskā mirstība HIV inficēto populācijā bija 4,8 / 1000 pg (95% TI 4,1-5,6). Kā redzams 3.6.1.2.attēlā, mirstības tendences saistībā ar ārējiem nāves cēloņiem nevar tikt uzskatītas par statistiski ticamām (p=0,26).

Trešā biežākā nāves cēloņu grupa HIV inficētām personām Latvijā ir asinsrites sistēmas slimības (I00-I99) (9,4%; 95% TI 7,5-11,8). Galvenokārt minēts, ka persona mirusi no „citas sirds slimības” (I30-I52), konkrēti, I42.9 – neprecizēta kardiomiopātija. Otrs biežākais nāves cēlonis šajā grupā ir sirds išēmiskās slimības (I20-I25), konkrētāk,

I25.1 – aterosklerotiska kardiopātija. Mirstības proporciju rādītājs visaugstākais pēdējo 10 gadu laikā bija 2006.gadā – 15,2% visu nāves gadījumu (95% TI 8,4-25,7). 2010.gadā rādītājs bija 8,4% (95% TI 4,3-15,7) (skat. 15.pielikumu). Tomēr nevar uzskatīt, ka rādītājam būtu nozīmīgas tendences laikā.

Mirstība no asinsrites sistēmas saslimšanām HIV inficēto populācijā pētītajā laika periodā veido 2,1 gadījumu 1000 pg (95% TI 1,6-2,7), un, lai gan rādītājs ir samērā zems, tam ir tendence nedaudz pieaugt laikā, proti, par 0,19 gadījumiem / 1000 pg ($p=0,04$) (skat. 3.6.1.2.attēlu).

3.6.2. Nāves cēloņi personu, kuras dzīvo ar HIV infekciju, populācijā saistībā ar pārāgru nāvi

Analizējot nāves gadījumus PLHIV vidū saistībā ar potenciāli zaudēto mūža gadu proporciju rādītāju, izdarāms līdzīgs secinājums kā mirstības proporciju rādītāja gadījumā, proti, trīs vadošie nāves cēloņi, kuru dēļ PLHIV populācijā tiek zaudēts visvairāk mūža gadu, saglabājas iepriekšējie - HIV (veido 50,6% visu PZMG), ārējie nāves cēloņi (24,4%) un asinsrites sistēmas saslimšanas (8,3%). Tomēr, kā redzams 3.6.2.1.tabulā, personām no ārējiem nāves cēloņiem ir tendence būt jaunākiem nāves brīdī (vidēji zaudējot 32,2 mūža gadus) salīdzinājumā ar PLHIV, kuras mirušas ar HIV saistītu cēloņu dēļ (vidēji zaudēti 28,4 gadi). Šī atšķirība vērtējama kā statistiski nozīmīga ($p<0,001$). Tas nozīmē, ka kopējo PZMG skaitu vairāk ietekmē ievērojamās nāves gadījumu skaita atšķirības minētajās nāves cēloņu grupās, nevis indivīdu vecums nāves brīdī.

**Nāves cēloņu sakārtojums dilstošā secībā pēc kopējā un vidējā potenciāli
zaudēto mūža gadu skaita**

Rangs	Pēc kopējā PZMG ^a skaita	PZMG ^a skaits / % ^b	Pēc vidējā PZMG ^a skaita	vPZMG ^c skaits (SD ^d)
1.	B20-B24 (HIV infekcija)	9 984,2 / 50,6	Q00-Q99 (Iedzimtas kromosomu anomālijas)	64,6 (0,1)
2.	V,W,X,Y (Ārējie nāves cēloņi)	4 825,1 / 24,4	E00-E90 (Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības)	40,9 (-)
3.	I00-I99 (Asinsrites sistēmas slimības)	1 637,4 / 8,3	F00-F99 (Psihiski un uzvedības traucējumi)	34,1 (6,7)
4.	K00-K93 (Gremošanas sistēmas slimības)	1 267,4 / 6,4	D50-D89 (Asins un asinsrades orgānu slimības un noteikti imūnsistēmas traucējumi)	33,4 (-)
5.	A00-B99 (Infekcijas un parazitārās slimības)	522,4 / 2,6	G00-G99 (Nervu sistēmas slimības)	32,3 (16,8)
6.	C00-D48 (Audzēji)	415,8 / 2,1	V,W,X,Y (Ārējie nāves cēloņi)	32,2 (8,9)
7.	F00-F99 (Psihiski un uzvedības traucējumi)	306,5 / 1,6	A00-B99 (Infekcijas un parazitārās slimības)	30,7 (10,2)
8.	G00-G99 (Nervu sistēmas slimības)	225,9 / 1,1	R00-R99 (Citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade)	29,2 (11,5)
9.	J00-J99 (Elpošanas sistēmas slimības)	137,0 / 0,7	B20-B24 (HIV infekcija)	28,4 (9,2)
10.	Q00-Q99 (Iedzimtas kromosomu anomālijas)	129,2 / 0,7	N00-N99 (Uroģenitālās sistēmas slimības)	27,4 (-)
11.	R00-R99 (Citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade)	116,9 / 0,6	K00-K93 (Gremošanas sistēmas slimības)	25,3 (9,6)
12.	L00-L99 (Ādas un zemādas audu slimības)	60,2 / 0,3	I00-I99 (Asinsrites sistēmas slimības)	25,2 (10,7)
13.	E00-E90 (Endokrīnās, uztures un vielmaiņas slimības)	40,9 / 0,2	C00-D48 (Audzēji)	24,5 (10,1)
14.	D50-D89 (Asins un asinsrades orgānu slimības un noteikti imūnsistēmas traucējumi)	33,4 / 0,2	J00-J99 (Elpošanas sistēmas slimības)	22,8 (16,7)
15.	N00-N99 (Uroģenitālās sistēmas slimības)	27,4 / 0,1	L00-L99 (Ādas un zemādas audu slimības)	20,1 (10,6)
16.	M00-M99 (Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības)	12,5 / 0,06	M00-M99 (Skeleta, muskuļu un saistaudu slimības)	12,5 (-)
	Kopā	19 742,2 / 100		-
	Nezināms nāves cēlonis	1 355,2		-

^a PZMG - potenciāli zaudēto mūža gadu skaits

^b potenciāli zaudēto mūža gadu proporciju rādītājs (īpatvars no kopējā zaudēto gadu skaita)

^c vPZMG - vidējais potenciāli zaudēto mūža gadu skaits uz vienu mirušo

^d SD - standartnovirze

3.6.3. Cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori

Šajā darba nodaļā aprakstīti asociāciju meklējumi trim PLHIV populācijā biežāk sastopamajiem nāves cēloņiem - ar HIV infekciju tieši saistītajiem cēloņiem, ārējiem cēloņiem un asinsrites sistēmas saslimšanām.

3.6.3.1. HIV cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori

3.6.3.1.1. tabulā atspoguļoti HIV cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori pirms un pēc samērošanas. Personas dzimums, tautība, dzīvesvieta un inkarcerācijas pieredze netika identificēti kā statistiski nozīmīgi HIV cēloņspecifisko mirstību paaugstinoši faktori. Viens no nozīmīgiem cēloņspecifisko mirstību paaugstinošiem faktoriem ir personas vecums infekcijas diagnosticēšanas brīdī. Pēc samērošanas ar pārējām pētītajām pazīmēm secināms, ka, palielinoties vecumam par vienu gadu, HIV cēloņspecifiskā mirstība pieaug par 4% (MRR=1,04; 95% TI 1,03-1,05).

Arī transmisijas ceļam atrasta pozitīva asociācija ar paaugstinātu mirstību no ar HIV saistītiem nāves cēloņiem. 3.6.3.1.1. tabulā redzams, ka mirstība ir paaugstināta gan injicējamo narkotiku lietotājiem, gan heteroseksuālu dzimumkontakta ceļā inficētām personām (salīdzinājumā ar homoseksuālās transmisijas ceļu), tomēr pēc samērošanas statistiski ticami augstāka mirstība ir tikai injicējamo narkotiku lietotājiem (MRR=2,28; 1,16-4,49). Vadošais jaucefaktors transmisijas ceļa un HIV specifiskās mirstības asociācijā izrādījās vecums (tā ietekmē heteroseksuālās transmisijas ietekme uz iznākumu mazinājās, bet MRR rādītājs injicējamo narkotiku lietotāju strātā pieauga).

Kā minēts darba rezultātu 3.6.1. nodaļā - HIV kā specifiska nāves cēloņa nozīmīgumam ir tendence pieaugt laikā. To apliecina arī daudzfaktoru analīze, proti, PLHIV, kurām infekcija diagnosticēta pēdējo trīs gadu laikā (t.i., no 2008.-2010.gadam) iespēja mirt no ar HIV saistīta nāves cēloņa ir augstāka nekā personām, kurām HIV diagnoze apstiprināta pirms 1999.gada vai laikā no 2000.-2007.gadam - abiem pēdējiem laika periodiem mirstības attiecība (salīdzinājumā ar periodu no 2008.-2010.gadam) pēc samērošanas ar pārējiem faktoriem bija attiecīgi 0,37 (0,23-0,59) un 0,47 (0,33-0,66).

Vēlu diagnosticēta HIV infekcija arī tika apstiprināta kā viens no būtiskiem HIV specifisko mirstību paaugstinošiem faktoriem. Proti, samērojot pēc pārējām pētītajām pazīmēm, vēla HIV diagnosticēšana HIV specifiskās mirstības iespēju palielina piecas reizes (MRR=4,78; 3,54-6,45).

Augsta vīrusu slodze uzrāda līdzīgu sakarību - tā cēloņspecifisko mirstību paaugstina līdz pat vairāk kā trim reizēm. Proti, personām, kurām HIV vīrusa RNS

kopiju skaits ir virs 100 000 / ml un kurām šis rādītājs ir robežās no 10 000 - 100 000 / ml, ir attiecīgi 3,24 (2,12-4,93) un 1,57 (1,01-2,45) reizes augstāki HIV cēloņspecifiskās mirstības rādītāji nekā PLHIV ar vīrusu slodzi zem 10 000 RNS kopijām / ml.

Lai gan rezultāti liecina, ka PLHIV ar ART pieredzi, bet ar pārtraukumiem terapijas procesā, ir augstāks risks mirt no ar HIV saistīta nāves cēloņa (salīdzinājumā ar personām, kurām terapijā pārtraukumu nav bijis), šī atšķirība nav uzskatāma par statistiski nozīmīgu. Būtiski zemāks risks ir indivīdiem, kuri nesaņem specializēto HIV aprūpi ($p < 0,001$). Šīs sakarības skaidrojums atspoguļots darba Diskusijas sadaļā.

**HIV cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori vienfaktora un daudzfaktoru
analīzē**

Pētītais faktors	MRR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sMRR _{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	1,06	0,84-1,35	0,61	0,99	0,76-1,28	0,93
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,06	1,05-1,07	<0,001	1,04	1,03-1,05	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,84	0,59-1,18	0,31	1,01	0,71-1,44	0,96
krievu vs. latviešu	0,81	0,64-1,04	0,10	0,86	0,67-1,09	0,21
nezināma vs. latviešu	0,24	0,14-0,40	<0,001	0,60	0,34-1,04	0,07
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	1,09	0,85-1,39	0,51	0,85	0,66-1,09	0,20
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,08	0,85-1,36	0,53	1,14	0,87-1,48	0,35
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	1,63	0,91-2,92	0,10	2,28	1,16-4,49	0,02
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	1,91	1,04-3,51	0,04	1,63	0,84-3,15	0,15
nezināms vs. homoseksuāls	0,95	0,46-1,95	0,89	2,95	1,37-6,38	0,006
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	0,25	0,17-0,38	<0,001	0,37	0,23-0,59	<0,001
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	0,32	0,23-0,44	<0,001	0,47	0,33-0,66	<0,001
Diagnozes savlaicīgums vēls vs. nav/nav zināms	7,99	6,34-10,07	<0,001	4,78	3,54-6,45	<0,001
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	5,27	3,52-7,88	<0,001	3,24	2,12-4,93	<0,001
4-5 vs. <4	1,71	1,10-2,64	0,02	1,57	1,01-2,45	0,046
nezināma vs. <4	1,43	0,96-2,12	0,08	3,82	2,54-5,73	<0,001
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,84	0,58-1,20	0,33	0,89	0,61-1,30	0,55
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	0,70	0,55-0,90	0,005	1,28	0,97-1,70	0,09
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,08	0,05-0,13	<0,001	0,15	0,06-0,35	<0,001
cits vs. ar pārtraukumu	0,29	0,16-0,55	<0,001	0,74	0,38-1,42	0,36
HCV koinfekcija ir vs. nav	1,13	0,85-1,50	0,41	1,34	0,94-1,93	0,10
nav zināms vs. nav	0,17	0,11-0,27	<0,001	0,77	0,37-1,60	0,48

^a MRR - mirstības attiecība (*mortality rate ratio*)

^b p - būtiskuma līmenis

^c samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

3.6.3.2. Ārējo nāves cēloņu specifiskās mirstības asociētie faktori

Saistībā ar mirstību no ārējiem nāves cēloņiem secināms, ka tai nav būtisku asociāciju ar personas tautību, dzīvesvietu, kā arī ar diagnozes savlaicīgumu un vīrusu slodzi HIV infekcijas diagnosticēšanas brīdī.

Savukārt, ja attiecībā uz citiem nāves cēloņiem, kā arī izdzīvotību līdz AIDS stadijai un *exitus letalis*, personas dzimumam nebija būtiskas nozīmes, tad saistībā ar ārējiem nāves cēloņiem redzams (skat. 3.6.3.2.1.tabulu), ka vīriešiem, neatkarīgi no citiem pētītajiem faktoriem, mirstība ir nepilnas divas reizes augstāka nekā sievietēm (MRR=1,58; 95% TI 1,001-2,51). Arī personas vecumam ir saistība ar mirstību no ārējiem nāves cēloņiem - palielinoties vecumam par vienu gadu, mirstība pieaug par 4% (MRR=1,04; 1,02-1,06).

Lai gan pirms samērošanas atrašanās ieslodzījumā bija saistīta ar augstāku mirstību no ārējiem nāves cēloņiem, pēc samērošanas šī sakarība zuda (HIV transmisijas ceļam esot nozīmīgam jaucējfaktoram). Par laika periodu, kurā diagnosticēts HIV, izdarāms līdzīgs secinājums - pirms samērošanas agrākam laika periodam bija nozīmīga mirstību paaugstinoša loma (skat. 3.6.3.2.1.tabulu), taču pēc samērošanas sakarības statistiskā ticamība izzuda (arī šajā gadījumā inficēšanās ceļš ir būtisks jaucējfaktors). Arī HCV koinfekcijai kā mirstību paaugstinošam faktoram pirms samērošanas, šī ietekme kļuva statistiski nenožīmīga pēc samērošanas.

Būtisks neatkarīgs mirstību no ārējiem nāves cēloņiem paaugstinošs faktors ir transmisijas ceļš, proti, injicējamo narkotiku lietotājiem (salīdzinājumā ar personām, kuras inficējušās homoseksuālos dzimumkontaktošos) minēto nāves cēloņu specifiskā mirstība ir sešas reizes augstāka (MRR=5,96; 1,31-27,14). Arī heteroseksuālās transmisijas ceļā inficētām personām ārējo nāves cēloņu specifiskajai mirstībai ir tendence būt augstākai, taču šī sakarība nav vērtējama kā statistiski ticama ($p=0,32$).

Augstāka mirstība no ārējiem nāves cēloņiem ir arī personām, kuras saņem specializēto HIV aprūpi, taču kurām nav uzsākta ART (salīdzinājumā ar PLHIV, kuras ART saņēmušas ar pārtraukumiem - MRR=2,38; 1,43-3,96).

**Ārējo nāves cēloņu cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori vienfaktora un
daudzfaktoru analīzē**

Pētītais faktors	MRR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sMRR _{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	1,91	1,24-2,93	0,003	1,58	1,001-2,51	0,049
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,02	1,01-1,04	0,01	1,04	1,02-1,06	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,90	0,50-1,59	0,70	0,89	0,50-1,59	0,70
krievu vs. latviešu	0,98	0,66-1,46	0,93	0,98	0,66-1,46	0,93
nezināma vs. latviešu	0,80	0,47-1,38	0,43	1,36	0,73-2,53	0,33
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	0,89	0,60-1,31	0,55	0,86	0,57-1,28	0,45
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,56	1,12-2,18	0,009	0,88	0,62-1,26	0,48
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	5,23	1,29-21,15	0,02	5,96	1,31-27,14	0,02
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	2,01	0,45-8,90	0,36	2,21	0,47-10,33	0,32
nezināms vs. homoseksuāls	2,10	0,44-10,09	0,36	3,91	0,74-20,61	0,11
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	8,44	1,16-61,62	0,04	6,83	0,91-51,19	0,06
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	6,25	0,87-44,73	0,07	5,33	0,73-38,68	0,10
Diagnozes savlaicīgums vēls vs. nav/nav zināms	1,20	0,61-2,35	0,60	1,46	0,69-3,09	0,32
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	0,97	0,56-1,67	0,91	1,18	0,67-2,09	0,57
4-5 vs. <4	0,99	0,61-1,58	0,95	1,10	0,67-1,78	0,73
nezināma vs. <4	0,55	0,36-0,85	0,007	1,22	0,76-1,95	0,41
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,39	0,13-1,13	0,08	0,47	0,16-1,39	0,17
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	2,00	1,25-3,20	0,004	2,38	1,43-3,96	0,001
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,36	0,19-0,69	0,002	0,55	0,14-2,18	0,40
cits vs. ar pārtraukumu	0,38	0,11-1,27	0,12	1,06	0,33-3,36	0,93
HCV koinfekcija ir vs. nav	2,11	1,21-3,67	0,008	0,95	0,49-1,83	0,87
nav zināms vs. nav	0,49	0,24-0,98	0,04	0,61	0,16-2,32	0,47

^a MRR - mirstības attiecība (*mortality rate ratio*)

^b p - būtiskuma līmenis

^c samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

3.6.3.3. Asinsrites sistēmas slimību cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori

Kā redzams 3.6.3.3.1.tabulā, pirms samērošanas statistiski nozīmīga sakarība augstākai asinsrites sistēmas saslimšanu cēloņspecifiskajai mirstībai bija tikai trim pētītajiem faktoriem - lielākam vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī, vēlai HIV diagnosticēšanai un personām, kuras nesaņem specializēto HIV aprūpi. Taču pēc samērošanas statistiski nozīmīga asociācija ar minēto cēloņspecifisko mirstību saglabājās tikai vecumam, proti, pieaugot PLHIV vecumam par vienu gadu, iespēja mirt no asinsrites sistēmas saslimšanām pieaug par 10% (jeb 1,10 reizes; 95% TI 1,07-1,12).

Mirstībai no asinsrites sistēmas saslimšanām ir tendence būt augstākai arī krievu tautības pārstāvjiem, ārpus Rīgas dzīvojošajiem, injicējamo narkotiku lietotājiem, personām ar augstāku vīrusu slodzi un personām ar pārtraukumiem antiretrovirālās terapijas procesā. Taču ne pirms, ne pēc samērošanas šīs sakarības nav atzīstamas par statistiski nozīmīgām.

**Asinsrites sistēmas slimību cēloņspecifiskās mirstības asociētie faktori vienfaktora
un daudzfaktoru analizē**

Pētītais faktors	MRR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sMRR _{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	1,09	0,63-1,90	0,75	0,89	0,50-1,58	0,68
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,08	1,06-1,10	<0,001	1,10	1,07-1,12	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,34	0,10-1,17	0,09	0,35	0,10-1,21	0,10
krievu vs. latviešu	1,07	0,60-1,90	0,82	1,21	0,68-2,17	0,52
nezināma vs. latviešu	0,70	0,30-1,62	0,40	1,18	0,45-3,07	0,74
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	1,14	0,66-1,98	0,64	1,18	0,67-2,09	0,57
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,09	0,64-1,86	0,76	0,96	0,53-1,74	0,90
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	2,03	0,50-8,37	0,33	2,71	0,53-13,86	0,23
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	0,77	0,15-3,98	0,76	0,41	0,07-2,27	0,30
nezināms vs. homoseksuāls	2,70	0,58-12,48	0,21	2,32	0,42-12,65	0,33
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	0,50	0,15-1,65	0,25	0,61	0,17-2,23	0,45
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	0,73	0,27-2,02	0,55	0,94	0,32-2,73	0,91
Diagnozes savlaicīgums vēls vs. nav/nav zināms	3,76	1,97-7,20	<0,001	2,04	0,91-4,57	0,08
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	1,83	0,80-4,18	0,15	1,20	0,50-2,91	0,68
4-5 vs. <4	1,28	0,57-2,85	0,55	1,21	0,53-2,75	0,65
nezināma vs. <4	0,83	0,40-1,72	0,62	1,22	0,54-2,80	0,63
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,34	0,10-1,15	0,08	0,33	0,10-1,17	0,09
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	0,67	0,38-1,21	0,19	1,03	0,53-2,00	0,93
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,32	0,15-0,66	0,002	0,32	0,06-1,80	0,20
cits vs. ar pārtraukumu	0,30	0,07-1,27	0,10	0,74	0,15-3,70	0,71
HCV koinfekcija ir vs. nav	1,19	0,58-2,44	0,64	0,88	0,35-2,19	0,78
nav zināms vs. nav	0,59	0,26-1,36	0,21	1,02	0,18-5,76	0,98

^a MRR - mirstības attiecība (*mortality rate ratio*)

^b p - būtiskuma līmenis

^c samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

3.6.3.4. Citu nāves cēloņu specifiskās mirstības asociētie faktori

Kopumā aplūkojot mirstību no pārējiem nāves cēloņiem, kuri nav iekļauti darba 3.6.3.1., 3.6.3.2. un 3.6.3.3. nodaļās (skat. 3.6.1.1.tabulā cēloņus Nr. 4.-16.), secināms, ka tendence mirstības rādītājiem būt augstākiem ir vīriešiem, ārpus Rīgas dzīvojošajiem, injicējamo narkotiku lietotājiem, personām, kurām HIV diagnosticēts laikā no 2008.-2010.gadam un personām, kuras saņēmušas ART, bet terapijas procesā bijuši pārtraukumi. Taču šīs sakarības nav vērtējamas kā statistiski ticamas (skat. 3.6.3.4.1. tabulu).

Pirms samērošanas augstāka mirstība no citām nāves cēloņu grupām bija latviešu tautības pārstāvjiem (salīdzinājumā ar cittautiešiem), taču pēc samērošanas šīs sakarības statistiskā ticamība zuda ($p=0,08$) (vislielāko efektu samērošanā uzrāda personas vecums). Vecums izrādījās negatīvs jaucējfaktors HCV koinfekcijas gadījumā. Pirms samērošanas personām ar HCV koinfekciju risks attiecībā uz citiem nāves cēloņiem bija augstāks, taču ne statistiski ticams. Savukārt pēc samērošanas ar vecumu statistiskā ticamība pastiprinājās un saglabājās arī pēc samērošanas ar pārējām pētītajām pazīmēm (MRR=2,0; 1,02-3,93).

Statistiski nozīmīgs citu cēloņu mirstību paaugstinošs faktors gan pirms, gan pēc samērošanas ir vecums - paaugstinoties vecumam par vienu gadu, mirstība paaugstinās par 7% (jeb 1,07 reizes). Vēla HIV diagnosticēšana citu cēloņu mirstību paaugstina divas reizes (MRR=1,94; 1,05-3,60). Arī augsta vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī, neatkarīgi no citiem faktoriem, mirstību paaugstina divas reizes (MRR=2,08; 1,10-3,92). Augstāka iespēja mirt no citiem nāves cēloņiem ir arī personām, kuras ir saņēmušas specializēto HIV aprūpi, bet tām nav uzsākta ART ($p=0,01$).

Citu cēloņu mirstības asociētie faktori vienfaktora un daudzfaktoru analizē

Pētītais faktors	MRR ^a	95% ticamības intervāls	p ^b	sMRR _{a,c}	95% ticamības intervāls	p ^b
Dzimums vīrietis vs. sieviete	1,29	0,82-2,01	0,27	1,04	0,65-1,65	0,88
Vecums diagnozes brīdī pieaugot par vienu gadu	1,08	1,06-1,09	<0,001	1,07	1,05-1,09	<0,001
Tautība cita vs. latviešu	0,41	0,18-0,93	0,03	0,48	0,21-1,09	0,08
krievu vs. latviešu	0,85	0,55-1,30	0,45	1,00	0,65-1,54	0,99
nezināma vs. latviešu	0,49	0,25-0,98	0,04	0,72	0,33-1,58	0,42
Dzīvesvieta ārpus Rīgas vs. Rīga	1,07	0,69-1,66	0,75	1,03	0,66-1,60	0,91
Inkarcerācijas pieredze ir vs. nav	1,21	0,81-1,82	0,36	0,94	0,60-1,46	0,77
Transmisijas ceļš INL vs. homoseksuāls	1,52	0,55-4,15	0,42	1,24	0,39-3,92	0,72
heteroseksuāls vs. homoseksuāls	1,78	0,61-5,14	0,29	1,00	0,32-3,14	0,99
nezināms vs. homoseksuāls	1,20	0,36-3,98	0,77	2,19	0,62-7,71	0,22
HIV diagnozes gads 1987.-1999. vs. 2008.-2010.	0,74	0,32-1,75	0,50	0,95	0,41-2,23	0,91
2000.-2007. vs. 2008.-2010.	0,63	0,29-1,37	0,24	0,57	0,28-1,14	0,11
Diagnozes savlaicīgums vēls vs. nav/nav zināms	3,21	1,89-5,46	<0,001	1,94	1,05-3,60	0,04
Vīrusu slodze (log ₁₀ RNS kopijas/ml) ≥5 vs. <4	2,12	1,17-3,84	0,01	2,08	1,10-3,92	0,02
4-5 vs. <4	1,37	0,76-2,47	0,29	1,62	0,88-2,97	0,12
nezināma vs. <4	0,58	0,33-1,03	0,06	1,00	0,53-1,88	0,99
Aprūpes un terapijas pieredze ART bez pārtraukuma vs. ar pārtraukumu	0,53	0,22-1,31	0,17	0,48	0,19-1,20	0,12
bez ART pieredzes vs. ar pārtraukumu	1,18	0,73-1,89	0,50	1,97	1,15-3,35	0,01
bez aprūpes vs. ar pārtraukumu	0,23	0,11-0,47	<0,001	0,37	0,10-1,46	0,16
cits vs. ar pārtraukumu	0,12	0,02-0,86	0,04	0,95	0,29-3,16	0,94
HCV koinfekcija ir vs. nav	1,36	0,78-2,36	0,28	2,00	1,02-3,93	0,04
nav zināms vs. nav	0,33	0,16-0,69	0,003	2,01	0,57-7,08	0,28

^a MRR - mirstības attiecība (*mortality rate ratio*)^b p - būtiskuma līmenis^c samērots pēc visiem tabulā iekļautajiem faktoriem

4. DISKUSIJA

Saskaņā ar rūpnas statistikas datiem, kas atrodami starptautiskajos informācijas avotos, Latvijā 2010.gadā konstatēti ES reģionā visaugstākie AIDS incidences rādītāji, kas vairāk kā 6 reizes pārsniedz reģiona kopējo rādītāju⁶. HIV mirstības rādītājs (izteikts uz vispārējo valsts populāciju) ir trešais augstākais Eiropas Savienībā, un tas reģiona kopējo rādītāju pārsniedz vairāk nekā 3 reizes⁷. Gan rutīnas statistikas dati, gan zinātniskās publikācijas pārliecinoši atspoguļo abu minēto rādītāju - AIDS incidences un mirstības - samazināšanos kopš HAART ieviešanas 20.gadsimta nogalē^{6,7,8,10,25}. Šādas tendences novērojamas gan ES kopumā, gan arī nacionālā kontekstā, piemēram, Dānijā, Francijā, Portugālē, Spānijā u.c.^{6,7}. Promocijas darba ietvaros veiktajā pētījumā konstatēts, ka Latvijā šāda situācija nav vērojama. Proti, AIDS incidence pēdējo 10 gadu laikā saglabājas nemainīga, savukārt mirstībai ir statistiski nozīmīga tendence paaugstināties.

Literatūra liecina, ka ārvalstīs samazinās ne vien kopējā PLHIV mirstība, bet arī HIV cēloņspecifiskās mirstības rādītāji, t.i., ar HIV saistītajiem nāves cēloņiem, pateicoties jau pieminētajiem pēdējās desmitgades sasniegumiem HIV terapijā un aprūpē, ir tendence ik gadus samazināties, un līdz ar to nāves cēloņiem HIV inficēto personu vidū ir tendence arvien vairāk līdzināties tiem nāves iemesliem, kas ir mirstības pamatā vispārējā populācijā^{8,9,10,20,174}. D:A:D kohortas pētījumā, kas apvieno 21 valsti Eiropā, ASV un Austrālijā, HIV mirstības proporciju rādītājs pētītajā laika periodā (no 1999.-2008.gadam) bija 30%⁸, Dānijas kohortas pētījumā laika periodā no 2000.-2005.gadam - 43%¹⁰. Latvijā kopumā laikā no 1987.-2010.gadam minētais rādītājs bija augstāks - 51% (2010.gadā - 63%). Turklāt, ja abos minētajos pētījumos mirstība no ar HIV saistītajiem cēloņiem samazinājās, tad Latvijā tai ir statistiski nozīmīga tendence paaugstināties. Skaidrojums šādām atšķirībām starp Latviju un citām valstīm atspoguļots turpmāk tekstā, analizējot iznākumu rādītāju asociētos faktorus.

Literatūrā tiek minēts, ka, samazinoties PLHIV mirstībai, attiecīgi pagarinās paredzamais mūža ilgums, un tas var kļūt pat līdzvērtīgs rādītājam vispārējā populācijā¹¹. Latvijas PLHIV populācijā novērojami zemāki izdzīvotības rādītāji, salīdzinājumā ar citām valstīm. Ja Latvijā viena gada izdzīvotības daļa līdz *exitus letalis* bija 91,6% un piecu gadu - 83,0%, tad, piemēram, Brazīlijas PLHIV kohortā minētie rādītāji bija attiecīgi 98,3% un 93,5%¹⁷, savukārt Taivānā veiktajā pētījumā 5 gadu

izdzīvotības daļa bija 89%²². Latvijā ir vērojamas arī krasākas atšķirības starp mirstību PLHIV vidū un vispārējā populācijā. 2012.gadā publicētajā daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 30 Eiropas valstis, PLHIV mirstība bija 4 reizes augstāka nekā vispārējā populācijā¹¹. Kamēr Latvijā standartizētā mirstības attiecība pētītajā laika periodā kopumā bija teju divreiz augstāka - 7,3 (2009.gadā - 12,6).

Arī agrīnas mirstības rādītājam - potenciāli zaudēto mūža gadu skaitam Latvijā PLHIV vidū ir tendence būt augstākam nekā kopējā populācijā, proti, PLHIV mirst agrīnākā vecumā un zaudē teju divreiz vairāk potenciālo mūža gadu nekā vidēji viens vispārējās populācijas pārstāvis - 2010.gadā attiecīgi PLHIV vidū vPZMG skaits bija 25,6 gadi, kamēr sabiedrībā kopumā šis rādītājs bija 13,6³⁷³. Turklāt kamēr PZMG skaits vispārējā populācijā ik gadus samazinās (no 8 164 / 100 000 iedz. 2000.gadā līdz 5 997 / 100 000 2010.gadā³⁷³), rādītājs PLHIV vidū pēdējo 10 gadu laika turpina statistiski nozīmīgi ik gadus pieaugt. Tomēr jāatzīmē, ka PZMG skaits PLHIV populācijā Latvijā ir līdzīgs zinātniskajā literatūrā atspoguļotajiem datiem par citām valstīm. Piemēram, divos pētījumos (Spānijā un ASV) iegūti līdzīgi vPZMG rādītāji - attiecīgi 29,1⁵⁶ un 21,1⁹ gadi, kamēr Latvijā šis rādītājs ir 28,8 gadi. Pētījums vienā no visvairāk HIV epidēmijas skartajām pasaules valstīm - Ugandā - liecina, ka PLHIV populācijā laikā no 2004.-2010.gadam zaudēti 759 potenciālie mūža gadi (rādītājs izteikts uz 1000 PLHIV)²¹, savukārt iegūtais rādītājs Latvijas populācijā ir 511,1 / 1000 pg. Tomēr, aplūkojot PZMG tendences laikā, jāsecina, ka Latvijā, līdzīgi kā mirstības rādītāja gadījumā, novērojamas pretējas tendences kā citās valstīs, proti, ja Latvijā PZMG rādītājam ir statistiski nozīmīga tendence ik gadus pieaugt, liecinot par arvien pieaugošu HIV infekcijas ietekmi uz valsts tautsaimniecību, citās valstīs rādītājs samazinās. Piemēram, *Hogg et al.* publicētie daudzcentru pētījuma rezultāti (iekļautas 14 Eiropas valstu, Kanādas un ASV PLHIV kohortas) liecina, ka PZMG skaits (uz 1000 pg) no 366 gadiem laika periodā no 1996.-1999.gadam samazinājies līdz 189 laika periodā no 2003.-2005.gadam²⁵.

Jāatzīmē, ka pētījumā iegūto rezultātu salīdzinājums ar zinātniskajā literatūrā atspoguļoto atradi ir ierobežots saistībā ar darba Literatūras apskata nodaļā aprakstītajiem atšķirīgajiem pētījuma dalībnieku atlases kritērijiem, atšķirīgiem pētītajiem laika periodiem, kā arī atšķirīgu nāves cēloņu klasifikāciju, piemēram, D:A:D pētījumā.

Ņemot vērā iepriekš aprakstīto satraucošo situāciju Latvijā saistībā ar AIDS incidenci un mirstības rādītājiem, kā arī faktu, ka augsti minētie HIV iznākumu rādītāji

ir saistīti ar finansiāliem zaudējumiem valstij (oportūnistisko slimību ārstēšana, darbaspēka zaudēšana, darba produktivitātes krišanās, t.s. netiešās izmaksas u.tml.¹²), PLHIV mūža ilguma pagarināšanai un dzīves kvalitātes uzlabošanai valsts sabiedrības veselības nozarē būtu pievēršama īpaša uzmanība. Attiecīgi, lai mērķtiecīgi plānotu un īstenotu ar HIV saistītos sekundārās un terciārās profilakses pasākumus, ir būtiski noskaidrot faktorus, kas ietekmē straujāku AIDS stadijas iestāšanos un ir asociējami ar paaugstinātiem mirstības rādītājiem PLHIV populācijā. Jo, pētot tos, ir iespējams noteikt PLHIV subpopulācijas un riska grupas, kurām pievēršama speciāla uzmanība. Tāpat var tikt identificēti faktori, kas, atšķirībā no sociāli demogrāfiskām pazīmēm, nav permanenti un attiecīgi ir maināmi, lai panāktu situācijas uzlabošanu.

Pētot HIV iznākumu saistību ar personu raksturojošiem sociāli demogrāfiskiem faktoriem, tika secināts, ka indivīda vecums infekcijas diagnosticēšanas brīdī ir viens no iznākumu asociētajiem faktoriem. Proti, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu, agrākas AIDS stadijas iestāšanās risks pieaug par 3%, agrīnāka *exitus letalis* risks palielinās par 6%, HIV un ārējo iemeslu cēloņspecifiskā mirstība pieaug par 4%, savukārt potenciāli zaudēto mūža gadu skaits samazinās par 0,98 gadiem. Šādas asociācijas ir saskaņā ar literatūras datiem^{18,22,24,26,30,31,32,34,133,188} (lai gan jāatzīmē, ka literatūras dati, kā minēts darba Literatūras apskata nodaļā, ir pretrunīgi un ir identificējami arī pētījumi, kuros atrasta pretēja sakarība). Viens no tās likumsakarīgiem izskaidrojumiem ir dabiskā novecošanās. Taču literatūrā atrodama arī cita interpretācija, kas apliecina, ka vecuma un HIV iznākumu asociācija nav pilnībā izskaidrojama tikai ar novecošanos. Literatūra apliecina, ka gados vecākām personām HIV aprūpes un HAART efektivitāte ir zemāka nekā jaunākām PLHIV saistībā ar lēnāku un komplikētāku imunitātes atjaunošanās procesu^{9,24,30,31,213}. Arī dažādas vecuma komorbiditātes tiek asociētas ar sliktākiem infekcijas iznākumu rādītājiem gados vecāku PLHIV populācijā^{16,24,32,38}. Tā kā HIV inficēšanās riska uzvedība parasti tiek gan sabiedrībā kopumā, gan veselības aprūpes profesionāļu vidū asociēta ar jaunāku personas vecumu, gados vecāki indivīdi reti tiek motivēti veikt HIV testu¹⁹⁴, kā rezultātā vecākām PLHIV infekcija nereti tiek diagnosticēta vēlu^{9,24,32,37,38}. Arī promocijas darbā identificēts, ka vēlu diagnosticēto inficēšanās gadījumu īpatsvars ir augstāks gados vecāku personu vidū, kas norāda uz nepieciešamību veselības aprūpes profesionāļiem, izmeklējot pacientus ārpus jaunieša vecuma perioda, pastiprinātu uzmanību veltīt gan HIV testa epidemioloģisko indikāciju

izzināšanai, gan klīniskiem simptomiem, kas varētu liecināt par novājinātu imunitāti vai imūndeficītu, un attiecīgi motivēt pacientu veikt HIV testu.

Taču daudzfaktoru analīzē personas vecums un vēla diagnoze tika statistiskajā modelī iekļauti vienlaicīgi, tātad, vecuma ietekme uz HIV iznākumu rādītājiem šajā gadījumā ir neatkarīga no diagnozes savlaicīguma, t.i., nav izskaidrojama ar vēlū diagnosticētiem HIV gadījumiem vecākām PLHIV.

Pētījumā netika identificētas nozīmīgas dzimumu atšķirības attiecībā uz HIV iznākumu rādītājiem. Kopumā literatūrā atrodami pretrunīgi dati par dzimuma saistību ar infekcijas progresēšanas straujumu, tostarp identificētas arī publikācijas ar līdzīgiem rezultātiem, proti, kuros secināts, ka sievietēm un vīriešiem infekcija progresē līdzīgi^{25,26,27,28,29,30,31,136,188}. Dzimums izrādījās nozīmīgs riska faktors tikai attiecībā uz mirstību no ārējiem nāves cēloņiem, kas arī ir saskaņā ar literatūras datiem^{20,192}, proti, mirstība no ārējiem nāves cēloņiem ir vairāk raksturīga vīriešiem nekā sievietēm. Pētījumā biežākais nāves cēlonis ārējo nāves cēloņu grupā izrādījās narkotisko vielu pārdozēšana (trešā daļa gadījumu šajā nāves cēloņu grupā). Arī citur literatūrā atrodamas norādes par to, ka narkotiku pārdozēšana kā nāves cēlonis biežāk sastopama tieši vīriešiem³⁷⁴ (piemēram, Austrālijā veikts pētījums liecina, ka vīriešiem ir 1,7 reizes augstāks risks attiecībā uz letālu narkotisko vielu pārdozēšanu nekā sievietēm³⁷⁵). Pasaulē kopumā aptuveni 80% nāves gadījumu pārdozēšanas dēļ ir konstatēti vīriešiem un 20% - sievietēm³⁷⁴. Literatūrā minēts, ka vismaz daļēji tas izskaidrojams ar augstāku pārdozēšanas riska uzvedības izplatību vīriešu - narkotiku lietotāju vidū (piemēram, vīrieši biežāk kā sievietes lieto vairākas narkotiskās vielas vienlaicīgi³⁷⁶, lieto narkotikas paralēli alkohola lietošanai, biežāk injicē vienatnē, bez citu cilvēku klātbūtnes³⁷⁷ u.tml.).

Tātad pētījuma rezultāti uzrāda nepieciešamību valstī aktualizēt mirstības narkotisko vielu pārdozēšanas dēļ profilakses pasākumus HIV inficēto personu vidū. Arī Eiropas Komisijas 2004.gadā apstiprinātās ES Narkomānijas apkarošanas stratēģijas 2005.-2012.gadam un tās rīcības plāna 2009.-2012.gadam viens no galvenajiem mērķiem ir ar narkotiku lietošanu (t.sk. pārdozēšanas dēļ) saistīto nāves gadījumu samazināšana INL vidū, izmantojot uz pierādījumiem balstītas kaitējuma mazināšanas metodes³⁷⁸. ES par efektīvām metodēm narkotisko vielu pārdozēšanas izraisīto nāves gadījumu profilaksei tiek uzskatītas ilgtermiņa farmakoloģiskās opioīdu atkarības ārstēšanas programmas (piemēram, metadona vai buprenorfīna programmas), uzraudzītas narkotiku lietošanas kabineti (*supervised drug consumption rooms*), bezmaksas naloksona izplatīšana narkotiku lietotājiem, kā arī narkotiku lietotāju

informēšana un izglītošana par pārdozēšanas riska mazināšanas principiem, piemēram, ar šļirču apmaiņas programmu starpniecību^{374,379}. Bezmaksas plašas pieejamības naloksons („*take-home naloxone*”), kā arī uzraudzītas narkotiku lietošanas kabineti Latvijā nav pieejami. Savukārt pozitīvi ir tas, ka pēdējos gados ir tikušas atvērtas jaunas metadona programmas dažādos valsts reģionos, kā arī paplašinājušies HIV profilakses tīkla (t.sk. šļirču apmaiņas) pakalpojumi¹³⁰. Tomēr neskatoties uz situācijas uzlabojumiem, minēto kaitējuma mazināšanas pasākumu aptvere Latvijā tiek vērtēta kā nepietiekama, proti, Latvijā joprojām (2010.gadā) novērojams zemākais metadona un buprenorfīna programmās ārstēto pacientu skaits ES, kā arī viens no zemākajiem rādītājiem attiecībā uz izdalīto bezmaksas šļirču skaitu (Latvijā gada laikā uz vienu INL tiek izdalītas aptuveni 20 šļirces, kamēr, piemēram, Čehijā šis rādītājs bija 150 un Norvēģijā - virs 300)³⁸⁰.

Saistībā ar PLHIV tautību pētījumā netika identificētas HIV iznākumu rādītāju atšķirības starp latviešu un krievu tautību pārstāvjiem. Taču tika noskaidrots, ka cittautieši (salīdzinājumā ar latviešiem) zaudē vairāk potenciālo mūža gadu. Arī citur literatūrā atrodams secinājums, ka sliktāki infekcijas iznākumu rādītāji ir etnisko minoritāšu, mazākumtautību pārstāvjiem^{9,39,40,41}. Tā kā vairāk kā 60% cittautiešu ir romi, var specificēt, ka augstāka agrīna mirstība Latvijas PLHIV vidū saistāma tieši ar romu tautību. Zinātniskajā literatūrā atkārtoti tiek pausts novērojums, ka Eiropas mērogā romi ir viena no stigmatizētākajām un sociāli marginalizētākajām sabiedrības grupām, un ka trūkst pētījumu, kas aplūkotu veselības (tostarp ar HIV saistītus) jautājumus šajā populācijā^{381,382,383}. Tomēr pieejamā informācija liecina, ka romu tautības pārstāvjiem ir īsāks jaundzimušo paredzamais mūža ilgums, augstāki priekšlaicīgas mirstības rādītāji, augsti smēķēšanas, alkohola un narkotisko vielu lietošanas rādītāji, augsti asins un seksuālās transmisijas infekciju (t.sk. HIV), kā arī vīrushepatīta A un tuberkulozes izplatības rādītāji^{381,383}. Lai gan Latvijā nav veikti reprezentatīvi pētījumi par HIV izplatību romu vidū, 2009.gadā veikts neliels pilotpētījums Ventspilī, kurā, izmantojot izdevīguma atlasī, tika rekrutēti 195 INL, no kuriem puse bija čigānu tautības pārstāvji, uzrādīja augstāku HIV prevalenci (29,2%)¹³⁰ nekā, piemēram, Rīgā 2007.gadā veiktā INL šķērsriezuma pētījumā, kur cittautiešu īpatsvars bija mazāks kā 8% (puse bija krievu un 40% - latviešu tautības pārstāvji) un prevalence bija aptuveni 22%¹³².

Literatūrā sliktāki HIV iznākumu rādītāji etnisko minoritāšu vidū tiek asociēti ar dažādiem strukturāliem faktoriem, tostarp faktu, ka šīm PLHIV bieži ir zems sociāli

ekonomiskais statuss, kas attiecīgi kavē pieejamību HIV testēšanas, kā arī ārstēšanas un aprūpes pakalpojumiem^{9,23,39,41,193,197,216,222,223,224,230}. Iepriekš minētais tiek attiecināts arī uz romu populāciju Austrumeiropā^{381,383,384}. Arī šajā pētījumā tika noskaidrots, ka cittautieši ievērojami biežāk nekā krievu vai latviešu tautības PLHIV nav saņēmuši specializēto HIV aprūpi, kā arī ir vērojams nedaudz augstāks terapiju pārtraukušo peronu īpatsvars. Taču, tā kā daudzfaktoru analīzē tautība tika samērota arī pēc šiem faktoriem, tad tautības efekts attiecībā uz potenciāli zaudēto mūža gadu skaitu ir neatkarīgs no tiem. Iespējams, cits izskaidrojums ir literatūrā minētais augstais komorbiditāšu (piemēram, TB) biežums etnisko minoritāšu⁴² (tostarp romu^{381,382,383}) pārstāvjiem.

Literatūrā nav atrodamā informācija par vispārpieņemtiem pasākumiem, kas būtu veicami, lai mazinātu HIV izplatību un uzlabotu HIV iznākumu rādītājus romu vidū. Šādu vispārpieņemtu pasākumu formulēšanu ievērojami apgrūtina fakts, ka romu populācijas starp valstīm ir izteikti heterogēnas³⁸⁴. Tomēr ir publiskoti principi, kas būtu jāņem vērā, strādājot ar šo grupu, jo literatūrā tiek uzsvērts, ka HIV profilakses un aprūpes pakalpojumiem, lai tie būtu efektīvi, ir jābūt kulturāli un kontekstuāli pielāgotiem³⁹. Tātad būtu jāņem vērā, ka romi ir sevišķi noslēgta populācija, kurai raksturīgs patriarhāls ģimenes modelis ar visnotaļ striktu dzimumu lomu iedalījumu³⁸³, ģimene ir izšķirošs faktors lēmumu (t.sk. ar veselību saistītu lēmumu) pieņemšanā^{381,384}, tāpat raksturīgs analfabētisms³⁸³. Ir atrodamī arī atsevišķi praktiski ieteikumi darbam ar veselības jautājumiem šajā kopienā, t.sk. par HIV jautājumiem. Proti, tiek ieteikts pirms jebkuru pasākumu uzsākšanas veikt kvalitatīvus pētījumus romu vidū, lai izzinātu viņu veselības pieņemumus un ticējumus^{383,384}. Literatūrā (tostarp ECDC publicētā) tiek ierosināts pakalpojumu sniegšanā iesaistīt romu tautības cilvēkus (sociālos darbiniekus, ielu darbiniekus, līdzbiedru izglītotājus u.tml.), pielietot materiālās motivēšanas paņēmienus (piemēram, lai panāktu pacientu līdzestību aprūpei), veidot romu dzīvesvietai tuvinātus pakalpojumus (mobilās vienības), kā arī paaugstināt veselības aprūpes profesionāļu zināšanas, izpratni un veidot pozitīvu attieksmi pret romu kopienu^{382,383,384}. ECDC ierosina arī identificēt romu populāciju kā mērķa grupu politiskās plānošanas dokumentos³⁸⁴ (Latvijas šābrīža vadošajā HIV nozares politikas plānošanas dokumentā „Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas izplatības ierobežošanas programma 2009.–2013.gadam” romi nav identificēti kā specifiska grupa, kurai būtu veltāmi speciāli pasākumi).

Darbā netika atrastas nozīmīgas HIV iznākumu rādītāju atšķirības saistībā ar personu dzīvesvietu. Literatūrā atrodams atzinums, ka zinātnisko publikāciju skaits, kurās aplūkota dzīvesvietas saistība ar HIV iznākumu rādītājiem, ir mazs, tomēr pieejamajos rakstos atzīts, ka urbānās teritorijās dzīvojošām PLHIV šie rādītāji ir zemāki saistībā ar to, ka lauku reģionos gan finansiālu iemeslu, gan transporta trūkuma, gan sociālu iemeslu (augstāka stigmatizācija u.c.) dēļ ir ierobežotas iespējas veikt HIV testu, kā arī saņemt specializēto aprūpi^{34,45,46,47}. Lai gan arī Latvijā HIV aprūpi līdz pat 2010.gada beigām bija iespēja saņemt tikai galvaspilsētā²³⁵, pētījums liecina, ka aprūpes centralizācija varētu nebūt nozīmīgākais HIV progresēšanu veicinošais faktors.

Kopumā pētījumā netika identificētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp personām ar inkarcerācijas pieredzi un bez tās attiecībā uz AIDS vai *exitus letalis* iestāšanās straujumu (lai gan personu ar inkarcerācijas pieredzi vidū ir ievērojami zemāks vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvars). Taču tika identificēts, ka personas ieslodzījumā, neatkarīgi no vecuma infekcijas diagnosticēšanas brīdī zaudē mazāk potenciālo mūža gadu. Lai gan parasti zinātniskās publikācijas liecina, ka atrašanās penitenciārājās iestādēs ir PLHIV veselību pasliktinošs faktors^{48,49,50}, ir atrodama arī pretēja informācija, kas apliecina, ka ieslodzījums var būt arī PLHIV veselību veicinošs faktors. Šādu sakarību ārvalstu autori skaidro ar agrīnāku HIV atklāšanu intensificētās HIV testēšanas dēļ personai iestājoties attiecīgajā ieslodzījuma vietā. Kā arī ar faktu, ka cietums ir ērta vieta, kur ar aprūpes pakalpojumiem sasniegt personas (piemēram, INL, prostitūcijā nodarbinātas personas), kuras ārpus penitenciārās sistēmas ir grūti sasniedzamas⁵¹. Tāpat nereti ieslodzījumā, neskatoties uz penitenciārās sistēmas ierobežotajiem resursiem, piemēram, Latvijā, personas (sevišķi INL) atrodas labākos dzīves apstākļos nekā brīvībā. Proti, tām tiek nodrošinātas regulāras ēdienreizes, laika apstākļiem atbilstošās dzīvojamās telpas u.tml..

Jāatzīmē, ka Latvijas situācijā iepriekš minētais apgalvojums varētu būt attiecināms tikai uz sievietēm ieslodzījumā, proti, pētījumā tika atrasta nozīmīga statistiskā mijiedarbība starp dzimumu un atrašanos ieslodzījumā attiecībā uz agrīnas mirstības rādītāju (PZMG).

Kopumā valstī atrašanās ieslodzījumā atzīta par HIV izplatību veicinošu faktoru^{261,385}. Arī sadzīves apstākļi atzīti par tādiem, kas nav veselībai labvēlīgi^{235,261}, tostarp pierādīts, ka ieslodzījuma vietās plaši izplatīta narkotisko vielu lietošana²⁴⁹. Ieslodzījuma vieta, kurā sodu izcieš sievietes, Latvijā ir tikai viena (Iļģuciema cietums Rīgā). Iespējams, stāvoklis attiecībā uz ieslodzīto veselības veicināšanu un aprūpi ir

atkarīgs individuāli no katras ieslodzījuma vietas. Līdzīgs secinājums ir atrodams arī 2010.gadā veiktajā pētījumā par atkarības vielu lietošanu Latvijas cietumos. Proti, tā ietvaros veiktajā ieslodzīto aptaujā identificēts, ka notiesātajām sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem mazāk raksturīga atkarības problēma. Tāpat, vadoties pēc penitenciārās sistēmas darbinieku un nozares ekspertu sacītā, sieviešu cietums, salīdzinājumā ar ieslodzījuma vietām, kurās sodu izcieš vīrieši, atzīts par labas prakses piemēru attiecībā uz atkarības vielu pieprasījuma un piedāvājuma samazināšanu. Tiek uzskatīts, ka Ilģuciema cietumā narkotikas praktiski netiek lietotas. Tas tiek asociēts gan ar dzimumu saistītām rakstura īpašībām, gan faktu, ka sieviešu cietumā, salīdzinājumā ar vīriešu cietumiem, ir augsta nodarbinātība (tiek nodrošināts plašs darba, mācību, saturīga brīvā laika pavadīšanas iespēju klāsts). Tiek uzsvērts, ka narkotiku lietošana ir mazāk izplatīta tajās iestādēs, kur ieslodzītie ir nodarbināti, kā arī cietumos ar mazāku ieslodzīto skaitu (saistībā ar to, ka iestādēs ar mazāku ieslodzīto skaitu situācija ir vieglāk kontrolējama un uzraugāma)²⁴⁹ (Ilģuciema cietumā 2011.gada nogalē atradās aptuveni 400 ieslodzītās, kamēr vīriešu cietumos, piemēram, Centrālcietumā – 1600 ieslodzīto, Daugavgrīvas cietumā – 1200, Valmieras cietumā – 760³⁸⁶).

Tāpat pētījums kopumā apstiprina, ka gan penitenciārajās sistēmā, gan ārpus tās AIDS un *exitus letalis* risks ir vienlīdz augsts. Tomēr pētījumā HIV inficēto sieviešu populācijā ir atrasta tendence, ka ieslodzījums, nodrošinot labvēlīgākus dzīves apstākļus, veicinot ieslodzīto nodarbinātību u.tml., var būt arī PLHIV veselību veicinošs faktors, neskatoties uz Latvijas penitenciārās sistēmas ierobežotajiem resursiem ieslodzīto veselības aprūpei.

Pētījumā tika konstatēts, ka Latvijā PLHIV, kuras inficējušās narkotiku injicēšanas ceļā, ir divreiz augstāks risks attiecībā uz agrīnāku *exitus letalis* iestāšanos (salīdzinājumā ar VSV). Līdzīgi rezultāti plaši atspoguļoti arī citur literatūrā^{8,9,11,25,30,31,54,55,56,57}. Bieži literatūrā augstāki mirstības rādītāji HIV inficētiem INL skaidroti ar augstāku mirstību nevis saistībā ar pašu HIV infekciju, bet gan ar nāves gadījumiem ārējo cēloņu dēļ (narkotisko vielu pārdozēšana, traumas, nāve vardarbības rezultātā u.tml.)^{29,30,54,55,57,273}. Tas apstiprinājies arī šajā pētījumā – INL mirstība no ārējiem nāves cēloņiem bija 6 reizes augstāka nekā VSV. Tā kā vairums ārējo nāves cēloņu gadījumu, kā tas aprakstīts šajā nodaļā jau iepriekš (aplūkojot dzimuma saistību ar HIV iznākumu rādītājiem), saistāmi ar narkotiku pārdozēšanu, tad šāds iznākums daudzfaktoru analīzes modelī ir likumsakarīgs un atkārtoti apliecina pārdozēšanas izraisītu nāves gadījumu prevencijas aktualitāti valstī.

Tomēr papildus tam tika identificēts, ka INL augstā mirstība no ārējiem nāves cēloņiem pilnībā neizskaidro zemos kopējos izdzīvotības rādītājus šajā populācijā, jo, aplūkojot HIV cēloņspecifisko mirstību, INL izrādījās nozīmīgs riska faktors arī attiecībā uz to. Visbiežāk straujāka infekcijas progresēšana PLHIV, kuras infekciju ieguvušas narkotiku injicēšanas ceļā, tiek skaidrota ar vēlu infekcijas diagnosticēšanu šiem indivīdiem⁵⁷ vai nelīdzestību aprūpei un ART^{9,11,18,25,30,31,54,56,57,269}. Tāpat novērots, ka pacientiem, kuri ir INL, tiek vēlīnāk uzsākta ART^{57,58,262,268,278,279}. Pētījumā attiecībā uz vēlu HIV diagnosticēšanu konstatēts, ka INL vidū ir mazāks īpatsvars personu ar vēlu diagnozi nekā personām ar seksuālu transmisiju, kas, domājams, izskaidrojams ar to, ka valstī, kā aprakstīts iepriekš, darbojas kaitējuma mazināšanas programmas, kas specializējas pakalpojumu sniegšanā INL. Taču, līdzīgi kā citur literatūrā vērojams, ka INL vidū ir augstāks personu īpatsvars bez ART pieredzes, kā arī augstāks tāds indivīdu īpatsvars, kuri nav nonākuši LIC uzraudzībā, t.i., ir bez specializētās HIV aprūpes pieredzes. Arī ART pārtraukumu indivīdu īpatsvars ir augstāks INL vidū. Tomēr, tā kā daudzfaktoru analīzē tika iekļauts gan diagnozes savlaicīgums, gan aprūpes un terapijas pieredzes faktors, tad narkotiku injicēšanas kā HIV transmisijas ceļa ietekme uz HIV iznākumu rādītājiem nav izskaidrojama vienīgi ar šiem faktoriem. Vēl literatūrā sliktāki HIV iznākumu rādītāji INL vidū tiek saistīti ar to, ka šai populācijai raksturīgas dažādas blakus saslimšanas. Kā būtiskākā no tām tiek minēts HCV^{9,11,25,30,31,54,58,268,269,270}, taču šajā pētījumā regresijas modelī tika iekļauts arī šis faktors, tādējādi secināms, ka izskaidrojums augstiem mirstības rādītājiem INL vidū nav arī HCV. Vēl literatūrā sliktāki HIV iznākumu rādītāji INL tiek asociēti ar mentālām komorbiditātēm^{9,58,277}, kā arī ar veselību pasliktinošu paradumu praktizēšanas turpināšanu (smēķēšana, alkohola un narkotisko vielu lietošana) arī pēc HIV diagnosticēšanas^{25,269,271}. Tā kā pētījumā šāda informācija nebija pieejama, būtu lietderīgi veikt turpmākus pētījumus šādu citu HIV iznākumu pasliktinošu faktoru identificēšanai.

Literatūrā pārliecinoši tiek pausts uzskats, ka HIV iznākumu rādītāji INL vidū uzlabojas, ja tiek papildus HIV aprūpei un ārstēšanai nodrošināti INL vajadzībām atbilstoši pasākumi. Piemēram, paralēli HIV aprūpei tiek ieteikti sociālā atbalsta pasākumi (finansiāls atbalsts ceļa izdevumu segšanai līdz HIV aprūpes iestādei u.tml.), psiholoģiskā atbalsta pasākumi HIV aprūpes iestādē, kā arī DAART īpaši augsta nelīdzestības riska gadījumā^{262,277,279}. Tāpat pierādīts, ka līdzestību un HIV iznākumu rādītājus INL populācijā uzlabo opioīdu aizstājējterapijas nodrošināšana^{278,280,282}. Kaitējuma mazināšanas programmas veicina PLHIV, kuras ir narkotiku injicētāji,

veselību ne vien, paaugstinot līdzestību, bet arī samazinot riska uzvedību (opioīdu aizstājējterapijas, šļirču apmaiņas programmu un citu zema sliekšņa pakalpojumu rezultātā INL mazinās veikto injekciju biežums, kopīga šļirču lietošana, paaugstinās prezervatīvu lietošanas rādītāji, arī tiek veicināta infekciju agrā atklāšana u.tml.)^{262,264,271,273}. Tātad minētais pētījuma rezultāts, kas apliecina INL kā HIV iznākumu ietekmējošu faktoru atkārtoti apliecina narkotisko vielu radītā kaitējuma mazināšanas programmu paplašināšanas nepieciešamību valstī.

Attiecībā uz HIV seksuālo transmisiju pētījums apliecina citur literatūrā izdarīto secinājumu, proti, lai gan personām, kuras infekciju ieguvušas homoseksuālu dzimumkontakta ceļā, vērojami labāki HIV aprūpes un ART līdzestības rādītāji⁵⁵, HIV mirstības rādītāji tām nav atšķirīgi no PLHIV, kuras infekciju ieguvušas heteroseksuālu dzimumkontakta ceļā^{18,26,30,31,58}. Pētījumā noskaidrots, ka HIV inficētiem VSV ir augstāks risks attiecībā uz agrīnāku AIDS iestāšanos, nekā personām ar heteroseksuālu inficēšanās ceļu. Lai gan literatūrā bieži tiek atzīmēts, ka VSV ir aktīvāka veselības uzvedība nekā vispārējā populācijā un līdz ar to šai populācijai raksturīga savlaicīga HIV diagnosticēšana^{59,298}, Latvijā novērots, ka VSV ievērojami biežāk kā INL infekcija diagnosticēta vēlu. Tas ir saskaņā ar VSV interneta aptaujas datiem (EMIS pētījums, kas veikts 33 Eiropas valstīs pēc vienotas metodoloģijas). Proti, kā liecina sākotnējie pētījuma rezultāti (pētījums veikts 2010.gadā un tā rezultāti pagaidām atspoguļoti tikai konferenču ziņojumos), Latvijā ir vieni no zemākajiem HIV testa veikšanas rādītājiem VSV populācijā^{387,388}. Tas varētu būt viens no agrīnākas AIDS stadijas iestāšanās iemesliem šajā populācijā. Tā kā Latvijā homoseksuālā transmisija bija vadošā epidēmijas sākumā (pagājušā gada astoņdesmito gadu beigās, deviņdesmito gadu sākumā), tad otrs skaidrojums augstākiem AIDS incidences rādītājiem varētu būt fakts, ka šīm personām ir ilgāks HIV stāžs un likumsakarīgi lielai daļai šo personu vērojama imunitātes stāvokļa pasliktināšanās. Taču transmisijas ceļš daudzfaktoru analīzē tika samērots arī pēc abiem iepriekš minētajiem rādītājiem (diagnozes savlaicīgums, diagnozes gads), līdz ar to izskaidrojums meklējams citos reziduālos faktoros. Literatūrā tiek secināts, ka sliktāki HIV iznākumu rādītāji varētu būt saistāmi ar paaugstinātu alkohola un narkotisko vielu lietošanas izplatību VSV vidū^{130,293,295,296,297}, kā arī faktu, ka arī pēc HIV diagnosticēšanas VSV turpina praktizēt paaugstināta riska seksuālo uzvedību^{294,299}, tostarp t.s. „HIV statusa šķirošanu”, tādējādi pakļaujot sevi HIV reinficēšanās draudiem, kā arī riskam iegūt citas STI^{294,299}, kuras bieži neadekvātu izmeklējumu dēļ tiek diagnosticētas vēlu^{294,299,301}.

Latvijā joprojām netiek īstenotas HIV profilakses un PLHIV aprūpes aktivitātes, kas būtu speciāli paredzētas VSV populācijai³³⁹, taču gan ārvalstu ekspertu atzinums²³⁵, gan šī pētījuma rezultāti apliecina šādu specializētu aktivitāšu aktualitāti valstī. Politikas plānošanas dokumentā „Cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas izplatības ierobežošanas programma 2009.–2013.gadam” ir atzīmēts vienīgi fakts, ka trūkst informācijas par HIV un asociētās uzvedības izplatību VSV vidū, taču nav paredzēti konkrēti, specializēti pasākumi infekcijas izplatības ierobežošanai un HIV inficēto personu atbalstam un aprūpei šajā populācijā.

Literatūrā atzīts, ka HIV jautājumu risināšana VSV populācijā prasa vispusīgu pieeju, kas sevī ietver gan plašas strukturālas izmaiņas (stigmatas un homofobijas mazināšanu sabiedrībā u.tml.), gan uz pierādījumiem balstītu HIV profilakses, aprūpes un ārstēšanas pasākumu ieviešanu - bezmaksas prezervatīvu un lubrikanta, kā arī, brīvprātīgas konsultēšanas un testēšanas pieejamības nodrošināšanu, jo īpaši ārpus veselības aprūpes iestādēm, piemēram, VSV izklaides vietās, kā arī pēcāk sasaisti ar HIV aprūpes iestādēm; veselības aprūpes profesionāļu atbalstošas attieksmes veidošanu un izglītošanu par ar VSV veselību saistītiem jautājumiem, jo īpaši par adekvātu izmeklējumu veikšanu savlaicīgai STI diagnosticēšanai un ārstēšanai^{389,390,391}.

Arī HIV diagnosticēšanas gads pētījumā tika identificēts kā infekcijas iznākumu ietekmējošs faktors, proti jo nesēnāk diagnosticēta infekcija, jo sliktāki HIV iznākumu rādītāji. Tas ir saskaņā ar nodaļas sākumā aprakstītajām augšupejošām AIDS incidences un mirstības tendencēm. Viens no izskaidrojumiem šādam novērojumam varētu būt HIV epidēmijas dabiskā norise valstī, proti, infekcijas incidence sasniedza augstāko rādītāju 2001.gadā. Un liela daļa šo pirms desmit gadiem diagnosticēto gadījumu patlaban sasniedz imūnsupresiju (t.i. minētajām personām ir augstāks risks attiecībā uz AIDS stadijas un ar HIV saistītas nāves iestāšanos).

Literatūrā lejupejošas AIDS incidences un PLHIV mirstības tendences laikā tiek pārlicinoši skaidrotas ar sasniegumiem HIV aprūpē un terapijā^{8,10,18,23,29,31,55,114,136,259}. Tātad, ja Latvijā HIV mirstības rādītāji ik gadus turpina pieaugt, viens no izskaidrojumiem tam varētu būt arī antiretrovirālās terapijas un PLHIV aprūpes kopumā politika valstī. Latvija var tikt uzskatīta par valsti ar ierobežotu HAART pieejamību, jo, saistībā ar ekonomisko situāciju un augstajām HAART izmaksām, terapija asimptomātiskiem pacientiem tiek uzsākta pie CD4 šūnu skaita 200 šūnas / μl starptautisko ekspertu rekomendēto 350 šūnu vietā²³⁵.

Lai gan kopš 2010.gadā ieviestajām izmaiņām ART nodrošināšanā Latvijā (pirms 2010.gada medikamenti tika iepirkti centralizēti LIC, pašlaik tie ir iekļauti Kompensējamo zāļu sarakstā) ir panākts vērā ņemams situācijas uzlabojums – panākts medikamentu cenu samazinājums, medikamentus PLHIV var saņemt tuvināti savai dzīvesvietai u.tml., secināts, ka terapijas aptvere joprojām ir zema, valsts piešķirtais finansējums ART segšanai ir teju divreiz mazāks kā faktiski izlietotais^{235,392}. Latvijā konstatēts viens no zemākajiem ART pārklājuma rādītājiem valstu vidū ar zemiem un vidējiem ienākumiem, proti, 2010.gadā ART saņēma apmēram 18% no PLHIV, kurām tā būtu nepieciešama (Lietuvā šis rādītājs bija 27%)^{393,394}, savukārt Igaunijā, kura pieder valstu grupai ar augstiem ienākumiem, ART pārklājums bija 34% (2008.gada dati)³⁹⁵. Tādējādi secināms, ka valstī jāturpina darbs pie HIV ārstēšanas problēmu risināšanas un jārod iespēja uzsākt terapiju saskaņā ar starptautiskajām rekomendācijām un palielināt ART saņēmēju skaitu^{235,392}.

Aplūkojot personu veselības stāvokli un aprūpi raksturojošos faktoros, pētījumā noskaidrots, ka viens no būtiskākajiem HIV iznākumu rādītājus ietekmējošiem faktoriem ir infekcijas diagnosticēšanas savlaicīgums. T.i., personām, kurām HIV diagnosticēts vēlu, ir 5 reizes augstāks risks attiecībā uz agrīnāku AIDS stadijas un 4 reizes augstāks risks attiecībā uz agrāku *exitus letalis* iestāšanos. HIV cēloņspecifiskās mirstība šādām personām ir 5 reizes augstāka, un tās zaudē papildus 2 potenciālos mūža gadus. Ārvalstu pētījumi visnotaļ vienzīmīgi apliecina līdzīgu atradi^{24,26,59,60,61,62,63}, kas ir likumsakarīgi, jo vēla HIV diagnosticēšana ir šķērslis savlaicīgai HIV aprūpei, oportūnistisko slimību profilakses un ART uzsākšanai. Attiecīgi literatūrā atrodami ekonomiskie aprēķini liecina, ka vēla HIV diagnosticēšana rada apmēram divas reizes augstāku slogu veselības aprūpes budžetam saistībā ar oportūnistisko saslimšanu ārstēšanu, sarežģītākām ART kombinācijām, biežāku PLHIV hospitalizāciju u.tml.^{306,308}. Savukārt agrā infekcijas diagnosticēšana samazina ne vien iepriekš minētās izmaksas, bet arī izdevumus, kas būtu saistīti ar jauniem inficēšanās gadījumiem, jo literatūra atspoguļo pozitīvu sakarību, proti, personām, kuras zina savu pozitīvo HIV statusu, raksturīga veselības uzvedības maiņa (biežāk tiek lietots prezervatīvs, vērojami uzlabojumi narkotiku injicēšanas paradumos u.tml.)^{57,62,193,302,307}. Ņemot vērā to, ka pētījumā tika identificēts vēlu diagnosticēto gadījumu īpatsvara pieaugums ik gadus reģistrēto HIV gadījumu vidū pēdējo 10 gadu laikā, un to, ka agrā infekcijas diagnosticēšana ir saistīta ar ievērojamiem ieguvumiem valsts budžetam, secināms, ka savlaicīgas HIV diagnosticēšanas, t.i., HIV testa veikšanas veicināšanai Latvijā jāklūst

par vienu no būtiskākajām prioritātēm HIV nozarē. Turklāt jāņem vērā, ka daudzfaktoru analīzes modelī HIV diagnosticēšanas savlaicīgums tika samērots arī pēc infekcijas transmisijas ceļa, no kā secināms, ka HIV testēšanas veicināšana ir aktuāla ne tikai kādai konkrētai paaugstināta inficēšanās riska grupai, bet valstī kopumā. Literatūrā ir plaši pieejama informācija par uz pierādījumiem balstītām stratēģijām HIV testēšanās veicināšanai. Visveiksmīgākie rezultāti tiek sasniegti, dažādas stratēģijas īstenojot kombinēti. Proti, gan PVO, gan ECDC vadlīnijas paredz gan veselības aprūpes profesionāļu iniciētu testēšanu (TB aprūpes un ārstniecības iestādēs, antenatālās aprūpes klīnikās, atkarību ārstniecības iestādēs u.tml.), gan bezmaksas HIV testa veikšanas iespēju nodrošināšanu ārpus veselības aprūpes iestādēm (zema sliekšņa centros – gan stacionāros kabinetos, gan mobilajās vienībās, testu veikšanas piedāvājums izklaides pasākumos, piemēram, VSV apmeklētos klubos, u.tml.). Vienlaicīgi būtu sistemātiski veicama sabiedrības izglītošana, testēšanās veicināšanas kampaņas, jo būtiskākais testa veikšanas šķērslis ir sava iespējamā HIV inficēšanās riska neapzināšanās. Tāpat vadlīnijās tiek uzsvērtā HIV eksprestestu veikšanas lietderība, kā arī nepieciešamība nodrošināt ciešu sasaisti starp testēšanas vietām, testu veicējiem un, nepieciešamības gadījumā, HIV aprūpes un ārstēšanas iestādēm^{396,397}.

Vēl pētījumā tika noteikta pozitīva asociācija starp augstu vīrusu slodzi infekcijas diagnosticēšanas brīdī un sliktākiem HIV iznākumu rādītājiem. Arī citur literatūrā VL ir atzīts par infekcijas progresā marķieri^{8,17,58,66,67,68,69,70,86,312,317}, jo augsta VL tiek saistīta ar straujāku CD4 limfocītu skaita samazināšanos^{64,65,313}. Lai gan atsevišķos literatūras avotos vīrusu slodzes kā neatkarīga HIV progresā indikatora nozīmīgums un spēja sniegt papildus informāciju CD4 limfocītu skaitam tiek apšaubīta⁶⁴, šajā pētījumā, par cik daudzfaktoru analīzes modelī tika iekļauti abi indikatori – gan CD4 šūnu skaits, gan VL, var secināt, ka HIV vīrusu slodze var sniegt nozīmīgu informāciju HIV infekcijas progresēšanas straujuma provizorisko iespēju izvērtēšanā.

Pētījumā tika aplūkota arī ART un aprūpes pieredzes ietekme uz HIV iznākumu rādītājiem. Secināts, ka Latvijā HIV inficētajām personām, kuras saņēmušas antiretrovirālo terapiju ar pārtraukumiem, ir augstāks agrīnākas AIDS stadijas iestāšanās risks. Tā kā konstatētie pārtraukumi terapijā 80% personu saistāmi ar līdzestības problēmām, minētais ART pārtraukumu rādītājs var tikt interpretēts kā pacientu līdzestības indikators. Arī zinātniskajā literatūrā atrodama informācija par to, ka, lai gan ART pozitīvais efekts attiecībā uz AIDS stadijas vai nāves iestāšanās riska

samazināšanu vairs pierādījumus neprasa, minēto pozitīvo rezultātu sasniegšanai nepieciešama teju perfekta pacientu līdzestība. Attiecīgi līdzestības trūkums paaugstina minēto iznākumu agrākas iestāšanās risku^{72,73,74}. Tātad pētījuma rezultāti apliecina HIV inficēto personu līdzestības antiretrovirālajai terapijai aktualitāti valstī. Turklāt, tā kā minētais rezultāts tika iegūts daudzfaktoru analīzē, samērojot arī pēc infekcijas transmisijas ceļa, tad secināms, ka līdzestība būtu veicināma PLHIV populācijā kopumā, ne tikai kādā konkrētā pacientu subpopulācijā ar paaugstinātu riska uzvedību. Tomēr pasākumi veicami, ņemot vērā katras pacientu grupas specifiskās vajadzības.

Literatūrā aprakstīts, ka līdzestība uzskatāma par vienmēr mainīgu adaptēšanās procesu, ko ietekmē dažādi sociāli ekonomiski (finanšu resursu trūkums transporta izdevumu segšanai līdz ārstniecības iestādei, aizņemtība darbā, ģimenes rūpes u.c.), ar veselību (mentālas blakus saslimšanas, sava pozitīvā HIV statusa nepieņemšana, ART blaknes u.c.) un veselības aprūpi saistīti faktori (liels lietojamo HAART medikamentu skaits, komplikēts HAART režīms, aprūpes centralizēšanās lielajās pilsētās, veselības apdrošināšanas polises esamība u.c.), kā arī ar veselības uzvedību saistīti faktori (atkarības vielu lietošana u.c.)^{398,399,400}. Līdz ar to secināms, ka līdzestības veicināšanai, lai tā būtu sekmīga, nepieciešams pasākumu komplekss, nevis atsevišķas aktivitātes.

Promocijas darba ietvaros veiktajā pētījumā, izvērtējot pieejamās informācijas precizitāti, kā arī pieredzi citos pētījumos, kur izmantoti sekundāri dati, tika aplūkoti ART pārtraukumi, kas tika definēti kā vismaz 2 nedēļu ilgs laika periods, kad pacients nav saņēmis ART. Taču šis rādītājs nav uzskatāms par sevišķi specifisku līdzestības mērījumu, jo citur literatūrā specifiskajos līdzestības pētījumos nereti par nelīdzestību tiek uzskatīta pat vienas zāļu devas izlaišana⁷⁴. Tādēļ būtu lietderīgi nākotnē līdzestību Latvijas HIV pacientiem pētīt detalizētāk. Lietderīgi būtu veikt arī pacientu aptauju par nelīdzestības iemesliem, lai tās mazināšanas pasākumus varētu plānot mērķtiecīgi un atbilstoši katras PLHIV subpopulācijas vajadzībām.

Pētījuma rezultāti liecina, ka personas bez specializētās HIV aprūpes vai ar aprūpes, bet bez ART pieredzes, zaudē vairāk potenciālo mūža gadu. Šāds novērojums apliecina aprūpes un terapijas nozīmīgumu un nepieciešamību. vPZMG aprēķinos tika iekļautas tikai mirušās personas. Taču analizējot PLHIV populāciju kopumā, secināts, ka personām bez ART pieredzes vai bez specializētās aprūpes pieredzes ir zemāks risks attiecībā uz AIDS stadijas agrāku iestāšanos. Fakts, ka personām bez specializētās aprūpes pieredzes HIV infekcijas progresēšanas rādītāji būtu lēnāki, ir apšaubāms. Visticamāk sakarībā ir pretēja, proti, ja PLHIV pēc infekcijas diagnosticēšanas nav

stājusies uzskaitē LIC, attiecīgi nav nonākusi saskarē ar HIV aprūpes veicējiem, līdz ar to medicīnas personālam nav bijusi iespēja izvērtēt konkrētās personas veselības stāvokli un noteikt AIDS statusu. T.i., ja persona negriežas pie ārsta, ārstam attiecīgi nav iespējas diagnosticēt AIDS gadījumā, ja personai tas ir. Un attiecīgi reģistrā persona parādās kā joprojām esoša HIV latentajā fāzē.

Fakts, ka personām bez ART pieredzes ir augstāks AIDS risks, ir likumsakarīgs. Tā kā Latvijā, kā aprakstīts iepriekš, ART tiek uzsākta vēlu, praktiski AIDS stadijā, protams, ka personām ar ART pieredzi AIDS rādītāji būs augstāki, savukārt personām bez pieredzes zemāki, jo tām vēl nav īstenojušies terapijas uzsākšanas kritēriji.

Tāpat pētījumā konstatēts, ka personām bez specializētās HIV aprūpes pieredzes ir zemāka HIV cēloņspecifiskā mirstība, salīdzinot ar personām, kuras saņēmušas ART (ar pārtraukumiem). Līdzīgi kā AIDS gadījumā, arī šeit aprūpes neesamības – mirstības cēloņu-seku sakarība varētu būt pretēja, respektīvi, nevis mirstība personām bez aprūpes pieredzes ir zemāka, bet gan personas bez aprūpes pieredzes visticamāk ir bez veselības sūdzībām, kā dēļ tās arī negriežas pie ārsta. T.i. šādas personas var būt ar relatīvi labāku veselības stāvokli kā personas, kuras regulāri apmeklē infektologu. Līdz ar to tām ir attiecīgi zemāki mirstības rādītāji no ar HIV saistītiem nāves cēloņiem.

Pētījumā vīrushepatīta C koinfekcija netika identificēta kā nozīmīgs HIV iznākumu rādītājus ietekmējošs faktors. Lai gan literatūrā ir identificējamās publikācijas, kurās HCV izrādījušies sliktāku HIV iznākumu rādītāju determinante^{10,75,76,77,78,79}, ir atrodami arī pētījumi, kuros atrade ir līdzīga promocijas darba ietvaros veiktās analīzes rezultātiem^{8,80,81,82}. Turpmākajos pētījumos Latvijā, līdzīgi kā D:A:D kohortas pētījumā⁸, precīzākai izpratnei par HCV ietekmi uz PLHIV veselības iznākumiem kā atsevišķa nāves cēloņu grupa būtu izdalāma „aknu saslimšanas”.

Tā kā 2010.gadā ieviestas ievērojamas izmaiņas HIV ārstēšanā un aprūpē – notikusi aprūpes decentralizācija, ART medikamenti iekļauti valsts kompensējamo zāļu sarakstā, panākts medikamentu cenu samazinājums^{130,235}, būtu nepieciešams arī turpmāk sekot līdzī HIV iznākumu rādītāju tendencēm, kā arī attiecīgi aktualizēt šos rādītājus ietekmējošos faktoros, kas ļautu noskaidrot, vai ieviestās izmaiņas ir ietekmējušas šajā pētījumā atrastās tendences un sakarības, t.i., vai ir panākta situācijas uzlabošanās.

Paralēli tam valstī būtu nepieciešams veikt pētījumus par PLHIV dzīves kvalitāti, jo sabiedrības veselības interešu lokā nav tikai personu mūža ilguma

pagarināšana, bet arī, lai šos dzīves gadus indivīds varētu pavadīt ar labu dzīves kvalitāti⁵⁶. Cik zināms, Latvijā līdz šim šāds PLHIV dzīves kvalitātes izvērtējums nav veikts.

Promocijas darba ietvaros veiktajam pētījumam konstatēti vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, kā jebkurā pētījumā, kurā izmantoti slimību reģistra dati, analizēta informācija tikai par diagnosticētajiem un reģistram ziņotajiem HIV gadījumiem, kas rada selekcijas novirzes draudus. Pēc UNAIDS aplēsēm, Latvijā patiesais HIV inficēto personu skaits ir aptuveni divas reizes lielāks par reģistrēto gadījumu skaitu (2009.gadā 8600 gadījumu)⁵. Līdz ar to patiesie AIDS incidences, PLHIV mirstības un potenciāli zaudēto mūža gadu rādītāji ir lēšami augstāki.

Otrkārt - pētījumā tika aplūkota izdzīvotība līdz AIDS stadijai. Informācija par personas AIDS statusu tika iegūta no HIV/AIDS gadījumu reģistra. Jāņem vērā, ka AIDS ir iespējams diagnosticēt (un attiecīgi pēc tam reģistrēt) tikai tad, ja persona griežas pie ārsta infektologa LIC. Taču pētījumā noskaidrots, ka aptuveni trešā daļa PLHIV vecumā virs 14 gadiem nav stājušās LIC uzskaitē. Turklāt arī daļa pacientu, kuri atrodas LIC uzraudzībā, pie ārsta griežas neregulāri. Tātad, iespējams, izdzīvotība līdz AIDS pētījumā ir pārvērtēta nediagnosticēto gadījumu dēļ.

Treškārt, AIDS izdzīvotības noteikšanai tika izmantotas Kaplana-Meiera izdzīvotības līknes un Koksas proporcionālo draudu modelis. Nāves gadījumi, kas notikuši, nerasniedzot AIDS stadiju, tika cenzēti uz labo pusi (*right-censored*). Izmantojot šādu pieeju tiek pieņemts, ka, ja personas nebūtu mirušas, tām būtu līdzīga prognoze attiecībā uz AIDS stadijas iestāšanās straujumu kā personām, kuras nav mirušas. Literatūrā atzīmēts, ka, ja minētie nāves gadījumi ir saistāmi ar vairāk progresējušu infekciju, AIDS attīstīšanās draudi tiek novērtēti par zemu. Šāda pieeja var radīt kļūdainus secinājumus, ja nāves gadījumu līdz AIDS stadijai skaits ir būtiski atšķirīgs dažādās strātās (vecuma grupās u.tml.)²⁷¹. Pētījumā ir veikti pasākumi šīs kļūdas profilaksei, proti, tika pārbaudīti nāves cēloņi. Gadījumi, kuri nāves gadījumu datu bāzē bija kodēti kā nesaistīti ar HIV infekciju, tika individuāli pārbaudīti un, ja SSK-10 kods atbilda kādai no AIDS indikatorslimībām, tas, kontekstā ar iepriekšējiem nāves cēloņiem tika pārklasificēts kā AIDS. Taču šāda pieeja neizslēdz iepriekš aprakstīto ierobežojumu pilnībā.

Analizējot PLHIV nāves cēloņus secināts, ka nāves gadījumu datu bāzē tie visnotaļ bieži parādās ar piezīmi „neprecizēts”. Piemēram, 10% no HIV kā nāves cēloņa kodiem (B20-B24) bija „B24” („neprecizēta humānā imūndeficīta vīrusa infekcija”).

Tāpat starp norādītajiem tiešajiem nāves cēloņiem bija sastopami t.s. nāves cēloņa definēšanai neizmantojamie kodi (*garbage codes*)⁴⁰¹, piemēram, „R00-R99” („Citur neklasificēti simptomi, pazīmes un anomāla klīniska un laboratorijas atrade”), „I51.8” („Citas neskaidri definētas sirds slimības”), u.tml.. Iepriekš minētais, iespējams, liecina par veidlapas „Medicīniskā apliecība par nāves cēloni” aizpildes kvalitātes aktualizēšanas nepieciešamību.

Vēl pētījumu ierobežo informācijas pieejamība un tas, cik tā ir detalizēta. Piemēram, datu analīzē nav iekļauta informācija par ART ilgumu, terapijā izmantoto medikamentu kombinācijām, izmaiņām lietotajās kombinācijās u.tml.. Minēto detalizēto klīnisko faktoru izpēte gan nebija pētījuma uzdevums, taču šie rādītāji, iespējams, ietekmē novērotās sakarības starp HIV iznākumu rādītājiem un pētītajām neatkarīgajām pazīmēm. Nākotnē būtu detalizētāk pētāmi arī ART pārtraukumu un līdzestības jautājumi, jo darbā lietotā pārtraukuma gadījuma definīcija (vismaz 2 nedēļas nav saņēmti medikamenti), lai gan izmantota citos pētījumos¹⁰, nav sevišķi precīza. Biežāk literatūrā šī indikatora noteikšanai tiek skaitītas pacienta neieņemtās zāļu devas⁷⁴. Šajā darbā informācija par pārtraukumiem balstījās uz ārstu veiktajiem aprakstiem par terapijas procesu pacientu medicīniskajās kartēs un uz izdarītajiem ierakstiem par ārstu konsīlija lēmumiem (terapijas piešķiršanas vai noņemšanas gadījumos).

Noslēgumā secināms, ka pētījuma izvirzītā pirmā hipotēze neapstiprinās. Proti, AIDS incidence, kā arī kopējā un HIV cēloņspecifiskā mirstība Latvijas HIV inficēto personu populācijā atšķirībā no Eiropas reģiona kopējiem rādītājiem pēdējo desmit gadu laikā nesamazinās. Savukārt otrā hipotēze ir apstiprinājusies - HIV infekcijas iznākumi ir saistīti gan ar sociāli demogrāfiskiem, gan veselību ietekmējošo paradumu, gan veselības stāvokli un aprūpi raksturojošiem faktoriem.

5. SECINĀJUMI

1. HIV inficēto personu kopējā populācijā Latvijā 70% ir vīrieši, 61% ir cittautieši, 74% dzīvo Rīgā, 59% infekciju ieguvuši narkotiku injicēšanas ceļā, vecuma mediāna HIV diagnosticēšanas brīdī ir 27 gadi. No personām, kuras infekcijas diagnosticēšanas brīdī bijušas vecākas par 14 gadiem, 26% atradušās ieslodzījumā, 9,2% HIV diagnosticēts vēlu, 15% vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī bijusi zem 10 000 RNS kopijām / ml, 14% saņēmušas antiretrovirālo terapiju ar pārtraukumiem un 8% bez pārtraukumiem, 48% ir inficētas ar vīrushepatītu C.
2. Pētītajā laika periodā Latvijas HIV inficēto personu populācijā AIDS incidence bija 35,4 / 1000 personādos. Pēdējo 10 gadu laikā gan sievietēm, gan vīriešiem AIDS incidence saglabājas nemainīga.
3. Pētītajā laika periodā kopējā Latvijas HIV inficēto personu populācijā mirstība bija 23,7 / 1000 personādos. Pēdējo 8 gadu laikā vīriešu populācijā mirstībai ir tendence pieaugt par 10% gadā, sieviešu populācijā - par 12% gadā.
4. Latvijā mirstība HIV inficēto populācijā 7 reizes pārsniedz rādītājus vispārējā populācijā, šī atšķirība pēdējo 10 gadu laikā pieaug par 7% gadā. Sievietēm mirstības atšķirība no vispārējās populācijas ir izteiktāka.
5. Vismaz 5 gadus bez AIDS nodzīvo 83% un vismaz 10 gadus - 73% HIV inficēto personu Latvijā. Vismaz 5 gadus līdz *exitus letalis* nodzīvo 89% un 10 gadus - 79% inficēto personu.
6. Latvijā risks attiecībā uz agrīnāku AIDS iestāšanos ir par 37% augstāks HIV inficētajām personām, kuras infekciju ieguvušas homoseksuālu dzimumkontakta ceļā (salīdzinājumā ar heteroseksuālu inficēšanās ceļu), par 43% augstāks personām ar pārtraukumiem antiretrovirālajā terapijā, 5 reizes augstāks personām, kurām infekcijas diagnosticēšanas brīdī CD4 šūnu skaits bija zemāks par 200 / μ l (vs. ≥ 500), un par 62% augstāks personām, kurām HIV diagnozes brīdī vīrusu slodze bija augstāka par 100 000 RNS kopijām / ml (vs. 10 000). Risks pieaug par 3%, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu.
7. Latvijā risks attiecībā uz agrīnāku *exitus letalis* iestāšanos ir 2 reizes augstāks HIV inficētām personām, kuras infekciju ieguvušas, injicējot narkotikas (salīdzinājumā

ar homoseksuālu transmisiju), par 45% augstāks personām, kurām infekcija diagnosticēta laikā no 2008.-2010.gadam (salīdzinājumā ar laika periodu no 1987.-1999.gadam), 4 reizes augstāks vēlas HIV diagnosticēšanas gadījumā un 2 reizes augstāks, ja vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī ir virs 100 000 RNS kopijām / ml. Risks pieaug par 6%, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu.

8. Pētītajā laika periodā Latvijā kopumā saistībā ar HIV zaudēti 21 097 potenciālie mūža gadi. Latvijas HIV inficēto personu populācijā cittautieši (vs. latvieši) zaudē 0,7 potenciālos mūža gadus vairāk, personas, kurām infekcija diagnosticēta laikā no 2008.-2010.gadam (vs. 1987.-1999.gadam) - 3 gadus vairāk un personas, kuras nav saņēmušas specializēto HIV aprūpi - 2 gadus vairāk. Vēlas HIV diagnozes gadījumā tiek zaudēti papildus 2 dzīves gadi. Palielinoties personas vecumam diagnozes brīdī par vienu gadu, zaudēto mūža gadu skaits par 0,98 gadiem samazinās. Sievietes ar inkarcerācijas pieredzi zaudē 2 gadus mazāk kā sievietes bez šādas pieredzes.
9. Ar HIV saistītie nāves cēloņi joprojām ir vadošie Latvijas PLHIV populācijā (51% no visiem nāves gadījumiem), otra biežākā nāves cēloņu grupa ir ārējie cēloņi (22%), trešā – asinsrites sistēmas saslimšanas (9%).
10. HIV cēloņspecifiskā mirstība PLHIV populācijā Latvijā pēdējo 10 gadu laikā turpina pieaugt vidēji par 25% gadā. HIV cēloņspecifiskā mirstība ir 2 reizes augstāka personām, kuras infekciju ieguvušas, injicējot narkotikas (salīdzinājumā ar homoseksuālu transmisiju), 3 reizes augstāka personām, kurām infekcija diagnosticēta laikā no 2008.-2010.gadam (salīdzinājumā ar laika periodu no 1987.-1999.gadam), 5 reizes augstāka vēlas HIV diagnosticēšanas gadījumā un 3 reizes augstāka, ja vīrusu slodze infekcijas diagnosticēšanas brīdī ir virs 100 000 RNS kopijām / ml. Mirstība paaugstinās par 4%, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu.
11. PLHIV populācijā Latvijā mirstība no ārējiem cēloņiem pēdējo 10 gadu laikā nemainās. Tā ir par 60% augstāka vīriešiem un 6 reizes augstāka injicējamo narkotiku lietotājiem (salīdzinājumā ar personām, kuras inficējušās homoseksuālās transmisijas ceļā). Mirstība paaugstinās par 4%, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu.

12. PLHIV populācijā Latvijā mirstība no asinsrites sistēmas saslimšanām pēdējo 10 gadu laikā vidēji gadā pieaug par 2 gadījumiem 100 personādos. Mirstība no asinsrites sistēmas saslimšanām pieaug par 10%, palielinoties personas vecumam HIV diagnosticēšanas brīdī par vienu gadu.

6. DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

Promocijas darba ietvaros pirmo reizi Latvijā HIV/AIDS nozarē ir veikts pētījums, apvienojot informāciju no trim datu avotiem - divām valsts nozīmes datubāzēm un HIV inficēto personu medicīniskās dokumentācijas. Iegūtie rezultāti norāda uz datubāžu savstarpējas savietošanas un medicīniskās dokumentācijas elektronizēšanas lietderību.

Viena no pētījuma priekšrocībām ir plašais aplūkots laika periods, proti, no pirmā Latvijā reģistrētā HIV inficēšanās gadījuma 1987.gadā līdz 2010.gada nogalei. Tātad kopumā pētījumā aptverti 23 gadi, datu analīzē iekļaujot visus šajā laika periodā diagnosticētos un reģistrētos HIV gadījumus valstī. Ņemot vērā, ka darbā izmantotie datu avoti aptver visu valsti, izdarītie secinājumi var tikt interpretēti nacionālā mērogā. Ar zināmiem ierobežojumiem rezultāti attiecināmi arī uz citām Austrumeiropas valstīm ar līdzīgu HIV epidēmijas norisi (t.i., liela daļa inficēšanās gadījumu tiek pārnesta, injicējot narkotikas ar kopīgiem piederumiem, valstī ir ierobežojumi HAART pieejamībā u.tml.), piemēram, Igauniju, Ukrainu un citām bijušās Padomju Savienības valstīm.

Pētījuma vēl viena priekšrocība ir plašais aplūkoto neatkarīgo pazīmju loks. Tika pētīti gan personu raksturojoši sociāli demogrāfiski, gan veselības uzvedības, gan ar personas veselības stāvokli un aprūpi saistīti faktori. Proti, datu analīzē tika iekļautas nozīmīgākās pazīmes, kas tiek aplūkotas līdzīga tipa pētījumos arī ārvalstīs.

Tāpat uzsverams, ka darbā izmantotas reprezentatīvas datu statistiskās apstrādes metodes, pierādot HIV iznākumu rādītāju tendenci laikā statistisko ticamību, kā arī identificējot konkrētā pētītā faktora ietekmi uz iznākumu rādītājiem, kas nav atkarīga no pārējām pētītajām pazīmēm. Tādējādi tika radīti apstākļi, lai no darba rezultātiem izdarītu ticamus, uz pierādījumiem balstītus secinājumus par katru datu analīzē iekļauto faktoru.

Šajā pētījumā pirmo reizi nacionālā mērogā gūti pierādījumi par vēlū diagnosticēto HIV gadījumu īpatsvara ik gadus reģistrēto gadījumu vidū izmaiņām ilgā laika periodā. Tāpat pirmo reizi statistiski izvērtēta un skaitliski izteikta vēlas HIV diagnosticēšanas, augstas vīrusu slodzes, kā arī ART pārtraukšanas ietekme uz AIDS un *exitus letalis* iestāšanās straujumu. Pirmo reizi konstatēta statistiskā mijiedarbība starp dzimumu un inkarcerācijas pieredzi attiecībā uz HIV iznākumu, norādot uz iespējamiem

atšķirīgiem veselību ietekmējošiem apstākļiem sieviešu un vīriešu ieslodzījuma vietās valstī.

7. PRAKTISKAIS PIELIETOJUMS

Kā jau minēts, promocijas darba ietvaros tika apvienota informācija no divām neatkarīgām valsts nozīmes datu bāzēm, kā arī informācija no PLHIV medicīniskajām kartēm. Pacientu medicīniskās kartes bija pieejamas drukātā un rokraksta teksta veidā, un atlasītā informācija promocijas darba ietvaros tika elektronizēta. Pētījuma metodoloģija un iegūtie rezultāti apliecina valsts nozīmes datubāžu savstarpējas savietošanas, kā arī medicīniskās dokumentācijas elektronizēšanas lietderību. Ieteicams turpināt valstī uzsākto praksi ar minēto valsts nozīmes datu bāžu sistemātisku savietošanu. Ieteicams nākotnē veidot elektroniskas PLHIV medicīniskās kartes, no kurām būtu ikdienā iespējams sekot līdzi izmaiņām veselības stāvoklī gan indivīda, gan PLHIV populācijas un subpopulāciju līmenī, kā arī identificēt izmaiņu asociētos faktorus.

Pētījums sniedz pierādījumus tam, ka Latvijā HIV/AIDS epidēmijas norisē situācija ir kritiska. Pētījumā iegūtie rezultāti par AIDS incidences un PLHIV mirstības rādītāju asociētajiem faktoriem var sabiedrības veselības praksē tikt izmantoti turpmākai zinātniski pamatotai HIV primārās, sekundārās un terciārās profilakses pasākumu plānošanai (piemēram, izstrādājot HIV izplatības ierobežošanas valsts programmu nākamajam plānošanas periodam (šī brīža programma ir aktuāla līdz 2013.gadam)) un īstenošanai. Proti, darba rezultāti norāda uz vēlu HIV diagnosticēšanu kā vienu no būtiskākajiem HIV iznākumu rādītājus pasliktinošajiem faktoriem neatkarīgi no PLHIV subpopulācijas. Arī pārtraukumi antiretrovirālajā terapijā identificēti kā HIV iznākumu pasliktinošs faktors, kas norāda uz ART pieejamības un līdzestības veicināšanas pasākumu nepieciešamību Latvijā. Būtu lietderīgi veikt turpmākus pētījumus PLHIV vidū konkrētu ART pieejamības un līdzestības šķēršļu identificēšanai, lai pēcāk plānotie un ieviestie pasākumi būtu mērķtiecīgi, PLHIV subpopulācijām specifiski un pieņemami.

Pētījumā izdevies identificēt arī specifiskas grupas, kurām, izstrādājot politiskās plānošanas dokumentus un realizējot primārās, sekundārās un terciārās profilakses aktivitātes, būtu pievēršama īpaša uzmanība. Proti, būtu nepieciešams veikt kulturāli kontekstuālas, zinātniski pamotas aktivitātes romu kopienā. Tāpat pētījums uzrāda nepieciešamību paplašināt esošās un ieviest jaunas iniciatīvas narkotiku injicētāju populācijā, īpašu uzmanību veltot nāves gadījumu prevencijai narkotisko vielu pārdozēšanas dēļ. Tāpat valstī ieviešamas speciāli VSV populācijai piemērotas

aktivitātes, jo līdz šim tādas nav bijušas pieejamas. Darba rezultāti norāda uz ieslodzījuma vietām kā potenciālu PLHIV veselību veicinošu faktoru gadījumā, kad tiek nodrošināti labvēlīgāki dzīves apstākļi, intensificēta ieslodzīto nodarbinātība u.tml.. Patlaban šāda situācija attiecināma uz PLHIV sieviešu populāciju. Būtu jāvelta pastiprināta uzmanība līdzīgu rezultātu sasniegšanai vīriešu penitenciārajās iestādēs.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- ¹ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Terminology Guidelines – Revised version – Switzerland, Geneva: UNAIDS, 2011.
- ² United Nations. Resolution: United Nations Millennium Declaration. General Assembly Fifty-fifth session, 18.09.2000.
- ³ Pasaules Veselības organizācija. Veselība-21: veselību visiem politikas pamatnostādnes PVO Eiropas reģionam. Kopenhāgena: Pasaules Veselības organizācija, Eiropas Reģionālais birojs, 1999. - 48.-59.lpp.
- ⁴ Gallo R. C., Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS // The New England Journal of Medicine, 2003; 349 (24): 2283-2285.
- ⁵ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Switzerland, Geneva: UNAIDS, 2010.
- ⁶ European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2010. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. – Pp. 21-69.
- ⁷ European Commission, Eurostat. Search Database, Population and social conditions // http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database (sk. 12.05.2012.)
- ⁸ The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study // AIDS, 2010; 24: 1537-1548.
- ⁹ McDavid Harrison K., Song R., Zhang X. Life Expectancy After HIV Diagnosis Based on National HIV Surveillance Data From 25 States, United States // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2010; 53 (1): 124-130.
- ¹⁰ Lohse N., Hansen A. B. E., Pedersen G., et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995-2005 // Annals of Internal Medicine, 2007; 146 (2): 87-96.
- ¹¹ Lewden C., Bouteloup V., De Wit S., et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from large European observational cohort collaboration // International Journal of Epidemiology, 2012; 41: 433-445.
- ¹² Haacker M. The Impact of HIV/AIDS on Government Finance and Public Services // The Macroeconomics of HIV/AIDS / Ed. By Haacker M. – Washington, D.C.: International Monetary Fund, 2004. – Pp. 198-258.
- ¹³ Rugāja Z., Tuča I. Pārskats par HIV/AIDS ārstēšanai paredzēto zāļu iekļaušanu kompensējamo zāļu sarakstā 2010.gadā. Rīga: Veselības ekonomikas centrs, 2011. - 4.-13.lpp.

-
- ¹⁴ Granich R., Crowley S., Vitoria M., et al. Highly active antiretroviral treatment as prevention of HIV transmission: review of scientific evidence and update // *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010; 5: 298-304.
- ¹⁵ McIntosh W. A., Thomas J. K. Economic and other societal determinants of the prevalence of HIV: A Test of Competing Hypotheses // *The Sociological Quarterly*, 2004; 45 (2): 303-324.
- ¹⁶ Walmsley S. L., Loutfy M. R. Meeting the Unique Needs of HIV-Positive Women // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 613-647.
- ¹⁷ Braga P., Cardoso M. R. A., Seguardo A. C. Gender Differences in Survival in an HIV/AIDS Cohort from São Paulo, Brazil // *AIDS Patient Care and STDs*, 2007; 21 (5): 321-328.
- ¹⁸ Poundstone K. E., Chaisson R. E., Moore R. D. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy // *AIDS*, 2001; 15: 1115-1123.
- ¹⁹ McDonald K., Bartos M., Rosenthal D. Australian women living with HIV/AIDS are more skeptical than men about antiretroviral treatment // *AIDS Care*, 2001; 13 (1): 15-26.
- ²⁰ Jarrin I., Geskus R., Bhaskaran K., et al. Gender Differences in HIV Progression to AIDS and Death in Industrialized Countries: Slower Disease Progression Following HIV Seroconversion in Women // *American Journal of Epidemiology*, 2008; 168 (5): 532-540.
- ²¹ Mills E. J., Bakanda C., Birungi J., et al. Male gender predicts mortality in a large cohort of patients receiving antiretroviral therapy in Uganda // *Journal of the International AIDS Society*, 2011; 14: 52.
- ²² Fang C. T., Chang Y. Y., Hsu H. M., et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy // *QJM*, 2007; 100: 97-105.
- ²³ Losina E., Schackman B. R., Sadownik S. N., et al. Racial and Sex Disparities in Life Expectancy Losses among HIV-Infected Persons in United States: Impact of Risk Behavior, Late Initiation, and Early Discontinuation of Antiretroviral Therapy // *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 49: 1570-1578.
- ²⁴ Mulissa Z., Jerene D., Lindtjørn B. Patients Present Earlier and Survival Has Improved, but Pre-ART Attrition Is High in a Six-Year HIV Cohort Data from Ethiopia // *PLoS ONE*, 2010; 5 (10): e13268.
- ²⁵ Hogg R., Lima V., Sterne J. A. C., et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies // *The Lancet*, 2008; 372: 293-299.

-
- ²⁶ Mocroft A., Gill M. J., Davidson W., et al. Are There Gender Differences in Starting Protease Inhibitors, HAART, and Disease Progression Despite Equal Access to Care? // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000; 24: 475-482.
- ²⁷ Babiker A., Darby S., De Angelis D., et al. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis // *The Lancet*, 2000; 335: 1131-1137.
- ²⁸ Prins M., Meyer L., Hessel N. A. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras // *AIDS*, 2005; 19: 357-370.
- ²⁹ Nicastrì E., Angeletti C., Palmisano L., et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1-infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy // *AIDS*, 2005; 19: 577-583.
- ³⁰ Egger M., May M., Chêne G., et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies // *The Lancet*, 2002; 360: 119-129.
- ³¹ Porter K., Babiker A. G., Darbyshire J. H., et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART // *The Lancet*, 2003; 362: 1267-1274.
- ³² Micheloud D., Berenguer J., Bellón J. M., et al. Negative influence of age on CD4+ cell recovery after highly active antiretroviral therapy in naïve HIV-1-infected patients with severe immunodeficiency // *Journal of Infection*, 2008; 56: 130-136.
- ³³ Shah R., Bradbeer C. Women and HIV – revisited ten years on // *International Journal of STD & AIDS*, 2000; 11: 277-283.
- ³⁴ Espinoza L., Hall I., Hu X. Diagnoses of HIV infection Among Hispanics/Latinos in 40 States and Puerto Rico, 2006-2009 // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012; 60 (2): 205-213.
- ³⁵ Cook J. A., Grey D., Burke J., et al. Depressive Symptoms and AIDS-Related Mortality Among a Multisite Cohort of HIV-Positive Women // *American Journal of Public Health*, 2004; 94 (7): 1133-1140.
- ³⁶ Starace F., Ammassari A., Trotta M. P., et al. Depression Is a Risk Factor for Suboptimal Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002; 31: S136-S139.
- ³⁷ Tumbarello M., Rabagliati R., de Gaetano Donati K., et al. Older age does not influence CD4 cell recovery in HIV-I infected patients receiving Highly Active Anti Retroviral Therapy // *BMC Infectious Diseases*, 2004; 4: 46.

-
- ³⁸ Goodkin K., Shapshak P., Asthana D., et al. Older age and plasma viral load in HIV-1 infection // *AIDS*, 2004; 18 (1): S87-S98.
- ³⁹ Cargill V. A., Stone V. E. HIV/AIDS: A Minority Health Issue // *The Medical Clinics of North America*, 2005; 89: 895-912.
- ⁴⁰ Brown D. C., Hubbard McCree D., Eke A. N. African Americans and HIV: Epidemiology, Context, Behavioral Interventions, and Future Directions for Prevention // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 656-678.
- ⁴¹ Rubin M. S., Colen C. G., Link B. G. Examination of Inequalities in HIV/AIDS Mortality in the United States From a Fundamental Cause Perspective // *American Journal of Public Health*, 2009; 100 (6): 1053-1059.
- ⁴² Pantazis N., Morrison C., Amornkul P. N., et al. Differences in HIV Natural History among African and Non-African Seroconverters in Europe and Seroconverters in Sub-Saharan Africa // *PLoS ONE*, 2012; 7 (3): e32369.
- ⁴³ United Nations Statistics Division. Population density and urbanization: concepts and definitions // <http://unstats.un.org/unsd/demographic/sconcerns/densurb/densurbmethods.htm> (sk. 26.06.2012.)
- ⁴⁴ European Commission, Eurostat. Eurostat regional yearbook 2010. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. - Pp. 240-249.
- ⁴⁵ Ohl M., Tate J., Duggal M., et al. Rural Residence Is Associated With Delayed Care Entry and Increased Mortality Among Veterans With Human Immunodeficiency Virus Infection // *Medical Care*, 2010; 48 (12): 1064-1070.
- ⁴⁶ Lahey T., Lin M., Marsh B., et al. Increased Mortality in Rural Patients with HIV in New England // *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007; 23 (5): 693-698.
- ⁴⁷ Heckman T. G., Solami A. M., Peters J. Et al. Barriers to care among persons living with HIV/AIDS in urban and rural areas // *AIDS Care*, 1998; 10 (3): 365-375.
- ⁴⁸ Iralu J., Duran B., Pearson C. R., et al. Risk Factors for HIV Disease Progression in Rural Southwest American Indian Population // *Public Health Reports*, 2010; 125 (supplement 4): 43-50.
- ⁴⁹ Palepu A., Tyndall M. W., Li K., et al. Alcohol Use and Incarceration Adversely Affect HIV-1 RNA Suppression Among Injecting Drug Users Starting Antiretroviral Therapy // *Journal of Urban Health*, 2003; 80 (4): 667-675.

-
- ⁵⁰ Youmans E., Burch J., Moran R., et al. Disease progression and Characteristics of HIV-infected Women With and Without a History of Criminal Justice Involvement // *AIDS Behavior*, 2011; DOI 10.1007/s10461-011-0057-1.
- ⁵¹ Caylà J. A., Marco A., Bedoya A., et al. Differential Characteristics of AIDS Patients with a History of Imprisonment // *International Journal of Epidemiology*, 1995; 24 (6): 1188-1196.
- ⁵² Pehrson P. O., Lindbäck S., Lidman C., et al. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men: implications for immunology // *AIDS*, 1997; 11: 1007-1012.
- ⁵³ Ouverney E. P., Teixeira S. L. M., Silva-de-Jesus C., et al. HIV-1 binding and neutralizing antibodies of injecting drug users // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2005; 38: 1313-1320.
- ⁵⁴ Lloyd-Smith E., Brodtkin E., Wood E., et al. Impact of HAART and injection drug use on life expectancy of two HIV-positive cohorts in British Columbia // *AIDS*, 2006; 20 (3): 445-450.
- ⁵⁵ Pérez-Hoyos S., del Amo J., Muga R., et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: differences by transmission category // *AIDS*, 2003; 17: 353-359.
- ⁵⁶ Bermudez-Tamayo C., Martin J. J. M., Ruiz-Pérez I., et al. Factors associated with improvement in disability-adjusted life years in patients with HIV/AIDS // *BMC Public Health*, 2008; 8:362.
- ⁵⁷ Grigoryan A., Hall H. I., Durant T., Wei X. Late HIV Diagnosis and Determinants of Progression to AIDS or Death after Diagnosis among Injecting Drug Users, 33 States, 1996-2004 // *PLoS ONE*, 2009; 4 (2): e4445.
- ⁵⁸ Rodríguez-Arenas Á., Jarrín I., Del Amo J., et al. Delay in the Initiation of HAART, Poorer Virological Response, and Higher Mortality among HIV-Infected Injecting Drug Users in Spain // *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2006; 22 (8): 715-723.
- ⁵⁹ Sobrino-Vegas P., García-San Miguel L., Caro-Murillo A. M., et al. Delayed Diagnosis of HIV infection in a Multicenter Cohort: Prevalence, Risk Factors, Response to HAART and Impact on Mortality // *Current HIV Research*, 2009; 7: 224-230.
- ⁶⁰ Keruly J. C., Moore R. D. Immune Status at Presentation to Care Did Not Improve among Antiretroviral-Naive Persons from 1990 to 2006 // *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 45: 1369-1374.

-
- ⁶¹ Chow K. Y., Anf L. W., Verghesse I., et al. Measurable Predictive Factors for Progression to AIDS among HIV-infected Patients in Singapore // *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 2005; 34: 84-89.
- ⁶² Kee M. K., Lee J. H., Kim E. J., et al. Improvement in survival among HIV-infected individuals in the Republic of Korea: Need for and early HIV diagnosis // *BMC Infectious Diseases*, 2009; 9: 128.
- ⁶³ Nakagawa F., Lodwick R. K., Smith C. J., et al. Projected life expectancy of people living with HIV according to timing of diagnosis // *AIDS*, 2012; 26 (3): 335-343.
- ⁶⁴ Goujard C., Bonarek M., Meyer L., et al. CD4 Cell Count and HIV DNA Level Are Independent Predictors of Disease Progression after Primary HIV Type 1 Infection in Untreated Patients // *Clinical Infectious Diseases*, 2006; 42: 709-715.
- ⁶⁵ Touloumi G., Hatzakis A., Rosenberg P. S., et al. Effects of age at seroconversion and baseline HIV RNA level on the loss of CD4+ cells among persons with hemophilia // *AIDS*, 1998; 12: 1691-1697.
- ⁶⁶ Mellors J. W., Kingsley L. A., Rinaldo C. R., et al. Quantification of HIV-1 RNA in Plasma Predicts Outcome after Seroconversion // *Annals of Internal Medicine*, 1995; 122: 573-579.
- ⁶⁷ Hubert J. B., Burgard M., Dussaix E., et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with known date of infection // *AIDS*, 2000; 14: 123-131.
- ⁶⁸ Phillips A. N., Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral-naive individuals and those treated in the monotherapy era // *AIDS*, 2004; 18: 51-58.
- ⁶⁹ Olsen C. H., Gatell J., Ledergerber B., et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell counts, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen // *AIDS*, 2005; 19: 319-330.
- ⁷⁰ Langford S. E., Ananworanich J., Cooper D. A. Predictors of disease progression in HIV-infection: a review // *AIDS Research and Therapy*, 2007; 4: 11.
- ⁷¹ Arduino J. M., Fischl M. A., Stanley K., et al. Do HIV type 1 RNA levels provide additional prognostic value to CD4(+) T lymphocyte counts in patients with advanced HIV type 1 infection? // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 2001; 17 (12): 1099-1105.
- ⁷² Barrón Y., Cole S. R., Greenblatt R. M., et al. Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy // *AIDS*, 2004; 18: 1579-1584.

-
- ⁷³ Giordano T. P., Gifford A. L., White A. C., et al. Retention in Care: A Challenge to Survival with HIV infection // *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44: 1493-1499.
- ⁷⁴ Ortego C., Huedo-Medina T. B., Llorca J., et al. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): A Meta-Analysis // *AIDS and Behavior*, 2011; 15: 1381-1396.
- ⁷⁵ Braitstein P., Yip B., Montessori V., et al. Effect of serostatus for hepatitis C virus on mortality among antiretrovirally naive HIV-positive patients // *Canadian Medical Association Journal*, 2005; 173 (2): 160-164.
- ⁷⁶ Greub G., Ledergerber B., Battegay M., et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus Coinfection: the Swiss HIV Cohort Study // *The Lancet*, 2000; 356: 1800-1805.
- ⁷⁷ Operskalski E. A., Kovacs A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies // *Current HIV/AIDS Reports*, 2011; 8: 12-22.
- ⁷⁸ d'Arminio Monforte A., Cozzi-Lepri A., Castagna A., et al. Risk of Developing Specific AIDS-Defining Illnesses in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus With or Without Liver Cirrhosis // *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 49: 612-622.
- ⁷⁹ Dorrucchi M., Valdarchi C., Suligoi B., et al. The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy // *AIDS*, 2004; 18: 2313-2318.
- ⁸⁰ Kim A. Y., Chung R. T. Coinfection With HIV-1 and HCV - A One-Two Punch // *Gastroenterology*, 2009; 137 (3): 795-814.
- ⁸¹ Sulkowski M. S., Moore R. D., Mehta S. H., et al. Hepatitis C and Progression of HIV Disease // *Journal of the American Medical Association*, 2002; 288 (2): 199-206.
- ⁸² Rockstroh J. K., Mocroft A., Soriano V., et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy // *The Journal of Infectious Diseases*, 2005; 192: 992-1002.
- ⁸³ Oppenheimer G. M., Bayer R. An Epidemic of Unknown Proportion: The First Decade of HIV/AIDS // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 3-17.
- ⁸⁴ Gottlieb M. S., Schanker H. M., Fan P. T., et al. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles // *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1981; 30 (21): 1-3.
- ⁸⁵ Whiteside A. HIV/AIDS, A Very Short Introduction. USA, New York: Oxford University Press, 2008. – Pp. 1-21.

-
- ⁸⁶ Mazjānis I., Tirāns E. Infekcijas slimības, rokasgrāmata – 2.izdevums – Rīga, 2006. – 644.-646., 972.-973.lpp.
- ⁸⁷ Kalniņa V. I. Virusoloģija. Rīga: SIA „Nacionālais apgāds”, 2003. – 115.-122.lpp.
- ⁸⁸ Fan H. Y., Conner R. F., Villarreal L. P. AIDS, science and society – 6th edition – UK, London: Jones and Barlett Publishers, 2011.
- ⁸⁹ Friedman-Kien A., Laubenstein L., Marmor M., et al. Kaposi’s Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1981; 30 (25): 305-308.
- ⁹⁰ Task Force on Kaposi’s Sarcoma and Opportunistic Infections. Update on Kaposi’s Sarcoma and Opportunistic Infections in Previously Healthy Persons – United States // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1982; 31 (22): 294, 300-301.
- ⁹¹ Ehrenkranz N. J., Rubini J., Gunn R., et al. Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1982; 31 (27): 365-367.
- ⁹² Ammann A., Cowan M., Wara D., et al. Possible Transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1982; 31 (48): 652-654.
- ⁹³ O’Reilly R., Kirkpatrick D., Butkus Small C., et al. Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants – New York, New Jersey, California // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1982; 31 (49): 665-667.
- ⁹⁴ Lowry T. P. Psychosexual Aspects of the Volatile Nitrites // Journal of Psychoactive Drugs, 1982; 14 (2): 77-79.
- ⁹⁵ Haverkos H. W., Dougherty J. A. Health Hazards of Nitrite Inhalants: NIDA Research Monograph. USA: Washington DC, 1988. – Pp. 5, 87.
- ⁹⁶ Lange W. R., Fralich J. Nitrite Inhalants: promising and discouraging news // British Journal of Addiction, 1989; 84: 121-123.
- ⁹⁷ Labataille L. M. Amyl nitrite employed in homosexual relations // Medical Aspects of Human Sexuality, 1975; 19: 122.
- ⁹⁸ Card J. J., Amarillas A., Conner A., et al. The Complete HIV/AIDS Teaching Kit. USA, New York: Springer Publishing Company, 2008.
- ⁹⁹ Task Force on Acquired Immune Deficiency Syndrome. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – United States // Morbidity and Mortality Weekly Report, 1982; 31 (37): 507-508, 513-514.

-
- ¹⁰⁰ Gallo R. C. A Personal History of the Discover of HIV // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 20-27.
- ¹⁰¹ Barré-Sinoussi F., Chermann C., Rey F., et al. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) // Science, 1983; 220 (4599): 868-871.
- ¹⁰² Popovic M., Sarngadharan M. G., Read E., et al. Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS // Science, 1984; 224 (4648): 497-500.
- ¹⁰³ Nahamias A. J., Weiss J., Yao X., et al. Evidence for human infection with an HTLV III / LAV-like virus in Central Africa, 1959 // The Lancet, 1986; 1279-1280.
- ¹⁰⁴ Corbitt G., Bailey A. S., Williams G. HIV infection in Manchester, 1959 // The Lancet, 1990; 336 (8706): 51.
- ¹⁰⁵ Hahn B. H., Shaw G. M., De Cock K. M., et al. AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications // Science, 2000; 287: 607-614.
- ¹⁰⁶ Frøland S. S., Jenum P., Lindboe C. F., et al. HIV-1 infection in Norwegian family before 1970 // The Lancet, 1988; 1 (8598): 1344-1345.
- ¹⁰⁷ Zhu T., Korber B. T., Nahmias A. J., et al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic // Nature, 1998; 391: 594-597.
- ¹⁰⁸ Korber B., Muldoon M., Theiler J., et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains // Science, 2000; 288 (5472): 1789-1796.
- ¹⁰⁹ Worobey M., Gemmel M., Teuwen D. E., et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960 // Nature, 2008; 455: 661-664.
- ¹¹⁰ Reitz M. S. Virology of HIV // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 98-117.
- ¹¹¹ Katzourakis A., Tristem M., Pybus O. G., et al. Discovery and analysis of the first endogenous lentivirus // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007; 104 (15): 6261-6265.
- ¹¹² Heath K. V., Frank O., Montaner J. S. G., et al. Human immunodeficiency virus (HIV) / acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) mortality in industrialized nations, 1987-1991 // International Journal of Epidemiology, 1998; 27: 685-690.

-
- ¹¹³ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update 2009. Switzerland, Geneva: UNAIDS, 2009.
- ¹¹⁴ Karim Q. A., Kharsany A. B. M. Epidemiology of HIV/AIDS // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. by Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 81-97.
- ¹¹⁵ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Practical Guidelines for Intensifying HIV Prevention: Towards Universal Access. Switzerland, Geneva: UNAIDS, 2007. – Pp. 13-16.
- ¹¹⁶ Gupta G. R., Parkhurst J. O., Ogden J., et al. Structural approaches to HIV prevention // *The Lancet*, 2008; 372: 764-775.
- ¹¹⁷ Cowan F., Pettifor A. HIV in adolescents in sub-Saharan Africa // *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2009; 4: 288-293.
- ¹¹⁸ García-Calleja J. M., Gouws E., Ghys P. D. National population based HIV prevalence surveys in sub-Saharan Africa: results and implications for HIV and AIDS estimates // *Sexually Transmitted Infections*, 2006; 82: 64-70.
- ¹¹⁹ Karim Q. A., Karim S. S. A. The evolving HIV epidemic in South Africa // *International Journal of Epidemiology*, 2002; 31: 37-40.
- ¹²⁰ Cahn P., Sued O. AIDS in Latin America and the Carribean // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 865-887.
- ¹²¹ Lo Y. R., Nguyen T. T. T., Srikantiah P., et al. AIDS in Asia and the Pacific // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. by Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 839-864.
- ¹²² Mathers B. M., Degenhardt L., Phillips B., et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review // *The Lancet*, 2008; 372: 1733-1745.
- ¹²³ Baral S., Sifakis F., Cleghorn F., et al. Elevated Risk for HIV Infection among Men Who Have Sex with Men in Low- and Middle-Income Countries 2000-2006: A Systematic Review // *PLoS Medicine*, 2007; 4 (12): 1901-1911.
- ¹²⁴ Shawky S., Soliman C., Kassak K. M., et al. HIV Surveillance and Epidemic Profile in the Middle East and North Africa // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009; 51 (3): 83-95.

-
- ¹²⁵ Lioznov D., Ruutel K., Uuskula A., et al. AIDS in Eastern Europe and Central Asia // HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology / Ed. by Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 820-838.
- ¹²⁶ Rhodes T., Sarang A., Bobrik A., et al. HIV transmission and HIV prevention associated with injecting drug use in the Russian Federation // International Journal of Drug Policy, 2004; 15: 1-16.
- ¹²⁷ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Switzerland, Geneva: UNAIDS, 2008. – Pp. 52-53.
- ¹²⁸ Latvijas Republikas Ministru kabinets. Rīkojums Nr. 101 „Par Slimību profilakses un kontroles centra izveidošanu un Veselības ministrijas un Zemkopības ministrijas padotībā esošo valsts pārvaldes iestāžu reorganizāciju” (21.02.2012.). Latvijas Vēstnesis, 28.02.2012; 33 (4636).
- ¹²⁹ Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde. Demogrāfija 2011: statistisko datu krājums. Rīga: Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2011. – 12.-16.lpp.
- ¹³⁰ Pūgule I., Trapencieris M., Zīle A., et al. Situācija narkomānijas problēmas jomā Latvijā 2010.gadā: Nacionālais ziņojums. Rīga: Nacionālais veselības dienests, 2011. – 6.-10., 31., 52.-56.lpp.
- ¹³¹ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Country progress report: Latvia. Latvia, Riga, 2012. – Pp. 6.
- ¹³² Veselības attīstības valsts institūts, Tartu Universitāte, Sabiedrības veselības aģentūra Lietuvas AIDS centrs, Latvijas Republikas Veselības ministrija, Tuberkulozes un plaušu slimību valsts aģentūra. HIV un citu infekciju slimību prevalences un asociētās riska uzvedības izplatības noteikšana injicējamo narkotiku lietotāju vidū Latvijā, Lietuvā un Igaunijā 2007.gadā: Pētījuma rezultāti. Igaunija, Tallina: Veselības attīstības valsts institūts, 2009. – 30.lpp.
- ¹³³ Friedland G. H., Saltzman B., Vileno J., et al. Survival Differences in Patients with AIDS // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1991; 4: 144-153.
- ¹³⁴ Rothenberg R., Woelfel M., Stoneburner R., et al. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City // New England Journal of Medicine, 1987; 317 (21): 1297-1302.
- ¹³⁵ World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision. Geneva: World Health Organization, 1992.

-
- ¹³⁶ Porter K., Babiker A., Walker S., et al. Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE // *HIV medicine*, 2000; 1: 224-231.
- ¹³⁷ Waters L., Scourfield A., Nelson M. Treatment of HIV // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 389-403.
- ¹³⁸ Moore R. D. Understanding the Clinical and Economic Outcomes of HIV Therapy: The Johns Hopkins HIV Clinical Practice Cohort // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1998; 17 (1): S38-S41.
- ¹³⁹ Williams I. G., De Cock K. M. The XI International Conference on AIDS Vancouver 7-12 July 1996. A review of Clinical Science Track B // *Genitourinary Medicine*, 1996; 72: 365-369.
- ¹⁴⁰ Wilck M. B., Sax P. E. Antiretroviral Therapy // *HIV – 3rd edition – USA: American College of Physicians*, 2007. – Pp. 75-113.
- ¹⁴¹ Auld A. F., Ellerbrock T. V. Commentary: Can mortality rates among adult antiretroviral therapy patients in Europe reach levels similar to those experienced in the general population // *International Journal of Epidemiology*, 2012; 41: 445-447.
- ¹⁴² Bénard A., Tessier J. F., Rambeloarisoa J., et al. HIV infection and tobacco smoking behaviours: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002 // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006; 10 (4): 378-383.
- ¹⁴³ Galvan F. H., Bing E. G., Fleishman J. A., et al. The Prevalence of Alcohol Consumption and Heavy Drinking among People with HIV in the United States: Results from the HIV Cost and Services Utilization Study // *Journal Of Studies On Alcohol*, 2002; 63 (2): 179-186.
- ¹⁴⁴ Mamary E. M., Bahrs D., Martinez S. Cigarette Smoking and the Desire to Quit Among Individuals Living with HIV // *AIDS Patient Care and STDs*, 2002; 16 (1): 39-42.
- ¹⁴⁵ Greenland S., O'Rourke K. Meta-Analysis // *Modern Epidemiology* / Ed. By Rothman K. J., Greenland S., Lash T. L. – 3rd ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – Pp. 656-657.
- ¹⁴⁶ Eiropas Narkotiku un narkomānijas uzraudzības centrs. Situācija narkomānijas problēmas jomā Eiropā: 2011.gada ziņojums. Luksemburga: Eiropas Savienības Publikāciju birojs, 2011. – 32.-78.lpp.
- ¹⁴⁷ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Women's voices: Experiences and perceptions of women who face drug-related problems in Europe. Luxembourg: Office for Publications of the European Communities, 2009. – Pp. 3-4.

-
- ¹⁴⁸ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Substance abuse treatment and care for women: Case studies and lessons learned. New York: United Nations, 2004. – Pp. 5-15.
- ¹⁴⁹ Hankins C. Sex, drugs and gender? High time for lived experience to inform action // *International Journal of Drug Policy*, 2008; 19: 95-96.
- ¹⁵⁰ Hay G., Gannon M., MacDougal J., et al. Opiate and crack cocaine use: A new understanding of prevalence // *Drugs: education, prevention and policy*, 2010; 14 (2): 135-147.
- ¹⁵¹ Sņikere S., Trapencieris M., Koroļeva I., et al. Atkarību izraisošo vielu lietošana iedzīvotāju vidū 2011: Analītisks pārskats. Rīga: Nacionālais veselības dienests, 2011. – Pp.126.
- ¹⁵² Balode D., Ferdats A., Dievberna I., et al. Rapid Epidemic Spread of HIV Type 1 Subtype A1 among Intravenous Drug Users in Latvia and Slower Spread of Subtype B among Other Risk Groups // *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2004; 20 (2): 245-249.
- ¹⁵³ Balode D., Skar H., Mild M., et al. Phylogenetic Analysis of the Latvian HIV-1 Epidemic // *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2012; ahead of print. doi:10.1089/aid.2011.0310.
- ¹⁵⁴ Clough L. A., Merino F. L. HIV Transmission // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. by Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 61-80.
- ¹⁵⁵ Kristensen S., Sinkala M., Vermud S. H. Transmission of HIV // *AIDS in Africa* / Ed. by Essex M., Mboup S., Kanki P. J. – New York: Kluwer Academic Publishers, 2002. – Pp. 221-222.
- ¹⁵⁶ Coombs R. W., Reichelderfer P. S., Landay A. L. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women // *AIDS*, 2003; 17 (4): 455-480.
- ¹⁵⁷ Gómez C. A. Preventing HIV in U.S. Women and Girls: A Call for Social Action // *Women's Health Issues*, 2011; 21-6S: S287-S294.
- ¹⁵⁸ Türmen T. Gender and HIV/AIDS // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2003; 82: 411-418.
- ¹⁵⁹ Dunkle K. L., Jewkes R. K., Brown H. C., et al. Gender-based violence, relationship power, and risk of HIV infection in women attending antenatal clinics in South Africa // *The Lancet*, 2004; 363: 1415-1421.
- ¹⁶⁰ Silverman J. G. Key to prevent HIV in women: reduce gender-based violence // *The Lancet*, 2010; 376: 6-7.
- ¹⁶¹ Jewkes R. K., Dunkle K., Nduna M., et al. Intimate partner violence, relationship power inequity, and incidences of HIV infection in young women in South Africa: a cohort study // *The Lancet*, 2010; 376: 41-48.

-
- ¹⁶² Fanslow J., Whitehead A., Silva M., et al. Contraceptive use and associations with intimate partner violence among a population-based sample of New Zealand women // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2008; 48: 83-89.
- ¹⁶³ Jewkes R. HIV and Violence Against Women // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. by Hall J. C., Hall B. J., Cokerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 779-789.
- ¹⁶⁴ Carlson Gielen A., Ghandour R. M., Burke J. G., et al. HIV/AIDS and intimate partner violence // *Trauma, Violence and Abuse*, 2007; 8 (2): 178-198.
- ¹⁶⁵ Hahm H. C., Lee J., Rough K., et al. Gender Power Control, Sexual Experiences, safe Sex Practices, and Potential HIV Risk Behaviors Among Young Asian-American Women // *AIDS and Behavior*, 2012; 16: 179-188.
- ¹⁶⁶ Wyatt G. E., Myers H. F., Williams J. K., et al. Does a History of Trauma Contribute to HIV Risk for Women of Color? Implications for Prevention and Policy // *American Journal of Public Health*, 2002; 92 (4): 660-665.
- ¹⁶⁷ Boily M. C., Baggaley R., Wang L., et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies // *The Lancet Infectious Diseases*, 2009; 9: 118-129.
- ¹⁶⁸ Powers K. A., Poole C., Pettifor A. E., et al. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases*, 2008; 8: 553-563.
- ¹⁶⁹ Lemp G. F., Hirozawa A. M., Cohen J. B., et al. Survival for Women and Men with AIDS // *The Journal of Infectious Diseases*, 1992; 166: 74-79.
- ¹⁷⁰ Melnick S. L., Sherer R., Louis T. A., et al. Survival and Disease Progression According to Gender of Patients With HIV Infection // *Journal of the American Medical Association*, 1994; 272 (24): 1915-1921.
- ¹⁷¹ Aragón T., Lichtensztajn D. Y., Katcher B. S., et al. Calculating expected years of life lost for assessing local ethnic disparities in causes of premature death // *BMC Public Health*, 2008; 8:116.
- ¹⁷² Raine R. Does gender bias exist in the use of specialist health care? // *Journal of Health Services Research & Policy*, 2000; 5 (4): 237-249.
- ¹⁷³ Godin G., Côté H., Naccache H., et al. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: A one-year longitudinal study // *AIDS Care*, 2005; 17 (4): 493-504.

-
- ¹⁷⁴ Berg K. M., Demas P. A., Howard A. A., et al. Gender Differences in Factors Associated with Adherence to Antiretroviral Therapy // *Journal of General Internal Medicine*, 2004; 19: 1111-1117.
- ¹⁷⁵ Stein M. D., Crystal S., Cunningham W. E., et al. Delays in Seeking HIV Care Due to Competing Caregiver Responsibilities // *American Journal of Public Health*, 2000; 90 (7): 1138-1140.
- ¹⁷⁶ Powire R. O., Cu-Uvin S. HIV Infection in Special Populations: Women // *HIV* / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 295-304.
- ¹⁷⁷ French R., Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998; 105: 827-835.
- ¹⁷⁸ Van der Paal L., Shafer L. A., Mayana B. N., et al. Effect of pregnancy on HIV disease progression and survival among women in rural Uganda // *Tropical Medicine and International Health*, 2007; 12 (8): 920-928.
- ¹⁷⁹ Van Benthem B. H. B., Vernazza P., Coutinho R. A., et al. The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women // *AIDS*, 2002; 16: 919-924.
- ¹⁸⁰ Stringer E. M., Levy J., Sinkala M., et al. HIV disease progression by hormonal contraceptive method: secondary analysis of a randomized trial // *AIDS*, 2009; 23: 1377-1382.
- ¹⁸¹ Chu J. H., Gange S. J., Anastos K., et al. Hormonal Contraceptive Use and the Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy // *American Journal of Epidemiology*, 2005; 161: 881-890.
- ¹⁸² Polis C. B., Wawer M. J., Kiwanuka N., et al. Effect of hormonal contraceptive use on HIV progression in female HIV seroconverters in Rakai, Uganda // *AIDS*, 2010; 24: 1937-1944.
- ¹⁸³ Mello V. A., Seguardo A. A., Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates // *Archives of Women's Mental Health*, 2010; 13: 193-199.
- ¹⁸⁴ Ciesla J. A., Roberts J. E. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders // *The American Journal of Psychiatry*, 2001; 158: 725-730.
- ¹⁸⁵ Bayon C., Robertson K., Wolf E., et al. The prevalence of a positive screen for anxiety and / or depression in HIV-1 infected women across Western Europe and Canada – The CRANIUM Study // *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases*, 2012; 1: 3.

-
- ¹⁸⁶ Spire B., Duran S., Souville M., et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach // *Social Science & Medicine*, 2002; 54: 1481-1496.
- ¹⁸⁷ Hessel N. A., Kalinowski A., Benning L., et al. Mortality among Participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study // *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44: 287-294.
- ¹⁸⁸ Cozzi Lepri A., Pezzotti P., Dorrucchi M., et al. HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion // *British Medical Journal*, 1994; 309: 1537.
- ¹⁸⁹ Schneider E., Whitmore S., Glynn M. K., et al. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infections and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years – United States, 2008 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008; 57: 1-8.
- ¹⁹⁰ Moore A. L., Kirk O., Johnson A. M., et al. Virologic, Immunologic, and Clinical Response to Highly Active Antiretroviral Therapy: the Gender Issue Revisited // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003; 32: 452-461.
- ¹⁹¹ European Communities, Eurostat. Health statistics – Atlas on mortality in the European Union. - 2009 ed. - Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009. – Pp. 59-63.
- ¹⁹² DesMeules M., Manuel D., Cho R. Mortality: life and health expectancy of Canadian women // *BMC Women's Health*, 2004; 4 (1): S9.
- ¹⁹³ Weis K. E., Liese A. D., Hussey J., et al. Associations of Rural Residence With Timing of HIV Diagnosis and Stage of Disease at Diagnosis, South Carolina 2001-2005 // *The Journal of Rural Health*, 2010; 26: 105-112.
- ¹⁹⁴ Ohl M. E., Perencevich E. Frequency of human immunodeficiency virus (HIV) testing in urban vs. rural areas of the United States: Results from a nationally-representative sample // *BMC Public Health*, 2001; 11: 681.
- ¹⁹⁵ Putniņa A. Iedzīvotāju reproduktīvā veselība: Pārskats par situāciju Latvijā (2003-2011). Rīga: Biedrība „Pārdzieds”, 2011. – 18.-20., 30.-31.lpp.
- ¹⁹⁶ Ko N. Y., Lai Y. Y., Liu H. Y., Gender differences in HIV manifestations at presentation to care and continuity of care among HIV-infected persons in Taiwan // *AIDS Care*, 2011; 23 (10): 1254-12663.

-
- ¹⁹⁷ Sherr L., Lampe F. C., Clucas C. Et al. Self-reported non-adherence to ART and virological outcome in a multiclinic UK study // *AIDS Care*, 2010; 22 (8): 939-945.
- ¹⁹⁸ Heaven P. C. L. Adolescent Health. The role of individual differences. London: Routledge, 1996. – Pp. 1-23, 86-128.
- ¹⁹⁹ Kotchick B. A., Armistead L., Forehead R L. Sexual Risk Behavior // *Behavioral and Emotional Disorders in Adolescents: Nature, Assessment, and Treatment* / Ed. By Wolf D. A., Mash E. J. – New York: The Guilford Press, 2006. – Pp. 563-588.
- ²⁰⁰ Aberberga-Augškalne L., Koroļova O. Fizioloģija ārstiem. Rīga: SIA „Medicīnas apgāds”, 2007. – 480.-486.lpp.
- ²⁰¹ Brown S. A., Abrantes A. M. Substance Use Disorders // *Behavioral and Emotional Disorders in Adolescents: Nature, Assessment, and Treatment* / Ed. By Wolf D. A., Mash E. J. – New York: The Guilford Press, 2006. – Pp. 226-256.
- ²⁰² European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Trends in injecting drug use in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – Pp. 13-15.
- ²⁰³ Rhodes T., Platt L., Maximova S., et al. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study // *Addiction*, 2006; 101:252-266.
- ²⁰⁴ Zamani S., Kihara M., Gouya M. M., et al. Prevalence of and factors associated with HIV-1 infection among drug users visiting treatment centers in Teheran, Iran // *AIDS*, 2005; 19: 709-716.
- ²⁰⁵ Buttman N., Nielsen A., Munk C., et al. Sexual risk taking behaviours: prevalence and associated factors. A population-based study of 22 000 Danish men // *BMC Public Health*, 2011; 11: 764.
- ²⁰⁶ Johnson A. M., Mercher C. H., Erens B., et al. Sexual behaviours in Britain: partnerships, practices, and HIV risk behaviours // *The Lancet*, 2001; 358: 1835-1842.
- ²⁰⁷ Herlitz C. A., Forsberg M. Sexual behaviours and risk assessment in different age cohorts in the general population of Sweden (1989-2007) // *Scandinavian Journal of Public Health*, 2010; 38: 32-39.
- ²⁰⁸ Parkes A., Wight D., Henderson M., et al. Explaining Associations between Adolescent Substance Use and Condom Use // *Journal of Adolescent Health*, 2007; 40: 180.e1-180.s18.
- ²⁰⁹ Tapert S. F., Aarons G. A., Sedlar G. R., et al. Adolescent substance use and sexual risk-taking behavior // *Journal of Adolescent Health*, 2001; 28 (3): 181-189.

-
- ²¹⁰ Otto-Salaj L. L., Gore-Felton C., McGarvey E., et al. Psychiatric Functioning and Substance Use: Factors Associated with HIV Risk Among Incarcerated Adolescents // *Child Psychiatry and Human Development*, 2002; 33 (2): 91-106.
- ²¹¹ Monasch R., Mahy M. Young people: the centre of the HIV epidemic // *Preventing HIV/AIDS in young people: a systematic review of the evidence from developing countries / Ed. By Ross D.A., Dick B., Ferguson J. – Switzerland: World Health Organization, 2006. – Pp. 15-41.*
- ²¹² Patton G. C., Coffey C., Sawyer S., et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data // *The Lancet*, 2009; 374: 881-892.
- ²¹³ Viard J. P., Mocroft A., Chiesi A., et al. Influence of Age on CD4 Cell Recovery in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy: Evidence from the EuroSIDA Study // *The Journal of Infectious Diseases*, 2001; 183: 1290-1294
- ²¹⁴ Babiker A. G., Peto T., Porter K., et al. Age as a determinant of survival in HIV infection // *Journal of Clinical Epidemiology*, 2001; 54: S16-S21.
- ²¹⁵ Hinkin C. H., Hardy D. J., Mason K. I. Et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effects of patient age, cognitive status, and substance abuse // *AIDS*, 2004; 18 (1): S19-S25.
- ²¹⁶ Nazroo J. Y., Williams D. R. The social determination of ethnic / racial inequalities in health // *Social Determinants of Health / Ed. By Marmot M., Wilkinson R. G. - 2nd ed. - New York: Oxford University Press, 2006. - Pp. 238-266.*
- ²¹⁷ Karlsen S., Nazroo J. Y. Measuring and analyzing „race”, racism, and racial discrimination // *Methods in social epidemiology / Ed. By Oakes J. M., Kaufman J. S. - 1st ed. - San Francisco: John Wiley & Sons, 2006. - Pp. 86-111.*
- ²¹⁸ Chaturvedi N. Ethnicity as an epidemiological determinant - crudely racist or crucially important? // *International Journal of Epidemiology*, 2001; 30: 925-927.
- ²¹⁹ Hoffmeyer-Zlotnik J. H. P., Warner U. The Concept of Ethnicity and its Operationalisation in Cross-National Social Surveys // *Advances in Methodology and Statistics*, 2010; 7 (2): 107-132.
- ²²⁰ Prejean J., Song R., Hernandez A., et al. Estimated HIV Incidence in the United States, 2006-2009 // *PLoS ONE*, 2011; 6 (8): e17502.
- ²²¹ Uusküla A., McNutt L. A., Dehovitz J., et al. High prevalence of blood-borne virus infections and high-risk behaviours among injecting drug users in Tallinn, Estonia // *International Journal of STD & AIDS*, 2007; 18: 41-46.

-
- ²²² Yin L., Qin G., Qian H. Z., et al. Continued spread of HIV among injecting drug users in southern Sichuan Province, China // *Harm Reduction Journal*, 2007; 4: 6.
- ²²³ Lieb S., Prejean J., Thompson D. R., et al. HIV Prevalence Rates Among Men Who Have Sex with Men in the Southern United States: Population-Based Estimates by Race/Ethnicity // *AIDS Behavior*, 2011; 15: 596-606.
- ²²⁴ Reif S., Lowe Geonotti K., Whetten K. HIV Infection and AIDS in Deep South // *American Journal of Public Health*, 2006; 96 (6): 970-973.
- ²²⁵ Mugavero M. J., Lin H. Y., Allison J. J. et al. Failure to Establish HIV Care: Characterizing the „No Show” Phenomenon // *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 45: 127-130.
- ²²⁶ Talu A., Rajaleid K., Abel-Ollo K., et al. HIV infection and risk behaviours of primary fentanyl and amphetamine injectors in Tallinn, Estonia: Implications for intervention // *International Journal of Drug Policy*, 2010; 21: 56-63.
- ²²⁷ Link B. G., Phelan J. Social Conditions as Fundamental Causes of Disease // *Journal of Health and Social Behavior*, 1995; 35: 80-94.
- ²²⁸ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNGASS country progress report: Latvia. Latvia, Riga, 2010. – Pp. 10.
- ²²⁹ Cohn S. E., Berk M. L., Berry S. H. Et al. The Care of HIV-Infected Adults in Rural Areas of the United States // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001; 28: 385-392.
- ²³⁰ Reif S., Golin C. E., Smith S. R. Barriers to accessing HIV/AIDS care in North Carolina: Rural and urban differences // *AIDS Care*, 2005; 17 (5): 558-565.
- ²³¹ Williams M. L., Bowen A. M., Horvath K. J. The Social / Sexual Environment of Gay Men Residing in a Rural Frontier State: Implications for the Development of HIV Prevention // *The Journal of Rural Health*, 2005; 21 (1): 48-55.
- ²³² Schur C. L., Berk M. L., Dunbar J. R., et al. Where to Seek Care: An Examination of People in Rural Areas With HIV/AIDS // *The Journal of Rural Health*, 2002; 18 (2): 337-347.
- ²³³ Paauw D. S., Wenrich M. D., Curtis J. R., et al. Ability of Primary Care Physicians to Recognize Physical Findings Associated With HIV Infection // *The Journal of the American Medical Association*, 1995; 274 (17): 1380-1382.
- ²³⁴ Greig J., O'Brien D. P., Ford N., et al. Similar Mortality and Reduced Loss to Follow-Up in Integrated Compared With Vertical Programs providing Antiretroviral Treatment in Sub-Saharan Africa // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012; 59 (5): 92-98.

-
- ²³⁵ Laukamm-Josten U., de Colombani P., de Joncheere K., et al. Mid-term evaluation of the Latvian national HIV programme: 2009-2013. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, UNODC report, 2011. - Pp. 37-39.
- ²³⁶ Jürgens R., Nowak M., Day M. HIV and incarceration: prisons and detention // *Journal of the International AIDS Society*, 2011; 14: 26.
- ²³⁷ World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, et al. Effectiveness of interventions to address HIV in prisons. Geneva: World Health Organization, 2007. – Pp. 1-15.
- ²³⁸ Wormser G. P., Krupp L. B., Hanrahan J. P. Et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in Male Prisoners. New Insights into an Emerging Syndrome // *Annals of Internal Medicine*, 1983; 98: 297-303.
- ²³⁹ Hanrahan J. P., Wormser G. P., Gavis G. Opportunistic infections in prisoners // *The New England Journal of Medicine*, 1982; 307: 498.
- ²⁴⁰ Hammett T. M. HIV/AIDS and Other Infectious Diseases Among Correctional Inmates: Transmission, Burden and Appropriate Response // *American Journal of Public Health*, 2006; 96 (6): 974-978.
- ²⁴¹ Dolan K., Kite B., Black E., et al. HIV in prison in low-income and middle-income countries // *The Lancet Infectious Diseases*, 2007; 7: 32-41.
- ²⁴² Elwood Martin R., Gold F., Murphy W., et al. Drug Use and Risk of Bloodborne Infections. A Survey of Female Prisoners in British Columbia // *Canadian Journal of Public Health*, 2005; 96 (2): 97-101.
- ²⁴³ Rüütel K., Trummal A., Selekešin M., et al. HIV Epidemic in Estonia: Analysis of Strategic Information. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2011. - Pp. 9, 52-59.
- ²⁴⁴ World Health Organization Regional Office for South- East Asia. HIV Prevention, Care and Treatment in Prisons in South-East Asia. New Delhi: World Health Organization, 2007. – Pp. 13-53.
- ²⁴⁵ Caplinskas S., Likatavičius G. Recent sharp rise in registered HIV infections in Lithuania // *Eurosurveillance*, 2002; 6 (26): pii=1939.
- ²⁴⁶ Jürgens R. HIV/AIDS in prisons: recent developments // *Canadian HIV/AIDS Policy and Law Review*, 2002; 7 (2/3): 13-20.

-
- ²⁴⁷ Platt L., Bobrova N., Rhodes T., et al. High HIV prevalence among injecting drug users in Estonia: implications for understanding the risk environment // *AIDS*, 2006; 20 (16): 2120-2123.
- ²⁴⁸ Thaisri H., Lerwitworapong J., Vongsheree S., et al. HIV infection and risk factors among Bangkok prisoners, Thailand: a prospective cohort study // *BMC Infectious Diseases*, 2003; 3: 25.
- ²⁴⁹ Sņikere S., Kārķliņa I., Koroļeva I., et al. Narkotiku lietošanas izplatība ieslodzījuma vietās Latvijā. Pētījuma pārskats. Rīga: Veselības ekonomikas centrs, 2010. - 26.-33., 55.-96.lpp.
- ²⁵⁰ Koroļeva I., Bērziņa I., Seņkāne S. Narkotiku lietošanas izplatība Latvijā. Pētījuma rezultāti. Rīga: Latvijas Universitātes Filozofijas un socioloģijas institūts, 2003. – 87.-129.lpp.
- ²⁵¹ Frost L., Tchertkov V. Prisoner Risk Taking in the Russian Federation // *AIDS Education and Prevention*, 2002; 14 (Supplement B): 7-23.
- ²⁵² Springer S. A., Pesanti E., Hodges J., et al. Effectiveness of Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Prisoners: Reincarceration and the Lack of Sustained Benefit after Release to the Community // *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38: 1754-1760.
- ²⁵³ Lim S., Levanon Selingson A., Parvez F. M., et al. Risks of Drug-Related Death, Suicide, and Homicide During the Immediate Post-Release Period Among People Released From New York City Jails, 2001-2005 // *American Journal of Epidemiology*, 2012; 175 (6): 519-526.
- ²⁵⁴ Spaulding A. C., Seals R. M., McCallum V. A., et al. Prisoner Survival Inside and Outside of the Institution: Implications for Health-Care Planning // *American Journal of Epidemiology*, 2011; 173 (5): 479-487.
- ²⁵⁵ Baillargeon J., Giordano T. P., Rich J. D., et al. Accessing Antiretroviral Therapy Following Release From Prison // *Journal of the American Medical Association*, 2009; 301 (8): 848-857.
- ²⁵⁶ Kerr T., Marshall A., Walsh J., et al. Determinants of HAART discontinuation among injecting drug users // *AIDS Care*, 2005; 17 (5): 539-549.
- ²⁵⁷ Milloy M. J., Kerr T., Buxton J., et al. Dose-response Effect of Incarceration Events on Nonadherence to HIV Antiretroviral Therapy Among Injection Drug Users // *The Journal of Infectious Diseases*, 2011; 203: 1215-1221.
- ²⁵⁸ Springer S. A., Chen S., Altice F. L. Improved HIV and Substance Abuse Treatment Outcomes for Released HIV-Infected Prisoners: The Impact of Buprenorphine Treatment // *Journal of Urban Health*, 2003; 87 (4): 592-602.

-
- ²⁵⁹ Springer S. A., Qiu J., Shabahang Saber-Tehrani A., Altice F. L. Retention on Buprenorphine Is Associated with High Levels of Maximal Viral Suppression among HIV-Infected Opioid Dependent Released Prisoners // *PLoS ONE*, 2012; 7 (5): e38335.
- ²⁶⁰ Attia S., Egger M., Müller M., et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis // *AIDS*, 2009; 23: 1397-1404.
- ²⁶¹ Štovers H., Lēmans M., Olsena S., et al. Infekciju uzraudzība un profilakse Latvijas ieslodzījuma vietās. Twinning Light projekta LV/2005/SO-01TL “Institucionālās kapacitātes stiprināšana infekcijas slimību uzraudzības nodrošināšanai ieslodzījuma vietās Latvijā” noslēguma ziņojums. Rīga: Sabiedrības veselības aģentūra, 2007. - 40.-93.lpp.
- ²⁶² Bruce R. D., Altice F. L. Clinical Care of the HIV-Infected Drug User // *Infectious Disease Clinics of North America*, 2007; 21 (1): 149-ix.
- ²⁶³ Des Jarlais D. C., Semaan S., Arasteh K. At 30 Years: HIV/AIDS and Other STDs Among Persons Who Use Psychoactive Drugs // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People’s Medical Publishing House, 2011. – Pp. 753-778.
- ²⁶⁴ Mathers B. M., Degenhardt L., Ali H., et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage // *The Lancet*, 2010; 375: 1014-1028.
- ²⁶⁵ Kruglov Y. V., Kobysheva Y. V., Salyuk T., et al. The most severe HIV epidemic in Europe: Ukraine’s national HIV prevalence estimates for 2007 // *Sexually Transmitted Infections*, 2008; 84 (Supplement 1): i37-i41.
- ²⁶⁶ Beyrer C., Razak M. H., Jittiwutikarn J., et al. Methamphetamine users in northern Thailand: changing demographics and risks for HIV and STD among treatment-seeking substance abusers // *International Journal of STD & AIDS*, 2004; 15: 697-704.
- ²⁶⁷ Spijkerman I. J. B., Prins M., Coutinho R. A. Longer survival after HIV infection for injecting drug users than for homosexual men? // *AIDS*, 1998; 12 (3): 323-324.
- ²⁶⁸ Wood E., Hogg R. S., Dias Lima V., et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Survival in HIV-Infected Injection Drug Users // *Journal of the American Medical Association*, 2008; 300 (5): 550-554.
- ²⁶⁹ Martin L. J., Houston S., Yasui Y., et al. All-cause and HIV-related Mortality Rates Among HIV-infected Patients After Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy: The Impact of Aboriginal Ethnicity and Injection Drug Use // *Canadian Journal of Public Health*, 2011; 102 (2): 90-96.

-
- ²⁷⁰ Muga R., Langohr K., Tor J., et al. Survival of HIV-Infected Injection Drug Users (IDUs) in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era, Relative to Sex- and Age-Specific Survival of HIV-Uninfected IDUs // *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 45:370-376.
- ²⁷¹ Prins M., Sabin C. A., Lee C. A., et al. Pre-AIDS mortality and its association with HIV disease progression in haemophilic men, injecting drug users and homosexual men // *AIDS*, 2000; 14: 1829-1837.
- ²⁷² Bell S. K. Transmission, Pathogenesis, and Natural History: Natural History // *HIV* / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 295-304.
- ²⁷³ Kohli R., Lo Y., Howard A. A., et al. Mortality in an Urban Cohort of HIV-Infected and At-Risk Drug Users in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy // *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41: 864-872.
- ²⁷⁴ Wang C., Vlahov D., Galai N., et al. The effect of HIV infection on overdose mortality // *AIDS*, 2005; 19: 935-942.
- ²⁷⁵ Dronda F., Zamora J., Moreno S., et al. CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients: the role of intravenous drug use // *AIDS*, 2004; 18 (16): 2210-2212.
- ²⁷⁶ Samet J. H. HIV Infection in Special Populations: Injecting Drug Users // *HIV* / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 317-323.
- ²⁷⁷ Loughlin A., Metsch L., Gardner L., et al. Provider barriers to prescribing HAART to medically-eligible HIV-infected drug users // *AIDS Care*, 2004; 16 (4): 485-500.
- ²⁷⁸ Conway B., Prasad J., Reynolds R., et al. Directly Observed Therapy for the Management of HIV-Infected Patients in a Methadone Program // *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38: S402-S408.
- ²⁷⁹ Chander G., Himelhoch S., Moore R. D. Substance Abuse and Psychiatric Disorders in HIV-Positive Patients // *Drugs*, 2006; 66 (6): 769-789.
- ²⁸⁰ Malta M., Magnanini M. M., Strathdee S. A., Bastos F. I. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 2010; 14 (4): 731-747.
- ²⁸¹ Morris J. D., Golub E. T., Mehta S. H., et al. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts // *AIDS Research and Therapy*, 2007; 4: 12.

-
- ²⁸² Kapadia F., Vlahov D., Wu Y., et al. Impact of Drug Abuse Treatment Modalities on Adherence to ART/HAART Among a Cohort of HIV Seropositive Women // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 2008; 34: 161-170.
- ²⁸³ Cáceres C., Konda K., Pecheny M., et al. Estimating the number of men who have sex with men in low and middle income countries // *Sexually Transmitted Infections*, 2006; 82 (Suppl III): iii3-iii9.
- ²⁸⁴ Mansergh G., Higa D. HIV/AIDS in Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Communities // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 3-17.
- ²⁸⁵ Amirkhanian Y. A., Kelly J. A., Kukharsky A. A. Et al. Predictors of HIV risk behavior among Russian men who have sex with men: an emerging epidemic // *AIDS*, 2001; 15: 407-412.
- ²⁸⁶ Darrow W. W., Echenberg D. F., Jaffe H. W., et al. Risk Factors for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infections in Homosexual Men // *American Journal of Public Health*, 1987; 77 (4): 479-483.
- ²⁸⁷ McCusker J., Stoddard A. M., Mayer K. H., et al. Behavioral Risk Factors for HIV Infection among Homosexual Men at a Boston Community Health Center // *American Journal of Public Health*, 1988; 78 (1): 68-71.
- ²⁸⁸ Vīksna L., Majore A., Krūmiņa A., Sondore V. Infekcijas slimības. Rīga: SIA „Medicīnas apgāds”, 2011. - 81.-89.lpp.
- ²⁸⁹ Hussain L. A., Lehner T. Comparative investigation of Langerhans' cells and potential receptors for HIV in oral, genitourinary and rectal epithelia // *Immunology*, 1995; 85: 475-484.
- ²⁹⁰ Baggaley R. F., White R. G., Boily M. C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention // *International Journal of Epidemiology*, 2010; 39: 1048-1063.
- ²⁹¹ Helperin D. T. Heterosexual Anal Intercourse: Prevalence, Cultural Factors, and HIV Infection and Other Health Risks, Part I // *AIDS Patient Care and STDs*, 1999; 13 (12); 717-730.
- ²⁹² Grulich A. E., Zablotska I. Commentary: Probability of HIV transmission through anal intercourse // *International Journal of Epidemiology*, 2010; 39: 1064-1065.
- ²⁹³ Vosburgh H. W., Mansergh G., Sullivan P. S., Purcell D. W. A Review of the Literature on Event-Level Substance Use and Sexual Risk Behavior Among Men Who Have Sex With Men // *AIDS and Behavior*, 2012; ahead of print. doi:10.1007/s10461-011-0131-8.

-
- ²⁹⁴ Davis B. HIV Infection in Special Populations: Men Who Have Sex With Men // HIV / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 304-309.
- ²⁹⁵ Cochran S. D., Ackerman D., Mays V. M., Ross M. W. Prevalence of non-medical drug use and dependence among homosexually active men and women in the US population // *Addiction*, 2004; 99: 989-998.
- ²⁹⁶ Woody G. E., VanEtten-Lee M. L., McKirnan D., et al. Substance Use Among Men Who Have Sex With Men: Comparison With a National Household Survey // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010; 27: 86-90.
- ²⁹⁷ Mansergh G., Shouse R. L., Marks G., et al. Methamphetamine and sildenafil (Viagra) use are linked to unprotected receptive and insertive anal sex, respectively, in a sample of men who have sex with men // *Sexually Transmitted Infections*, 2006; 82: 131-134.
- ²⁹⁸ Mukolo A., Villeges R., Aliyu M., Wallston K. A. Predictors of Late Presentation for HIV Diagnosis: A Literature Review and Suggested Way Forward // *AIDS and Behavior*, 2012; ahead of print. doi:10.1007/s10461-011-0097-6.
- ²⁹⁹ Crepaz N., Marks G., Liau A., et al. Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis // *AIDS*, 2009; 23: 1617-1629.
- ³⁰⁰ Kalichman S. C., Pellowski J., Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention // *Sexually Transmitted Infections*, 2011; ahead of print. doi:10.1136/sti.2010.047514.
- ³⁰¹ Kent C. K., Chaw J. K., Wong W., et al. Prevalence of Rectal, Urethral, and Pharyngeal Chlamydia and Gonorrhea Detected in 2 Clinical Settings among Men Who Have Sex with Men: San Francisco, California, 2003 // *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41: 67-74.
- ³⁰² Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities // *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2008; 21: 1-3.
- ³⁰³ Saganic L., Carr J., Solorio R., et al. Comparing Measures of Late HIV Diagnosis in Washington State // *AIDS Research and Treatment*, 2012; ahead of print. doi: 10.1155/2012/182672.
- ³⁰⁴ Delpierre C., Dray-Spira R., Cuzin L., et al. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy // *International Journal of STD & AIDS*, 2007; 18 (5): 312-317.
- ³⁰⁵ Antinori A., Coenen T., Costagiola D., et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition // *HIV Medicine*, 2011; 12: 61-64.

-
- ³⁰⁶ Sabin C. A., Smith C. J., Gumley H., et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy // *AIDS*, 2004; 18: 2145-2151.
- ³⁰⁷ Marks G., Crepaz N., Senterfitt J. W., Janssen R. S. Meta-Analysis of High-Risk Behavior in Persons Aware and Unaware They are Infected With HIV in the United States. Implications for HIV Prevention Programs // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005; 39: 446-453.
- ³⁰⁸ Krentz H. B., Auld M. C., Gill M. J. The high cost of medical care for patients who present late (CD4,200 cells / μ L) with HIV // *HIV Medicine*, 2004; 5: 93-98.
- ³⁰⁹ Bamford L. P., Ehrenkranz P. D., Eberhart M. G., et al. Factors associated with delayed entry into primary HIV medical care after HIV diagnosis // *AIDS*, 2010; 24 (6): 928-930.
- ³¹⁰ Krawczyk C. S., Funkhouser E., Kilby J. M., et al. Factors Associated with Delayed Initiation of HIV Medical Care Among Infected Persons Attending a Southern HIV/AIDS Clinic // *Southern Medical Journal*, 2006; 99 (5): 472-481.
- ³¹¹ Latvijas Republikas Ministru kabinets. Noteikumi Nr. 611 "Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība" (25.07.2006.). *Latvijas Vēstnesis*, 27.07.2006; 118 (3486).
- ³¹² Bell S. K. Transmission, Pathogenesis, and Natural History: Pathogenesis // *HIV* / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 17-25.
- ³¹³ Pilcher C. D., Joaki G., Hoffman I. F., et al. Amplified transmission of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection // *AIDS*, 2007; 21 (13): 1723-1730.
- ³¹⁴ Quinn T. C., Wawer M. J., Sewankambo N., et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 // *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342 (13): 921-929.
- ³¹⁵ Hecht F. M., Hartogensis W., Bragg L., et al. HIV RNA level in early infection is predicted by viral load in the transmission source // *AIDS*, 2010; 24 (7): 941-945.
- ³¹⁶ Van der Kuyl A. C., Jurriaans S., Pollakis G., et al. HIV RNA levels in transmission sources only weakly predict plasma viral load in recipients // *AIDS*, 2010; 24: 1607-1608.
- ³¹⁷ Arnaout R. A., Lloyd A. L., O'Brien T. R., et al. A simple relationship between viral load and survival time in HIV-1 infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999; 96 (20): 11549-11553.
- ³¹⁸ Lima V. D., Harrigan R., Bangsberg D. R., et al. The Combined Effect of Modern Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens and Adherence on Mortality Over Time // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009; 50 (5): 529-536.

-
- ³¹⁹ Bansberg D. R., Sharon P., Charlebois E. D., et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS // *AIDS*, 2001; 15 (9): 1181-1183.
- ³²⁰ Rivas P., Vispo E., Labarga P., et al. Viral Hepatitis and HIV Coinfection // *HIV/AIDS in the post-HAART era: manifestations, treatment and epidemiology* / Ed. By Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. – USA: People's Medical Publishing House, 2011. – Pp. 193-217.
- ³²¹ Jones R., Dunning J., Nelson M. HIV and hepatitis C co-infection // *International Journal of Clinical Practice*, 2005; 59 (9): 1082-1087.
- ³²² Myers T., Allman D., Xu K., et al. The prevalence and correlates of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-HIV co-infection in a community sample of gay and bisexual men // *International Journal of Infectious Diseases*, 2009; 13: 730-739.
- ³²³ Remis R. S. A Study to Characterize the Epidemiology of Hepatitis C Infection in Canada, 2002. Final report. Canada: Public Health Agency of Canada, 2002. – Pp. 18-19.
- ³²⁴ Tolmane I., Rozentāle B., Keišs J., et al. C vīrushepatīta izplatība Latvijā: populācijas pētījuma rezultāti // *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti*, 2009; 100-105.
- ³²⁵ van de Laar T. J. W., Matthews G. V., Prins M., Danta M. Acute hepatitis C un HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection // *AIDS*, 2010; 24: 1799-1812.
- ³²⁶ Urbanus A. T., van de Laar T. J., Stolte I. G., et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic // *AIDS*, 2009; 23 (12): F1-F7.
- ³²⁷ Jin F., Prestage G. P., Matthews G., et al. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia // *Sexually Transmitted Infections*, 2010; 86: 25-28.
- ³²⁸ Danta M., Brown D., Bhagani S., et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours // *AIDS*, 2007; 21: 983-991.
- ³²⁹ van de Laar T., Pybus O., Bruisten S., et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men // *Gastroenterology*, 2009; 136 (5): 1609-1617.
- ³³⁰ Chimienti S. N., Panther L. A., Graham C. S. Diagnosis and Management of Opportunistic Infections. Hepatitis C Virus // *HIV* / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 261-263.

-
- ³³¹ Thomas D. L., Astemborski J., Rai R. M., et al. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection. Host, Viral, and Environmental Factors // *Journal of the American Medical Association*, 2000; 284 (4): 450-456.
- ³³² Poynard T., Mathurin P., Lai C. L., et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases // *Journal of Hepatology*, 2003; 38: 257-265.
- ³³³ Martín-Carbonero L., Benhamou Y., Puoti M., et al. Incidence and Predictors of Severe Liver Fibrosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected patients with Chronic Hepatitis C: A European Collaborative Study // *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38: 128-133.
- ³³⁴ Potter M., Oduyungbo A., Yang H., et al. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV Coinfection before and after antiretroviral therapy // *AIDS*, 2010; 24: 1857-1865.
- ³³⁵ Farmer Miller M., Haley C., James Koziel M., Rowley C. F. Impact of Hepatitis C Virus on Immune Restoration in HIV-Infected Patients Who Start Highly Active Antiretroviral Therapy: A Meta-analysis // *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41: 713-720.
- ³³⁶ Núñez M., Lana R., Mendoza J. L., et al. Risk Factors for Severe Hepatic Injury After Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001; 27: 426-431.
- ³³⁷ Latvijas Republikas Ministru kabinets. Noteikumi Nr. 265 „Ārstniecības iestāžu medicīniskās un uzskaites dokumentācijas lietvedības kārtība” (04.04.2006.). *Latvijas Vēstnesis*, 07.04.2006; 57 (3425).
- ³³⁸ Latvijas Republikas Ministru kabinets. Noteikumi Nr. 7 „Infekcijas slimību reģistrācijas kārtība” (05.01.1999.). *Latvijas Vēstnesis*, 08.01.1999; 5/6 (1465/1466).
- ³³⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Country mission report. Latvia country visit HIV, STI and hepatitis B and C. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011 pp 4-13.
- ³⁴⁰ Latvijas Republikas Ministru kabinets. Rīkojums Nr. 436 „Par Veselības norēķinu centra un Veselības ekonomikas centra reorganizāciju” (07.09.2011.). *Latvijas Vēstnesis*, 09.09.2011; 143 (4541).
- ³⁴¹ Castro K. G., Ward J. W., Slutsker L., et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults // *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992; 41 (No RR-17).
- ³⁴² Baltiņš M. *Lietišķā epidemioloģija*. Rīga: Izdevniecība „Zinātne”, 2003. - 123.-135.lpp.

-
- ³⁴³ Centers for Disease Control and Prevention. Cases of HIV infection and AIDS in the United States, by race/ethnicity, 2000-2004 // HIV/AIDS Supplemental Report 2006; 12 (1): 34-36.
- ³⁴⁴ Mayer K. H. Transmission, Pathogenesis and Natural History: Transmission // HIV / Ed. By Libman H., Makadon H. J. – 3rd ed. - USA: American College of Physicians, 2007. – Pp. 2-7.
- ³⁴⁵ World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva: WHO Press, 2010. – Pp. 24-30.
- ³⁴⁶ Hennekens C. H., Buring J. E. Epidemiology in Medicine. – 1st ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1987. – Pp. 54-72.
- ³⁴⁷ Bhopal E. Concepts of Epidemiology. – 2nd ed. – USA, New York: Oxford University Press, 2008. – Pp. 201-234.109-110.
- ³⁴⁸ Kirkwood B. R., Sterne J. A. C. Medical Statistics. – 2nd ed. – USA, Malden: Blackwell Science, 2003. – Pp. 88-105, 123-125, 229, 240-241, 268-271.
- ³⁴⁹ Teibe U. Bioloģiskā statistika. LU Akadēmiskais apgāds, 2007. - 74.-75., 78.-79.lpp.
- ³⁵⁰ Szklo M., Nieto F. J. Epidemiology. Beyond the Basics. – 2nd ed. – UK, London: Jones and Barlett Publishers, 2007. – Pp. 171.-173., 183.-221., 238-239.
- ³⁵¹ Gardner J. W., Sanborn J. S. Years of Potential Life Lost (YPLL) – What Does it Measure? // Epidemiology, 1990; 1 (4): 322-329.
- ³⁵² McDonnell S., Vossberg K., Hopkins R. S., Mittan B. Using YPLL in Health Planning // Public Health Reports, 1998; 113: 55-61.
- ³⁵³ Selik R. M., Chu S. Y. Years of potential life lost due to HIV infection in the United States // AIDS, 1997; 11 (13): 1635-1693.
- ³⁵⁴ Šemerl J. Š., Šešok J. Years of Potential Life Lost and Valued Years of Potential Life Lost in Assessing Premature Mortality in Slovenia. // Croatian Medical Journal, 2002; 43 (4): 439-445.
- ³⁵⁵ Lai D., Hardy R. J. Potential gains in life expectancy or years of potential life lost: impact of competing risks of death // International Journal of Epidemiology, 1999; 28: 894-898.
- ³⁵⁶ Aragon T. J., Lichtensztajn D.Y., Katcher B.S., et al. Calculating expected years of life lost for assessing local ethnic disparities in causes of premature death // BMC Public Health, 2008; 8:116.
- ³⁵⁷ Drūtyte G., Gurevičius R. Years and Valued Years of Potential Life Lost Due to External Causes of Death in Lithuania, 2000-2006 // 5th International Vilnius Conference: KORSD-2009. Selected papers, Vilnius, 2009. - Pp. 528-532.

-
- ³⁵⁸ Ivey M. A., Legall G., Boisson E. V., et al. Mortality Trends and Potential Years of Life Lost in the English and Dutch-speaking Caribbean, 1985-2000 // *West Indian Medical Journal*, 2008; 57 (2): 122-131.
- ³⁵⁹ Schanzer D. L. Trends in HIV/AIDS Mortality in Canada, 1987-1998 // *Canadian Journal of Public Health*, 2003; 94 (2): 135-139.
- ³⁶⁰ Mazurek J. M., Wood J. M. Asbestosis-Related Years of Potential Life Lost Before Age 65 Years – United States, 1968-2005 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008; 57 (49): 1321-1325.
- ³⁶¹ Conti S., Masocco M., Farchi G., et al. Premature Mortality in Italy during the First Decade of the AIDS epidemic: 1984-1993. *International Journal of Epidemiology*, 1997; 26 (4): 873-879.
- ³⁶² Juratli S. M., Mirza S. K., Fulton-Kehoe D., et al. Mortality After Lumbar Fusion Surgery // *Spine*, 2009; 34 (7): 740-747.
- ³⁶³ Burnet N. G., Jefferies S. J., Benson R. J., et al. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden - and should be considered when allocating research funds. // *British Journal of Cancer*, 2005; 92: 241-245.
- ³⁶⁴ Piatt E. E., Munetz M. R., Ritter C. An Examination of Premature Mortality Among Decedents With Serious Mental Illness and Those in the General Population // *Psychiatric Services*, 2010; 61 (7): 663-668.
- ³⁶⁵ Thuppal S., Propp J. M., McCarthy B. J. Average Years of Potential Life Lost in Those Who Have Died from Brain and CNS Tumors in the USA // *Neuroepidemiology*, 2006; 27: 22-27.
- ³⁶⁶ Blanco P., Borracci R. A., Giorgi M., et al. Years of Life Lost due to Acute Myocardial Infarction in Argentina between 1991 and 2005 // *Revista Argentina de Cardiología*, 2008; 76 (6): 442-448.
- ³⁶⁷ Field E. *Discovering Statistics Using SPSS – 2nd ed.* – London: SAGE Publications, 2005. – Pp. 122-131, 144-146, 258-263, 420-425.
- ³⁶⁸ Vittinghoff E., Glidden D. V., Shiboski S. C., McCulloch C. E. *Regression Methods in Biostatistics. Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models.* New York (USA): Springer Science + Business Media, 2005. - Pp. 98-108, 125-127.
- ³⁶⁹ Baeten J. M., Richardson B. A., Martin Jr H. L., et al. Trends in HIV-1 Incidence in a Cohort of Prostitutes in Kenya: Implications for HIV-1 Vaccine Efficacy Trials // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2000; 24: 458-464.

-
- ³⁷⁰ Chishti P., Stone D. H., Corcoran P., et al. Suicide mortality in the European Union // *European Journal of Public Health*, 2003; 13: 108-114.
- ³⁷¹ Greenland S. Introduction to Regression Models // *Modern Epidemiology* / Ed. By Rothman K. J., Greenland S., Lash T. L. – 3rd ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – Pp. 398-400.
- ³⁷² Kleinbaum D. G., Klein M. Survival Analysis. A Self-Learning Text. – 2nd ed. - New York: Springer Science+Business Media Inc., 2005. – Pp. 48-69, 86-116.
- ³⁷³ Rozentāle G, Skrule J, Štāle M, Zvaigznīte I. Potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā 2010.gadā. Rīga: Nacionālais veselības dienests, 2011. - 6.-13.lpp.
- ³⁷⁴ Darke S., Hall W. Heroin Overdose: Research and Evidence-Based Intervention // *Journal of Urban Health*, 2003; 80 (2): 189-200.
- ³⁷⁵ Stoové M. A., Dietze P. M., Jolley D. Overdose deaths following previous non-fatal heroin overdose: Record linkage of ambulance attendance and death registry data // *Drug and Alcohol Review*, 2009; 28: 347-352.
- ³⁷⁶ Darke S., Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users // *Drug and Alcohol Dependence*, 1995; 39 (3): 231-235.
- ³⁷⁷ Neira-León M., Barrio G., Bravo M. J., et al. Infrequent opioid overdose risk reduction behaviours among young adult heroin users in cities with wide coverage of HIV prevention programmes // *International Journal of Drug Policy*, 2011; 22: 16-25.
- ³⁷⁸ European Council. EU Drugs Action Plan for 2009-2012. Official Journal of the European Union, 20.12.2008; C326: 7-25.
- ³⁷⁹ Kimber J., Palmateer N., Hutchinson S., et al. Harm reduction among injecting drug users - evidence of effectiveness // *Harm reduction: evidence, impacts and challenges / EMCDDA Monographs*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – Pp. 115-163.
- ³⁸⁰ Cook C., Bridge J., Stimson G. V. The diffusion of harm reduction in Europe and beyond // *Harm reduction: evidence, impacts and challenges / EMCDDA Monographs*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010. – Pp. 37-56.
- ³⁸¹ Casals M., Pila P., Langohr K., et al. Incidence of infectious diseases and survival among the Roma population: a longitudinal cohort study // *European Journal of Public Health*, 2012; 22 (2): 262-266.
- ³⁸² de Felici A. P., Carballo M., Akinola S. M. HIV & emerging infectious diseases in mobile populations in Europe // *Retrovirology*, 2010; 7 (Supplement 1): 189.

-
- ³⁸³ Zeman C. L., Depken D. E., Senchina D. S. Roma Health Issues: A Review of the Literature and Discussion // *Ethnicity & Health*, 2003; 8 (3): 223-249.
- ³⁸⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease prevention among Roma. Meeting report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011. - Pp. 1-9.
- ³⁸⁵ Karnīte A., Briģis Ģ., Ferdats A., et al. HIV prevalenci ietekmējošie faktori injicējamo narkotiku lietotāju vidū Latvijā // *Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti*, 2009; 331.-339.lpp.
- ³⁸⁶ Ieslodzījuma vietu pārvalde. Ieslodzījuma vietu pārvaldes 2011.gada publiskais pārskats. Rīga: Ieslodzījuma vietu pārvalde, 2012. – 34.lpp.
- ³⁸⁷ Karnite A., Upmace I., Freimane A. HIV testing and associated factors among men who have sex with men in Latvia. Abstract book, European Conference "HIV in European Region - Unity and Diversity", 2011. - Pp. 33.
- ³⁸⁸ Schmidt A. J., Marcus U., Mikolaychuk M., et al. The European MSM Internet Survey (EMIS) Community Report 1, 2011. – Pp. 1-4.
- ³⁸⁹ Beyrer C., Sullivan P. S., Sanchez J., et al. A call to action for comprehensive HIV services for men who have sex with men // *The Lancet*, 2012; 380 (9839): 424-438.
- ³⁹⁰ Sullivan P. S., Carballo-Diéguez A., Coates T., et al. Successes and challenges of HIV prevention in men who have sex with men // *The Lancet*, 2012; 380 (9839): 388-399.
- ³⁹¹ World Health Organization. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO Production Services, 2011. – Pp. 10-74.
- ³⁹² Tuča I., Rugāja Z. Pārskats par HIV/AIDS ārstēšanai paredzēto zāļu iekļaušanu kompensējamo zāļu sarakstā 2010.gadā. Rīga: Veselības ekonomikas centrs, 2011. – 4.-12.lpp.
- ³⁹³ Havlir D., Beyrer C. The Beginning of the End of AIDS? // *The New England Journal of Medicine*, 2012; 367 (8): 685-687.
- ³⁹⁴ World Health Organization. Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access: progress report 2011. Geneva: WHO Production Services, 2011. – Pp. 190-194.
- ³⁹⁵ Laisaar K. T., Avi R., DeHovitz J., Uuskūla A. Estonia at the Threshold of the Fourth Decade of the AIDS Era in Europe // *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2011; 27 (8): 841-851.

³⁹⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. HIV testing: increasing uptake and effectiveness in the European Union. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2010. – Pp. 1-13.

³⁹⁷ World Health Organization. Service delivery approaches to HIV testing and counseling (HTC): a strategic HTC policy framework. Geneva: WHO Production Services, 2012. – Pp. 4-34.

³⁹⁸ Airoidi M., Zaccarelli M., Bisi L., et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects // *Patient Preference and Adherence*, 2010; 4: 115-125.

³⁹⁹ Mills E. J., Nachega J. B., Bangsberg D. R., et al. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators // *PLoS Medicine*, 2006; 3 (11): 2039-2064.

⁴⁰⁰ Kleeberger C. A., Phair J. P., Strathdee S. A., et al. Determinants of Heterogeneous Adherence to HIV-Antiretroviral Therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001; 26: 82-92.

⁴⁰¹ Naghavi M., Makela S., Foreman K., et al. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data // *Population Health Metrics*, 2010; 8 (9).