

*На правах рукописи*

**АЗОВЦЕВА**  
**Ольга Владимировна**

**КОИНФЕКЦИЯ: ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ТУБЕРКУЛЕЗ, ХРОНИЧЕСКИЙ  
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ**

14.01.09 – инфекционные болезни

14.02.02 – эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021 г.

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научные консультанты:**

*Николай Алексеевич Беляков* – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

*Александр Михайлович Пантелеев* – доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

*Юрий Владимирович Лобзин* - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

*Алексей Викторович Кравченко* - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Специализированного научно-исследовательского отдела профилактики и борьбы со СПИД ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

*Василий Николаевич Болахан* - доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «    »    2021 г. в 13<sup>15</sup> часов на заседании диссертационного совета Д. 208.090.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена 12.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8) и на сайте <http://www.1spbgnu.ru>

Автореферат разослан «    »    2021 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук**

**Альберт Леонидович Александров**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Такие заболевания как туберкулез (ТБ), ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты представляют в настоящее время биологическую угрозу населению, так как в стране наблюдается высокий уровень распространенности данных заболеваний [указ Президента Российской Федерации № 254 от 6 июня 2019 г.].

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации является частью мировой пандемии [Покровский В.В. и соавт. 2010 – 2019, Рахманова А.Г. и соавт. 2009 – 2017; Lowndes С. и соавт. 2003; Restif О. 2009; Stillwaggon E. 2006], характеризуется отсутствием стабилизации и неуклонным ростом кумулятивного числа лиц, живущих с ВИЧ. На конец 2019 г. (1987-2019 гг.) в стране число выявленных случаев ВИЧ-инфекции составило более 1 400 000 [Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г.», 2020]. Прирост числа новых случаев за 2019 г. составил около 7%.

В настоящее время в Российской Федерации повсеместно выявляются случаи ВИЧ-инфекции. При этом на определенных территориях эпидемия имеет свои специфические характеристики (распространённость, заболеваемость, основной путь передачи, летальность и ее причины и другие), изучение которых необходимо для понимания эпидемического процесса и разработки мер противодействия [Покровский В.В., 2019, Баширова Д.К., 2014, Беляков Н.А. и соавт., 2016-2020, Мефодьев В.В., 2017].

В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) как и на других территориях наблюдается распространение эпидемии в социально благополучные группы населения за счет активизации полового пути передачи. Одновременно с этим увеличивается доля больных более старшего возраста (30 лет и старше), наблюдается высокая доля поздно выявленных больных, с манифестным течением болезни [Беляков Н.А. и соавт. 2019; Жолобов В.Е., 2009, 2010]. Лечение поздно выявленных больных является крайне дорогостоящим и малоэффективным. Позднее выявление заболевания и, как следствие, позднее начало специфической терапии обусловлены низкой информированностью населения и недостатками в организации диспансерного наблюдения [Яковлев А.А. 2005; Онищенко Г.Г. 2009, Рассохин В.В. и соавт. 2020].

ВИЧ-инфекция является основной причиной смерти молодого населения. Позднее выявление и позднее поступление больных в стационар, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания [Леонова О.Н., 2017]. Смертность от ВИЧ-инфекции отрицательно сказывается на ожидаемую продолжительности жизни [Pokrovsky V.V., 2017].

В последние годы эпидемия ВИЧ-инфекции все больше приобретает новое качество - большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания [Беляков Н.А. и соавт, 2015- 2019].

В лидерах коморбидных с ВИЧ заболеваний находятся хронический гепатит С (ХГС), ТБ. Распространённость в популяции вируса гепатита С различна. Среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, распространённость составляет 7-8%, среди больных гемофилией - 60-70%, а среди потребителей инъекционных наркотиков 80-90% [Кравченко А.В., 2016].

Сочетанная инфекция (ВИЧ-ХГС) является серьезной проблемой для здравоохранения. Кумулятивное количество коинфицированных больных постоянно увеличивается и достигает миллиона человек. Оба вируса негативно влияют друг на друга. У коинфицированных пациентов быстрее развивается цирроз печени [Graham C.S., 2001], его декомпенсация [Эсауленко Е.В., 2018, Soriano V., 2010.]. У данных пациентов имеется высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а, следовательно, высокий риск летального исхода от тяжелого поражения печени. У коинфицированных пациентов быстрее наблюдается прогрессия ВИЧ-инфекции, а также имеется повышенный риск развития лекарственного (токсического) поражения печени на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) и другой терапии (в том числе на фоне противотуберкулезной терапии).

Еще одним наиболее частым и тяжелым заболеванием у ВИЧ-инфицированных больных является ТБ, который вносит наибольший вклад в причины смерти [Иванов А.К. и соавт., 2016-2019, Пантелеев А.М., 2010, 2011]. Так как ВИЧ-инфекция является мощным активатором латентной туберкулезной инфекции, число коинфицированных (ВИЧ-ТБ) больных ежегодно увеличивается и в стране ежегодно наблюдается увеличение кумулятивного числа людей, живущих с коинфекцией [Пантелеев А.М., 2011]. Сам туберкулезный процесс ухудшает течение ВИЧ-инфекции и способствует прогрессированию заболевания. ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на течение туберкулезного процесса. Тяжелая иммуносупрессия на фоне продвинутых стадий ВИЧ-инфекции способствует генерализации туберкулезного процесса. Помимо этого, у коинфицированных пациентов (ВИЧ-ТБ) в 84% выявляется ХГС [Рахманова А.Г., 2012]. В результате наблюдается взаимно отягчающее действие трех инфекций и рост летальных исходов от ТБ на фоне ВИЧ-инфекции и ХГС.

Таким образом, одной из важнейших задач здравоохранения является предотвращение распространения коинфекции (ВИЧ-инфекции, ТБ и ХГС) и оптимизация лечения этих больных для повышения качества жизни и снижения летальности.

### **Цель исследования**

Изучить особенности эпидемиологии коинфекции (ВИЧ-инфекции, ТБ и хронических вирусных гепатитов), выявить формы клинических проявлений, течения и исходов заболевания для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности развития эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции в СЗФО на основе анализа результатов многолетнего скрининга населения.
2. Установить особенности эпидемиологии коинфекции, выявить клинические формы и проявления ВИЧ-инфекции, а также медико-социальных факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания.
3. Описать структуру и морфологическую картину тяжелых и коморбидных форм у больных, получающих стационарное лечение, выявить факторы, определяющие течение и прогноз заболевания.
4. Установить клинические, радиологические и морфологические особенности поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных.
5. Рассмотреть показатель летальность как индикатор успешности оказания медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным.
6. На основе выявленных эпидемиологических и клинических особенностей современного течения пандемии ВИЧ-инфекции выявить ключевые звенья, приводящие к формированию тяжелых и коморбидных форм заболевания и определить пути оптимизации медико-социальной помощи.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведен эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ) на территориях СЗФО, который позволил выявить стадийность развития эпидемий и их неоднородность.

На основании новой информационной базы, накопленной в процессе исследования, выявлены клинические формы и проявления коинфекции, а также медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания.

Впервые определены особенности развития и структура коморбидных состояний у больных с коинфекцией, установлены наиболее часто встречающиеся формы заболеваний, определены основные последствия и исходы коинфекции в различных сочетаниях.

Установлены ведущие причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных, которые развились до системного проведения антиретровирусной терапии, во время ее применения, с учетом состояния иммунной системы и сочетанных коморбидных состояний у больных.

Определены новые факты поражения головного мозга у больных с коморбидными состояниями, способствующие развитию и прогрессированию данной инфекционной патологии.

Определены оптимальные пути медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями, учитывая индивидуальные и системные подходы профилактики и лечения.

Разработаны новые способы исследования состояния детоксикационной и белоксинтезирующей функции печени, которые легли в основу идентификации тяжести состояния у пациентов с коинфекцией.

### **Практическая значимость работы**

Выявлены основные характеристики развития эпидемии ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ).

Сформулирована новая концепция эволюции пандемии ВИЧ-инфекции, развитие стадии коморбидных состояний, включая сопутствующие и вторичные инфекции.

Изучены медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход коинфекции, включая роль ранней диагностики заболеваний, назначения и адекватный подбор лекарственных средств, индивидуальных особенностей пациентов, определяющих приверженность или не приверженность к АРВТ и лечению коинфекции, социальной среды жизни больных.

На основании анализа характера развития эпидемии ВИЧ-инфекции представлен анализ основных причин смерти, связанных с развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, с учетом длительности течения болезни, уровня иммуносупрессии, приема АРВТ и приверженности к диспансерному наблюдению.

Определена тактика организации медико-социальной помощи, профилактики и лечения данной категории больных.

Полученные данные могут быть использованы для принятия управленческих решений (руководителями федерального министерства здравоохранения и региональных министерств, руководителями лечебно-профилактических учреждений, работающих с ВИЧ-инфицированными больными), для оптимизации и повышения качества оказания медицинской помощи.

По результатам исследования опубликованы: учебное пособие для врачей и специалистов «Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции, 2019»; монография для врачей и специалистов «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния, 2020»; монография для врачей и специалистов «Персонализированная ВИЧ-медицина, 2020»; 3-и аналитических обзора «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2016, 2017, 2018 годах».

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимал участие на каждом этапе работы.

Эпидемиологическая часть работы (изучение особенностей эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ) в СЗФО) была выполнена в Северо-Западном Округном центре по профилактике и борьбе со СПИД на базе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и

микробиологии имени Пастера, где проводился анализ результатов многолетнего скрининга населения на ВИЧ-инфекцию.

Клиническая часть работы выполнялась на нескольких базах (Новгородская областная инфекционная больница, Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии, Центральная городская клиническая больница (патологоанатомическое отделение), Санкт-Петербургская городская туберкулёзная больница №2 (отделение №5 для лечения коинфицированных больных), Санкт-Петербургская многопрофильная клиника «Скандинавия» (радиологическое отделение, Новгородский центр СПИД), где автор осуществляла набор материала. В последующем автор лично обрабатывала полученные данные, проводила их анализ, формулировала выводы и практические рекомендации.

Данные результаты опубликованы в виде статей в журналах разного уровня, в аналитических обзорах и учебной литературе для врачей всех специальностей, дополнительно результаты представлены на тематических конференциях.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Эпидемия ВИЧ-инфекции в СЗФО характеризуется неоднородностью эпидемического процесса: волнообразным течением, сменой путей передачи, вовлечением разных возрастных групп в тот или иной период развития эпидемии, ежегодным увеличением доли пациентов с тяжелыми стадиями заболевания, ростом летальных исходов.

Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции приводит к увеличению числа тяжелых и коморбидных форм заболевания, на этом фоне увеличивается число госпитализаций, среди которых отмечается утяжеление состояния пациентов и рост летальных исходов. Развитие летального исхода напрямую зависит от своевременного выявления ВИЧ-инфекции, длительности заболевания и приема АРВТ.

На показатели заболеваемости и распространенности коинфекции (ВИЧ-ТБ) существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Клинические формы коинфекции находятся в прямой зависимости от степени иммуносупрессии. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции при туберкулезном воспалении наиболее частой локализацией являются лимфатические узлы. Гистологическая картина туберкулезного воспаления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции теряет свои специфические особенности и характеризуется сменой продуктивного типа воспаления на альтеративно-экссудативное воспаление.

Развитие оппортунистических инфекций и их исход, находится в прямой зависимости от своевременного выявления ВИЧ-инфекции, длительности заболевания, приема АРВТ. Нередко данные заболевания характеризуются синхронностью и мультифакторностью, что во многом утяжеляет состояние пациентов и повышает риск летального исхода.

Предложены пути оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями с учетом индивидуальных и системных подходов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования подтверждены большим объемом анализируемого материала, полученные выводы аргументированы.

Основные фрагменты работы представлены в печати и доложены на конференциях: X Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (2018 г., Москва); 3-ей региональной научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиология социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы» (2018 г., Санкт-Петербург); 18-ой Российско-Итальянской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (2018 г., Великий Новгород); международной конференции «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (2018 г., Великий Новгород); VII Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (2018 г., Санкт-Петербург); международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» (2018 г., Санкт-Петербург); V междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Ильменские встречи» (2019 г., Великий Новгород); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Морфология в экспериментальной и клинической медицине» (2019 г., Великий Новгород); 6-ом Межрегиональном научно-практическом симпозиуме «Фармакоэкономика хронических вирусных инфекций. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции и хронических» (2019 г., Санкт-Петербург); VII Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (2019 г., Санкт-Петербург); 4-ой Региональной научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиология и клиника социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы» (2019 г., Санкт-Петербург); XI научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» (2019 г., Санкт-Петербург); конференции «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (2019 г., Великий Новгород); международном семинаре «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики: сочетанная инфекция ВИЧ, туберкулеза и ХВГ» (2019 г., Санкт-Петербург); VI междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Ильменские встречи» (2020 г., Великий Новгород); VI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (2020 г., Санкт-Петербург); 20-ой Российско-

Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» (2020г., Великий Новгород).

По материалам исследования опубликовано 58 научных работ, в том числе 35 – в журналах, включенных в «Перечень ВАК». Выпущено 3 научных публикации в изданиях, входящих во второй квартиль (Q2) (принадлежность издания к Q2 определялась по базе данных <http://www.scimagojr.com/>). Опубликовано учебное пособие «Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции», две монографии «Персонализированная ВИЧ-медицина» и «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», для врачей всех специальностей. Изданы аналитические обзоры «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации» (2016, 2017, 2018 гг.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Ученого совета Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 197 страницах. Состоит из введения, обзора литературных данных по теме диссертационного исследования, главы с указанием материалов и методов, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературных источников. Список литературы содержит 260 источников отечественной (167) и зарубежной (93) литературы. Результаты исследований представлены в 40 структурных таблицах и 96 рисунках.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнялось в Федеральном бюджетном учреждении науки «Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (Северо-Западный Окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Данное исследование проспективное, сравнительное, соответствует основным методологическим принципам - целостности, объективности и достоверности.

В основе работы лежат сведения, полученные в ходе совместной работы с организациями партнерами:

1. Специализированное отделение для ВИЧ-инфицированных больных ГОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница», Великий Новгород;
2. ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии», Великий Новгород;
3. ГБУЗ «Городская туберкулёзная больница №2», отделение №5, Санкт-Петербург;
4. Патологоанатомическое отделение ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница», Великий Новгород;
5. ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер»», Великий Новгород;
6. Радиологическая служба многопрофильной клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург.

В работе представлены этапы развития эпидемии ВИЧ-инфекции, клинические материалы, аналитические и статистические разработки.

Для ретроспективного эпидемиологического анализа многолетней заболеваемости по ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ) использовались статистические отчетные формы:

- 1) форма № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», утвержденная постановлением Госкомстата России от 05.05.1999 г. №30;
- 2) форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденная постановлением Росстата от 11.11.2005 г. №80 и с 2006 года форма 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», утвержденная приказом Росстата от 30.12.2015 г. №672;
- 3) форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», утвержденная приказом Росстата от 28.01.2009 г. № 12;

4) форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», утвержденная приказом Росстата от 31.12.2010 г. № 483. Характеристика эпидемиологического материала приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика эпидемиологических исследований, проведенных в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (в Северо-Западном окружном центре по профилактике и борьбе со СПИД).

Раздел работ	Количество больных, включенных в исследование	Годы охвата
Эпидемиологический анализ заболеваемости по ВИЧ-инфекции, ХВГ, ТБ	136 362	1987-2018
Эпидемиология коморбидных социально-значимых заболеваний	68 346	2009-2018
Выявление факторов распространения коморбидных состояний	68 346	2009-2018
Анализ основных причин летальных исходов при ВИЧ-инфекции и коморбидных состояний	8 984	2009-2018

Для ретроспективного клинического анализа течения и исхода коинфекции в период 2001-2018 гг. под наблюдением находилось 1677 ВИЧ-инфицированных больных. Из них 764 больных, получали стационарную помощь, 913 больных – амбулаторную помощь. Данные больные были разделены на группы (таблица 2). Наблюдение и последующий анализ каждой группы больных позволили решить поставленные задачи: провести параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных больных; выявить наиболее частые причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных в стационарах, а также факторы, влияющие на исход заболевания; выявить факторы влияющие на формирование и течение коинфекции (ВИЧ-ТБ); выявить особенности клинико-радиологической и морфологической картины при различных поражениях головного мозга).

Обследование больных проводилось в соответствии с Приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной ВИЧ», от 08.11.2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызванном ВИЧ».

Таблица 2 - Общая характеристика обследуемых больных по группам и направлениям исследования.

Раздел работ	Количество больных, включенных в исследование	Годы охвата, место проведения
Группа умерших ВИЧ-инфицированных больных в Новгородской области	913	2001-2017, ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер»»
Группа ВИЧ-инфицированных больных, получающих стационарную помощь и умерших в лечебном учреждении	143	2004-2016, ГОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница»
Патологоанатомическое исследование умерших ВИЧ-инфицированных больных	74	2016-2018, Патологоанатомическое отделение ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница», Великий Новгород.
Группа коинфицированных больных (ВИЧ-ТБ), получающих стационарное лечение	137 (106 больных с «тройной» коинфекцией (ВИЧ-ТБ-ВГ))	2016-2018, ГБУЗ Городская туберкулёзная больница №2, отделение №5, Санкт-Петербург (n=94); ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии» (n=43).
Группа ВИЧ-инфицированных больных с поражением головного мозга	410	2016-2018, Радиологическая служба многопрофильной клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург.

Стадии ВИЧ-инфекции устанавливались согласно Приказа Минздравсоцразвития Российской Федерации от 17.03.2006 г. № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией"».

В связи с тяжестью состояния больных, длительным наблюдением и лечением проведены неоднократные лабораторные, инструментальные обследования. Оценивались клинические, вирусологические и иммунологические результаты, а также исход заболевания. Патоморфологические исследования проведены умершим больным для оценки наличия и степени выраженности специфических морфологических изменений во внутренних органах.

Основные методы исследования, использованные в работе, приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика методов обследования (n=1677).

Методы исследования	Количество больных	Количество исследований
Клинические	1677	3205
Лабораторные, из них:		
Общелабораторные	1677	3969
Биохимические	1677	3205
Иммунологические (уровень CD4-лимфоцитов)	1434	2441
Молекулярно-генетические (уровень РНК ВИЧ)	1434	2441
Молекулярно-генетические (ДНК МБТ)	137	274
Бактериологические (БАСТЕС+ посев на ср. Левенштейна-Йенсена)	137	548
Серологические	1312	1538
Инструментальные, из них:		
Рентгенография	1202	2511
КТ	137	274
МРТ	432	432
ЭКГ	1312	
УЗИ	1312	
Бронхоскопия	47	47
ФГДС	25	34
ЭхоКГ	56	72
ЭЭГ	410	410
Морфологические	74	74

Постановку диагноза ВИЧ-инфекция выполняли при жизни больного: определяли наличие антител к ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа и подтверждающим методом (иммуноблотинга) определяли наличие антител к отдельным белкам ВИЧ в сыворотке крови.

Иммунологическое обследование включало определение уровня CD4-лимфоцитов в периферической крови с использованием моноклональных антител. Определение уровня CD4-лимфоцитов (основного критерия тяжести заболевания), позволяло судить о глубине развившегося у больного иммунодефицита; о вероятности развития оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний; о необходимости проведения химиопрофилактики оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний; о необходимости начала антиретровирусной терапии (АРВТ), а оценка динамики уровня CD4-лимфоцитов в процессе лечения служила критерием её эффективности.

Молекулярно-генетическое исследование включало количественное определение РНК ВИЧ в плазме крови. Анализ выполнялся с помощью тест-системы COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1 Test, v. 2.0 (Roche

Molecular Systems, Inc., USA). Определение уровня РНК ВИЧ (основного критерия активности инфекционного процесса), позволяло судить о степени прогрессирования ВИЧ-инфекции; о необходимости начала АРВТ; а оценка динамики уровня РНК-копий ВИЧ в процессе лечения служила критерием её эффективности.

В работе также проведены комплексные исследования респираторного содержимого и других биологических материалов на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием микробиологических методов:

- бактериоскопического метода (прямая микроскопия мазка с окраской по Цилю-Нильсену);
- культурального метода - посев на плотные питательные среды Левенштейна-Иенсена, Финна-2 согласно методике, изложенной в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 № 109;
- культурального метода - посев в жидкую питательную среду Middlebrook 7H9 и последующей детекцией роста МБТ на системе MGIT 960 (ВАСТЕК);
- для экспресс-диагностики МБТ и определения чувствительности к лекарственным препаратам применялся метод GeneXpert MTB/RIF.

Для диагностики вирусных гепатитов использовался метод иммуноферментного анализа тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), в сыворотке крови определяли маркеры вирусных гепатитов: HBeAg, HBsAg, aHBe IgM+G, aHBcor IgM+G, aHCV IgM+G, aHDV IgM+G. При наличии показаний использовался молекулярно-генетический метод для определения уровня репликации вирусов гепатитов.

Исследование биохимических показателей включало общетерапевтическое определение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), гамма-глутамил-транспептидазы, уровня глюкозы, общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, амилазы, липидограммы и некоторых других показателей с использованием стандартных методик и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor.

Развитие гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной терапии и АРВТ оценивалось по динамике уровней АЛТ, АСТ и общего билирубина. Степень гепатотоксических реакций оценивалась в соответствии со шкалой нежелательных клинических явлений, предложенной в Федеральных клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению ТБ у ВИЧ-инфицированных больных.

Для определения оппортунистических инфекций использовались серологические методы исследования (определение антител класса IgM и IgG к *Toxoplasma gondii*; *Cytomegalovirus*; *Treponema pallidum* в крови) и молекулярно-генетический метод исследования для качественного и количественного определения генетического материала (ДНК ВПГ1,2; ДНК ВВО; ДНК ВЭБ; ДНК ЦМВ; ДНК ВГЧ6; ДНК ВГЧ7; ДНК ВГЧ8; ДНК

T.gondii; ДНК Cr.neoformans; ДНК JC-вируса, ДНК Pneumocystis jirovecii, ДНК Candida albicans) возбудителей оппортунистических инфекций в различных биологических материалах.

Инструментальные методы диагностики использовались в качестве дополнительных, для диагностики оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний. Рентгенологические методы исследования включали - динамическую оценку обзорных рентгенограмм и прицельных томограмм грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

Для исследования головного мозга (ГМ) использовалась магнитно-резонансная томография, которая проводилась на томографе Philips Achieva с магнитной индукцией 3Тл. Для оценки структурных изменений в веществе ГМ, а также степени дилатации желудочковой системы получали T2 ВИ и FLAIR ИП в аксиальной плоскости, 3DT1-ВИ без введения контрастного вещества, а с целью исключения любых возможных инфекционных процессов в веществе ГМ и его оболочках получали трехмерные 3D T1 ВИ, а также T1 ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контрастного препарата. Для оценки возможных изменений диффузионных характеристик вещества ГМ получали диффузионно-взвешенные изображения (DWI).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, забрюшинного пространства и малого таза проводилось с использованием ультразвукового сканера Medison Sonoace-8000SE.

Для оценки наличия и степени выраженности специфических морфологических изменений во внутренних органах проведено патоморфологическое исследование, которое включало: вскрытие умерших больных, описание макроскопических изменений внутренних органов; гистологическое исследование патологического материала.

В работе для статистической обработки материала использованы методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывались в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее арифметическое,  $m$  - ошибка среднего. Критерием статистической достоверности считалась общепринятая в медицине величина  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Эпидемический процесс по ВИЧ-инфекции на Северо-Западе России**

Начало эпидемии ВИЧ-инфекции в стране и в СЗФО началось в 1987 г. с момента регистрации первого случая ВИЧ-инфекции в Ленинграде. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО отличается от развития эпидемии в стране в целом и характеризуется временной неоднородностью:

- медленным распространением (1987-1995 гг.);
- формированием первой волны эпидемии (конец 90-х годов -2004 г) - резкий рост заболеваемости (конец 90-х - начало 2000-ых гг.) с последующим лавинообразным спадом (2002-2004 гг.);

- формированием второй волны эпидемии (2004-2009 гг.) - медленный подъем заболеваемости (2004-2009 гг.) с последующим плавным спадом заболеваемости (2010-по настоящее время).

В период с 2001 г. по 2007 г. Северо-Западный Федеральный округ (ФО) по заболеваемости ВИЧ-инфекцией занимал второе место в стране после Уральского ФО, в 2007 г. уступил второе место Сибирскому ФО, а в 2010 г. и Приволжскому ФО. В настоящее время Северо-Западный ФО находится на 6 месте, после лидеров: Сибирского, Уральского, Приволжского, Центрального и Южного ФО, о чем свидетельствуют сводные данные Федерального Центра по профилактике и борьбе со СПИД [Покровский В.В. и соавт. 2019] (рисунок 1).

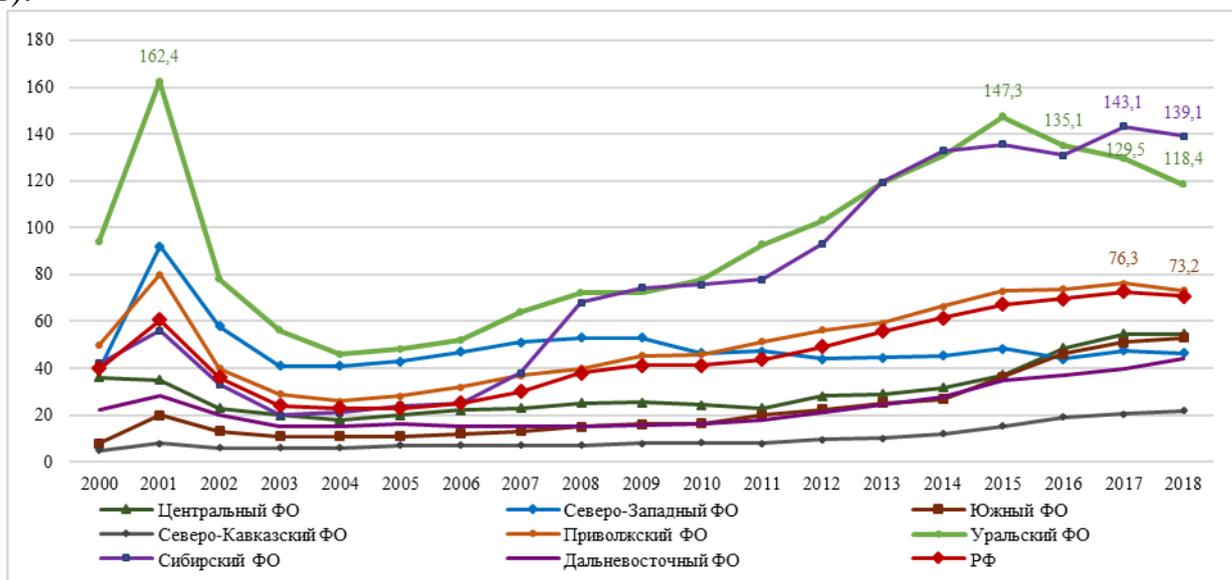


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения федеральных округов Российской Федерации (на 100000 насел.).

Не только СЗФО, но и его территории характеризуются различиями вхождения в эпидемический процесс по ВИЧ-инфекции. С момента первого выявления до 1996 г. в округе наблюдались единичные случаи ВИЧ-инфекции практически во всех субъектах СЗФО. В 1996 г. произошло резкое изменение эпидемической ситуации - в Калининградской области за год было выявлено 603 случая ВИЧ-инфекции, через год показатель выявляемости в Калининградской области достиг пиковых значений - 567,7 на 100 тыс. обследованных. Затем в 2001-2002 гг. вспышка ВИЧ-инфекции наблюдалась в Санкт-Петербурге, в Ленинградской и Мурманской областях. Таким образом, в начале в эпидемию вошли территории, имеющие большие коммуникации и морские порты. На данных территориях регистрировалась высокая заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции.

Остальные территории (республики Коми и Карелия, Вологодская, Новгородская, Псковская области, Ненецкий АО) имели сравнительно меньшую заболеваемость в течении всего периода наблюдения, с некоторой активностью в определенные временные промежутки.

Начиная с 2001 г. лидерами по заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в округе являются 2 субъекта: Санкт-Петербург и Ленинградская область, на территориях которых проживает около 60% населения округа (рисунок 2).

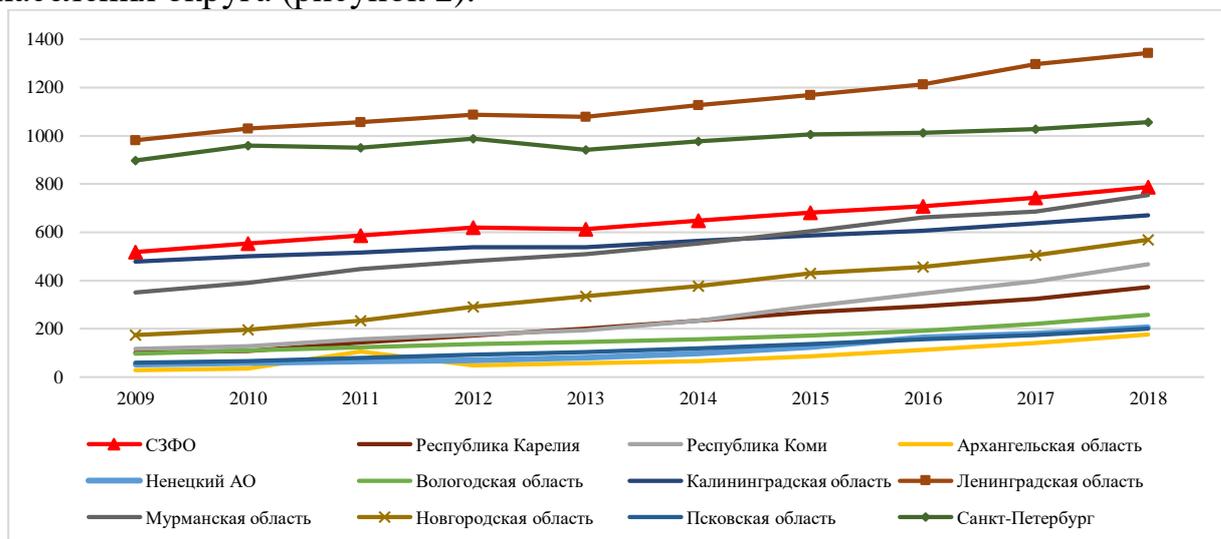


Рисунок 2 - Распространенность ВИЧ-инфекцией среди населения СЗФО (на 100000 насел.).

В процессе развития эпидемии произошли изменения в путях передачи инфекции. В начале эпидемии на всех территориях доминировал парентеральный путь передачи инфекции (рисунок 3). С 2012 г. на первое место вышел половой путь инфицирования, что является более неблагоприятным фактором распространения ВИЧ-инфекции в общую популяцию населения.



Рисунок 3 - Распределение случаев ВИЧ-инфекции в СЗФО по факторам риска заражения (%).

Наркопотребители в разные временные периоды являлись основными причинами вспышек ВИЧ-инфекции в ряде субъектов СЗФО. Так, например, вспышки ВИЧ-инфекции за счет активации парентерального пути инфицирования в Республике Коми в 2009-2011 гг., Архангельской области в

2015 г., Вологодской области в 2017 г. В настоящее время на данных территориях наблюдается наибольшая доля парентерального пути инфицирования (рисунок 4).

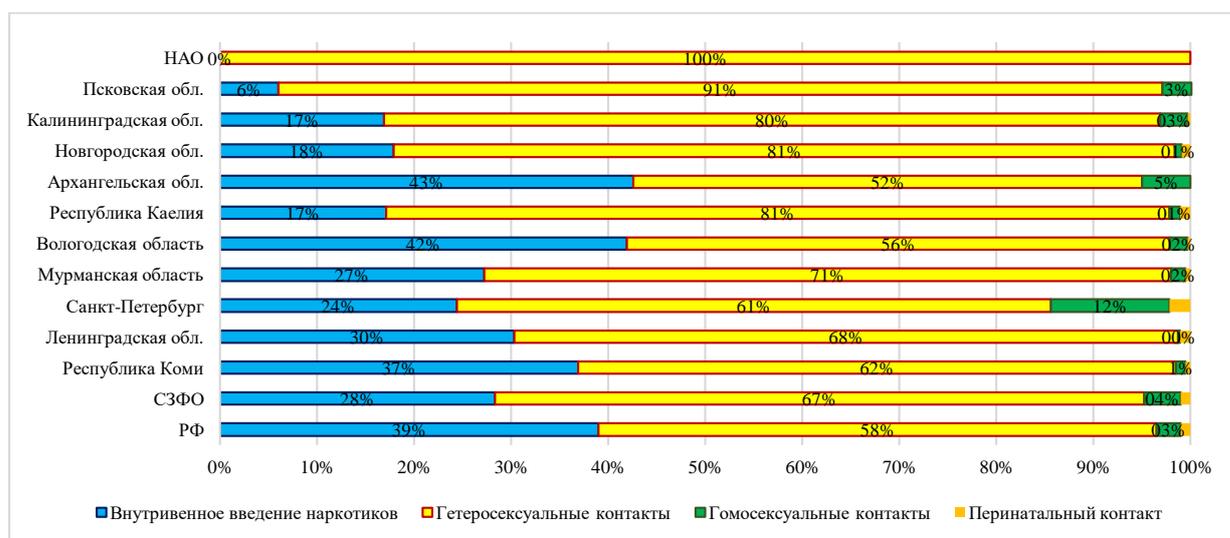


Рисунок 4 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных по факторам риска заражения по отдельно взятым территориям в СЗФО в 2018 г. (%).

Помимо ПИН в разные годы в СЗФО в распространении ВИЧ-инфекции участвовали работники коммерческого секса и мужчины, имеющие связь с мужчинами.

В процессе развития эпидемии произошли также изменения в половозрастной структуре впервые выявленных больных (рисунок 5). В начале эпидемии доминировал возраст 20-29 лет, доля женщин в 1998 г. составляла 18,9%. В 2010 г. произошел переворот в возрастной структуре в сторону старших возрастов, доля женщин уже составила 37,8%. В настоящее время доминирует возраст 30-39 лет, доля женщин составляет 40,3%.

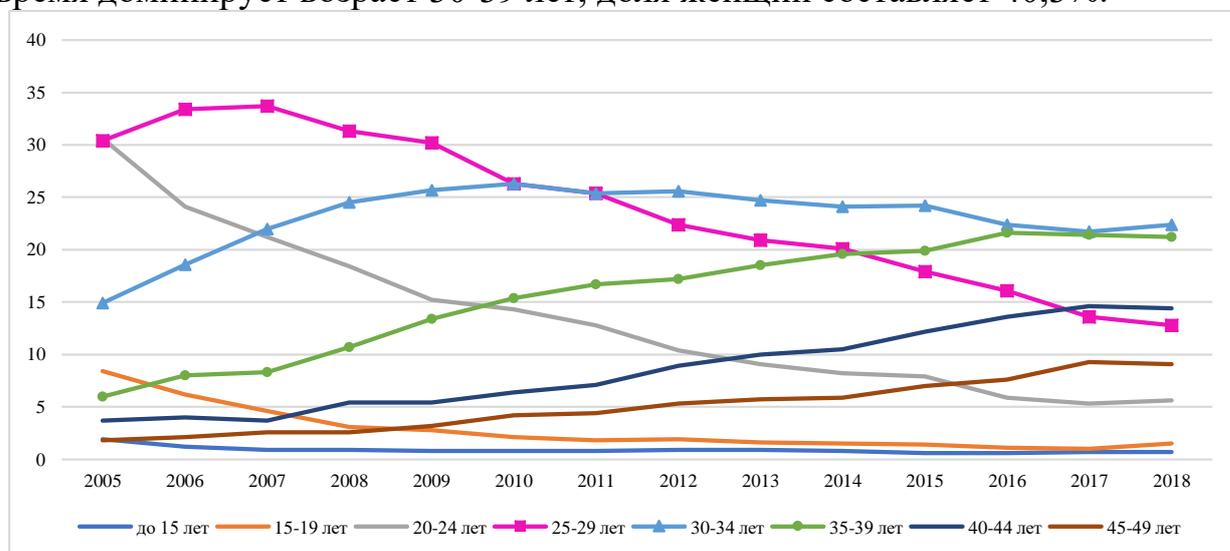


Рисунок 5 - Распределение ВИЧ-инфицированных больных по возрасту в СЗФО (%).

К неблагоприятным факторам развития эпидемии необходимо отнести увеличение из года в год количества пациентов с прогрессирующими стадиями ВИЧ-инфекции (рисунок 6), которые нуждаются в оказании высоко специализированной стационарной и паллиативной помощи.

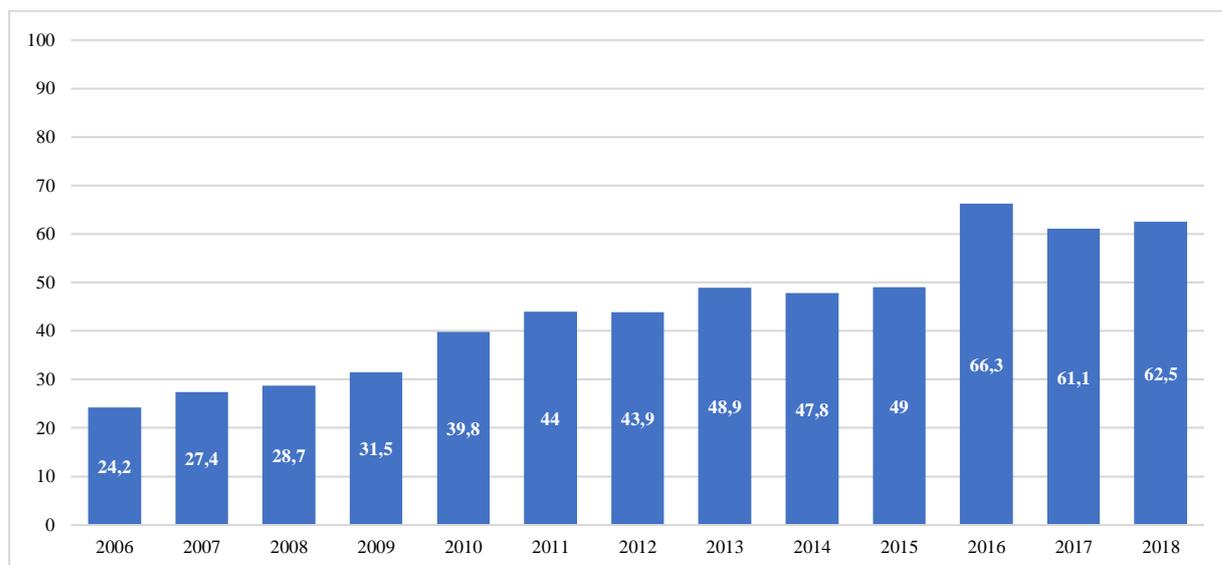


Рисунок 6 - Удельный вес пациентов с тяжелыми стадиями заболевания в СЗФО (%).

Увеличение числа больных с продвинутыми стадиями заболевания неминуемо ведет к увеличению числа тяжелых и коморбидных форм заболевания и снижает продолжительность жизни таких пациентов (рисунок 7).

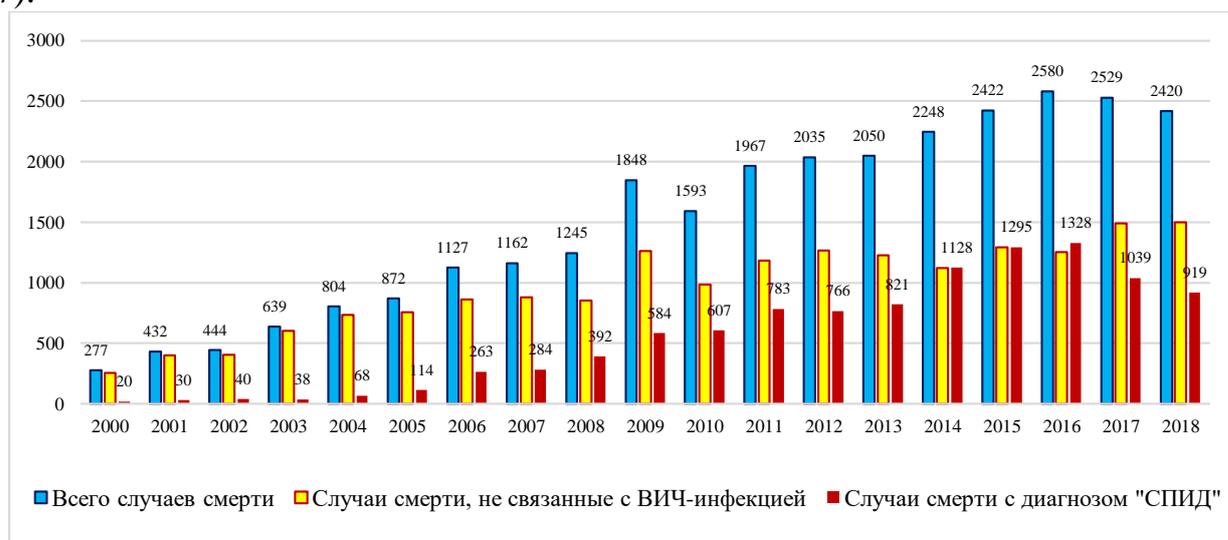


Рисунок 7 – Количество случаев регистрации смерти, ВИЧ-инфицированных и больных СПИД на территориях СЗФО (абс.ч.).

Дополнительным неблагоприятным фактором развития эпидемии ВИЧ-инфекции в округе является низкий охват АРВТ, поэтому в настоящее время АРВТ не оказывает должного влияния на снижение прогрессирования заболевания, а также на продолжительность жизни больных (рисунок 8).

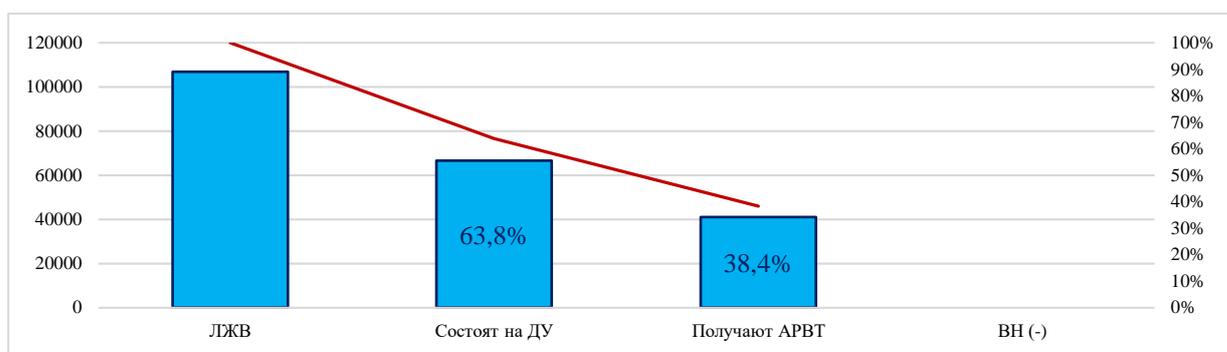


Рисунок 8 - Каскад оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией в СЗФО в 2018 г.

В ходе эволюции эпидемии изменилась структура летальности. В первые годы развития эпидемии на первом месте были причины, непосредственно не связанные с ВИЧ-инфекцией – передозировка наркотиков, травматизм, ВГ и другие болезни. В последнее время на первое место вышли СПИД-индикаторные заболевания, которые составляют более 50%.

#### **Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции, как этап клинических проявлений заболевания**

Представлен анализ умерших больных, находящихся на стационарном лечении в специализированном отделении ГОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница». За период существования специализированного отделения (2004-2016 гг.) в стационаре умерли 143 пациента.

На фоне продолжающейся эпидемии ежегодно наблюдается увеличение числа госпитализаций, среди которых отмечается ежегодное утяжеление состояния пациентов и рост летальности (таблица 4).

Таблица 4 - Количество ВИЧ-инфицированных, получающих стационарную помощь в ГОБУЗ «Новгородская областная инфекционная больница».

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Количество госпитализированных (абс.)	97	104	86	97	91	101	132	139	91	112	105	103	164
Количество умерших (абс.)	-	4	6	7	6	7	17	13	9	12	17	25	20
Летальность (%)	-	3,85	6,98	7,22	6,6	6,93	12,88	9,35	9,89	10,7	16,2	24,3	12,2
Всего состояло под наблюдением больных с данным заболеванием	752	811	858	671	774	870	946	1515	1974	2131	2285	2170	2170
Из общего числа зарегистрированных выявлены впервые в отчетном году	752	811	858	671	774	870	176	293	382	374	291	355	243

Рост числа умерших больных в последние годы наблюдается на фоне стабилизации показателей первичной выявляемости (таблица 4), что указывает на увеличение стажа ВИЧ-инфекции у наблюдаемых больных, в результате чего у ВИЧ-инфицированных развиваются оппортунистические инфекции, вторичные заболевания и соматическая патология (коморбидные состояния).

Коморбидность при ВИЧ-инфекции на настоящем этапе эпидемии, включает следующие наиболее часто сопряженные заболевание и состояния: наркомания (68,5%), хронические вирусные гепатиты (57,3%), в различных сочетаниях, в том числе у 86,6% в цирротической стадии.

В общей группе умерших преобладали больные с «продвинутыми» стадиями заболевания. В 86% случаев пациенты умирали в стадии СПИДа (таблица 5).

Таблица 5 - Распределение умерших пациентов по стадиям (n=143).

Стадия ВИЧ-инфекции	Всего	%
4А	1	0,69
4Б	19	13,3
4В	64	44,75
5	59	41,25

Доля поздно выявленных пациентов в каждый год была различной, в общем составила — 14,7% (таблица 6). Понятие «поздно выявленные случаи ВИЧ-инфекции» это первичная постановка диагноза при наличии клинической картины СПИДа (наличии оппортунистических инфекций) и/или при уровне CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. Пациенты с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией создают серьезную проблему для системы здравоохранения, так как лечение данной группы больных является более дорогостоящим и малоэффективным. Некоторым пациентам диагноз ВИЧ-инфекция устанавливался за несколько дней до смерти и на момент госпитализации эти больные нуждались, в большей степени, в паллиативной помощи, нежели в специализированном лечении.

Таблица 6 - Поздно выявленные случаи ВИЧ-инфекции (n=143).

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Количество умерших (абс.ч.)	-	4	6	7	6	7	17	13	9	12	17	25	20
Из них поздно выявленные (абс.ч.)	-	-	-	-	1	2	5	-	1	3	-	3	6
Доля поздно выявленных (%)					16,6	28,5	29,4	-	11,1	25	-	12	30

Основными причинами смерти были: пневмонии (41,3%), в том числе пневмоцистная пневмония (у 28 больных, что составляет 47,5% от всех видов пневмоний); ТБ (20,9%); хронический гепатит (14,7%); сепсис (11,2%); токсоплазмоз головного мозга (6,99%); ЦМВ-инфекция (4,19%); криптококкоз ГМ (0,69%).

У 69,2% больных наблюдалось несколько коморбидных заболеваний, которые протекали на фоне тяжелой сопутствующей патологии.

Рассмотрим основные причины смерти в зависимости от количества CD4-лимфоцитов в крови. Самые высокие показатели количества CD4-лимфоцитов были у пациентов, умерших от хронических гепатитов в цирротической стадии ( $293,7 \pm 33,2$  кл/мкл). В структуре вирусного поражения печени доминировал ХГС. Одной из причин увеличения числа летальных исходов у коинфицированных больных является низкий охват лечением ХГС. Среди наблюдаемых больных ни один не получал противовирусную терапию ХГС, охват данной терапией в Новгородской области составляет 1,74% от всех нуждающихся.

Самые низкие показатели количества CD4-лимфоцитов в крови были у пациентов, умерших от токсоплазмоза ГМ ( $37 \pm 10$  кл/мкл) и пневмоцистной пневмонии ( $40 \pm 19$  кл/мкл). У этих больных отмечался не только самый низкий уровень CD4-лимфоцитов, но также самая высокая доля поздних выявлений. При токсоплазмозе доля поздно выявленных больных составила - 20%, а в группе пневмоцистная пневмония - 25% (рисунок 9).

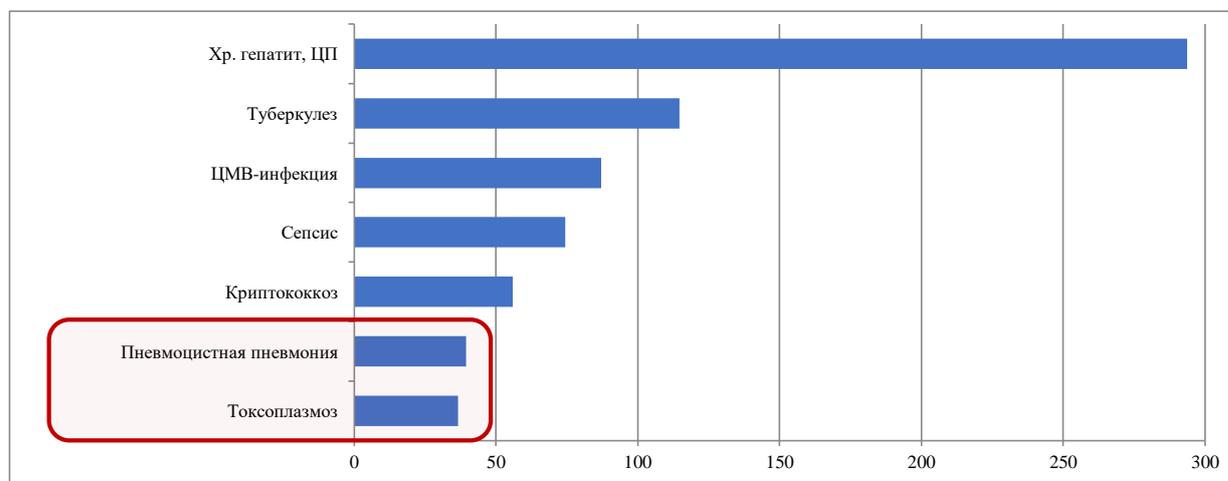


Рисунок 9 - Уровень CD4-лимфоцитов у больных с различными заболеваниями (кл/мкл)

Таким образом, тяжелому течению ВИЧ-инфекции способствуют: сочетание двух и более тяжелых заболеваний, низкие показатели количества CD4-лимфоцитов, позднее обращение к врачу и как следствие позднее назначение АРВТ.

### **Туберкулез как ведущая причина тяжелого течения ВИЧ-инфекции и летальных исходов**

Проблема ВИЧ-ассоциированного ТБ, для России имеет большое значение, так как эпидемия затронула лиц молодого возраста, наиболее трудоспособных и репродуктивно активных.

На показатели заболеваемости и распространенности коинфекции существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. С учетом ежегодного роста в стране лиц, живущих с ВИЧ, происходит ежегодное увеличение коинфицированных больных. Ежегодно растет доля

ВИЧ-инфицированных в структуре ТБ, как среди впервые выявленных, так и среди состоящих на учете. Растёт смертность ВИЧ-инфицированных от ТБ в СЗФО (рисунок 10).

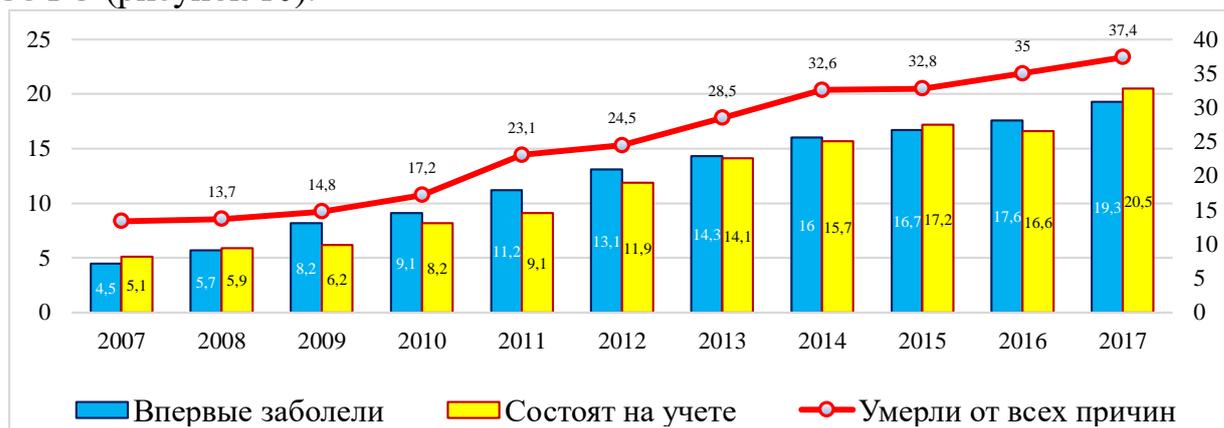


Рисунок 10. Доля ВИЧ-инфицированных в структуре больных ТБ в СЗФО (%), ф. №33).

На территории СЗФО коинфекция более всего распространена в регионах с высокой плотностью ВИЧ-положительной популяции: в Ленинградской области и Санкт-Петербурге. В Ленинградской области каждый третий (35,1%) впервые выявленный случай ТБ имеет сочетание с ВИЧ-инфекцией. В Санкт-Петербурге почти каждый четвертый (23,7%) впервые выявленный случай ТБ и каждый третий пациент (29,8%), состоящий на учете в противотуберкулезной организации является ВИЧ-положительным (рисунок 11). На других территориях СЗФО достаточно высокая доля коинфекции отмечена в Новгородской (20,0%-18,7%), Калининградской (16,6%-13,9%), Мурманской (15,6%-14,6%) областях и республике Коми (11,7%-10,7%).

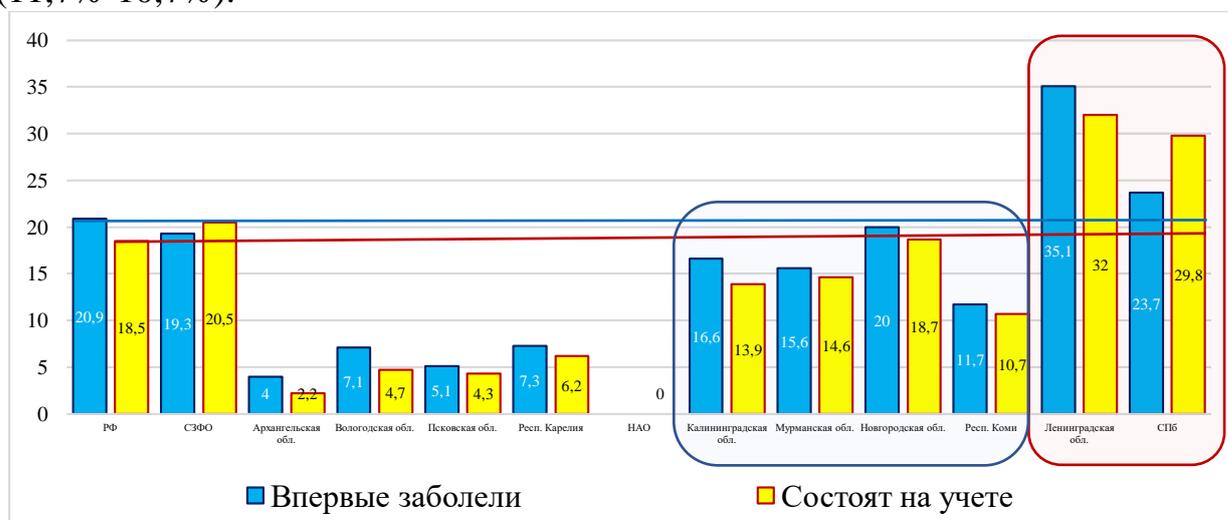


Рисунок 11. Доля ВИЧ-положительных лиц в структуре впервые выявленных и состоящих на учете пациентов с ТБ в СЗФО в 2017 г. (%), ф. №33).

Наибольшая разница между заболеваемостью ТБ среди ВИЧ-положительной и ВИЧ-негативной популяции больных отмечена в Ленинградской

области (1542,7/20,7 на 100 тыс. постоянного населения) с кратностью в 74,6 раз, что свидетельствует о ведущей роли ВИЧ-инфекции в распространении ТБ среди общего населения (рисунок 12). Высокий разрыв между двумя показателями наблюдается также в Новгородской области (1463,6/26,4), республике Коми (1593,8/31,5), Санкт-Петербурге (696,9/15) и Вологодской области (680,6/15,6).



Рисунок 12. Заболеваемость ТБ ВИЧ-негативного (на 100 тыс. постоянного населения, ф. №33) и ВИЧ-позитивного населения (на 100 тыс. лиц, живущих с ВИЧ, ф. №33) СЗФО в 2017 г.

Преобладающая часть пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции сконцентрированы в двух субъектах: в Санкт-Петербурге (66,9%) и в Ленинградской области (15,2%). Доля остальных территорий составила лишь 17,9%.

Смертность коинфицированных пациентов значительно выше, чем смертность ВИЧ-инфицированных больных без ТБ (рисунок 13). В СЗФО ежегодно умирает 16,7-24,5% лиц с коинфекцией, тогда как частота летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных без ТБ за весь период наблюдения не более 2,5%. Следовательно, наличие коинфекции увеличивает риск развития летального исхода на 10%.

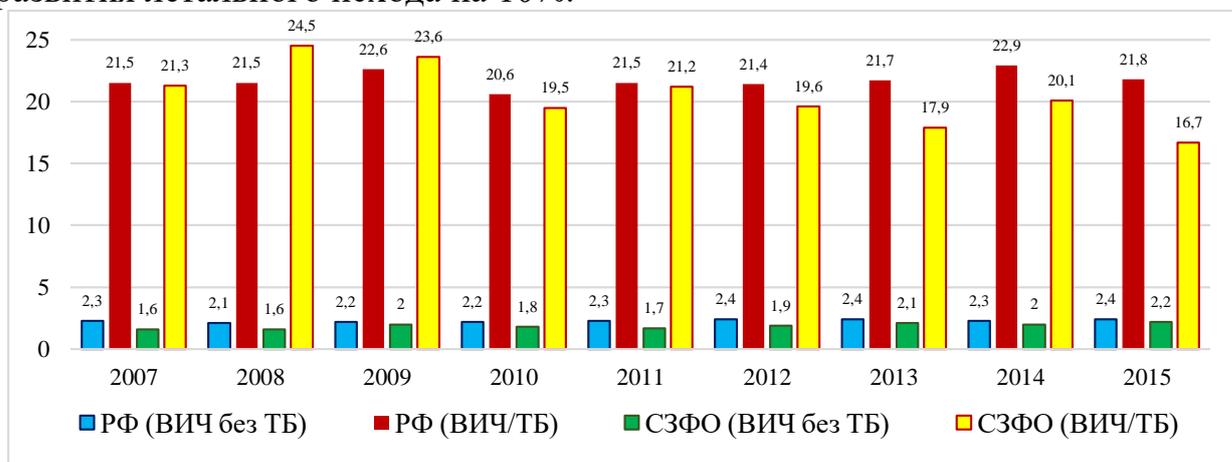


Рисунок 13. Доля умерших среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ТБ и без ТБ в России и в СЗФО (%), ф. №61).

Значительная доля умерших от коинфекции регистрируется в Санкт-Петербурге (60,6% в 2007 г. и 49,7% в 2015 г.), где высокая плотность распространения ВИЧ-инфекции и коинфекции. В Ленинградской области доля умерших больных с коинфекцией увеличилась с 2007 г. до 2015 г. до 33,4% (рисунок 14). В Калининградской области, также относившейся в начале анализируемого периода к региону с высокой кумуляцией ВИЧ-инфекции, наблюдается обратная ситуация - снижение доли умерших более чем в три раза – с 20,8% и 5,6% соответственно.

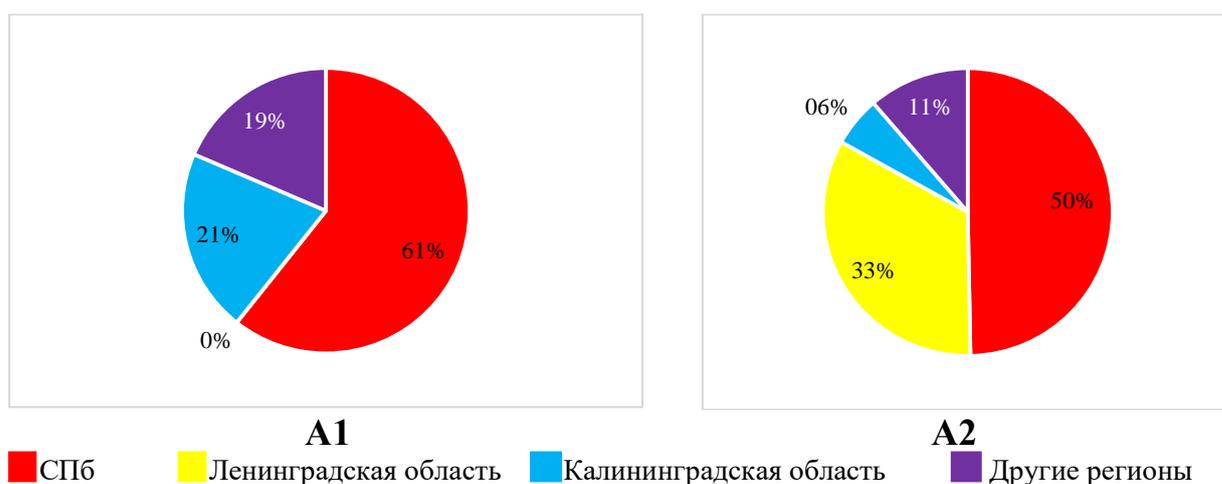


Рисунок 14. Доля умерших от ТБ людей, живущих с ВИЧ на территориях СЗФО в 2007 г. (A1) и в 2015 г. (A2) (%), ф. №61).

В работе проведен анализ факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции (n=137).

Развитие коинфекции усугубляет не только факт наличия ВИЧ-инфекции, но и степень иммуносупрессии. Основная масса пациентов с коморбидным течением имела выраженную иммуносупрессию, которая увеличивала риск развития генерализованных форм ТБ (таблица 7).

Таблица 7 - Уровень CD4-лимфоцитов в крови в зависимости от формы туберкулезного процесса (n=137).

Количество CD4-лимфоцитов кл/мкл	Генерализованный ТБ (n=64)		ТБ органов грудной клетки (n=73)	
Среднее количество CD4-лимфоцитов	164±21,5		227±22	
	(p<0,05)			
Менее 50, %	39,1%	65,7%	21,9%	47,9%
51-199, %	26,6%		26%	
200-349, %	18,7%		19,2%	
350-499, %	6,25%		19,2%	
500 и более, %	9,37%		13,7%	

Выраженная иммуносупрессия повышала риск развития оппортунистических инфекций и прежде всего оппортунистических

инфекций, характерных для поздних стадий ВИЧ-инфекции. В работе у 28,5% ВИЧ-инфицированных больных помимо активного ТБ имелось сочетание одной или несколько оппортунистических инфекций (рисунок 15). Это суммарно утяжеляло прогноз заболевания и требовало от специалистов дополнительной подготовки по сопутствующей патологии, а также специального лабораторно-инструментального оснащения.

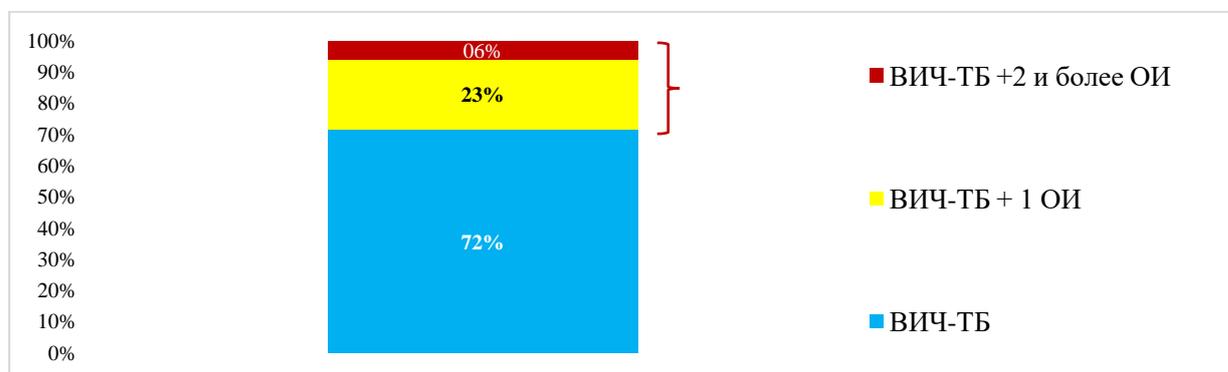


Рисунок 15. Структура коморбидных состояний у наблюдаемых больных (n=137). ОИ - оппортунистическая инфекция.

В клинической картине у пациентов с генерализованными формами ТБ в 90,6% случаев имелось специфическое поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов. В 48,3% случаях регистрировались специфические поражения одной внелегочной локализации, в 31% - двух внелегочных локализаций, в 12,1% - трех внелегочных локализаций. В остальных случаях (8,6%) генерализованный ТБ сопровождался множественным органным поражением.

Анализ показывает, что у коинфицированных пациентов чаще преобладали внелегочные поражения лимфатических узлов (периферических лимфатических узлов, внутрибрюшных лимфатических узлов, забрюшинных лимфатических узлов), головного мозга, мочеполовой системы, селезенки, опорно-двигательного аппарата, кишечника, а также печени (рисунок 16).

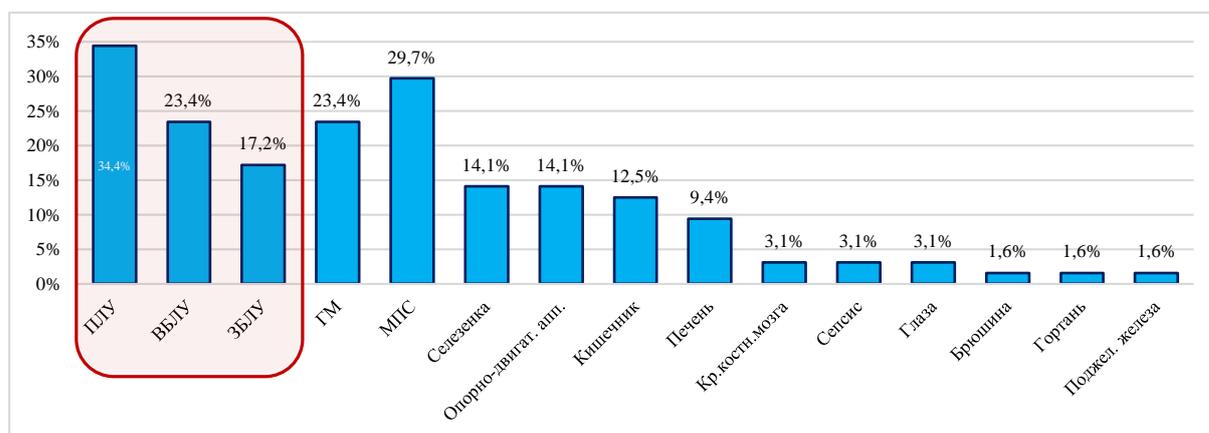


Рисунок 16. Структура внелегочных локализаций ТБ у ВИЧ-инфицированных больных (n=64).

Высокая частота поражения органов лимфатической системы (75%) у больных ТБ, свидетельствует о преобладании лимфогенного этапа генерализации, предшествующего гематогенному.

Частота встречаемости вирусных гепатитов (ВГ) у коинфицированных больных составила 77,4%. В структуре ВГ, за явным преимуществом находился ХГС, как моноинфекция (ХГС – 87,8%, ХГВ – 2,8%, ХГВ+ХГС – 9,4%). Широкое распространение гемоконтактных ВГ связано с социальными факторами (активное потребление наркотических веществ (77,3%), алкоголя (71,7%) и пребывание в местах заключения (53,8%)) (таблица 8).

Таблица 8 - Социальные характеристики коинфицированных больных.

	ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)	ВИЧ-ТБ без ВГ(n=31)	Общая популяция больных (n=137)
Возраст	37	38,9	37,4
Мужчины	72,6%	58,1%	69,3%
Безработные	90,6%	80,6%	88,4%
ПИН в анамнезе	77,3%	12,9%	61,3%
Злоупотребляющие алкоголем	71,7%	67,7%	70,8%
Находящиеся в МЛС	53,8%	19,3%	45,9%

В работе на фоне противотуберкулезной терапии оценивалось развитие гепатотоксических реакций. На старте противотуберкулезной терапии средние значения печеночных ферментов у коинфицированных больных составили: АЛТ  $37,1 \pm 2,6$  МЕ/л; АСТ  $32,9 \pm 3,8$  МЕ/л. На фоне проводимой терапии средние значения изменялись (постепенно снижались), достигнув к окончанию терапии значения  $32,9 \pm 4,1$  и  $30,2 \pm 3,9$  МЕ/л соответственно (таблица 9).

Таблица 9 - Уровень печеночных ферментов у коинфицированных больных без ВГ (n=31) и коинфицированных больных с ВГ (n=106) на фоне противотуберкулезной терапии

	ВИЧ-ТБ без ВГ (n=31)		ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)	
	АЛТ		АЛТ	
	до	после	до	после
Норма (N)	77,4%	87,1%	82,1%	83,9%
1,25-2,5 N	19,3%	9,68%	14,1%	12,3%
2,6-5 N	3,22%	3,22%	3,77%	3,87%
5,1-10 N	-	-	-	-
более 10 N	-	-	-	-

Интенсивная лекарственная нагрузка комбинацией противотуберкулезных препаратов и АРВТ считается потенциально рискованной с точки зрения развития гепатотоксических реакций. В связи с

этим в работе проведен сравнительный анализ уровня АЛТ, получавших и не получавших АРВТ, в период приема противотуберкулезных препаратов. Уровень АЛТ у больных, получавших комбинированное лечение, был более высоким, чем у больных, принимавших только противотуберкулезные препараты, однако достоверно значения не различались. Следовательно, в настоящее время в практической деятельности не наблюдается влияния ВГ на эффективность проводимой терапии, как при использовании противотуберкулезных препаратов, так и АРВТ.

Так как в настоящее время среди наблюдаемых больных невысокая доля больных с циррозом печени (доля коинфицированных больных с циррозом печени – 9,4%). С увеличением количества больных с циррозом печени появятся большие трудности, сопряжённые с затруднениями подбора препаратов, с тяжелой переносимостью препаратов, а также с высокой частотой развития лекарственного токсического поражения печени.

Большая часть больных, участвующих в исследовании (65,7%), имели длительный стаж инфицирования ВИЧ (от 5 до 10 и более лет), АРВТ получали 74,5% больных, из них 60,8% начали принимать АРВТ только после постановки диагноза ТБ (рисунок 17), таким образом сделать выводы о влиянии АРВТ на развитие ТБ не представляется возможным.

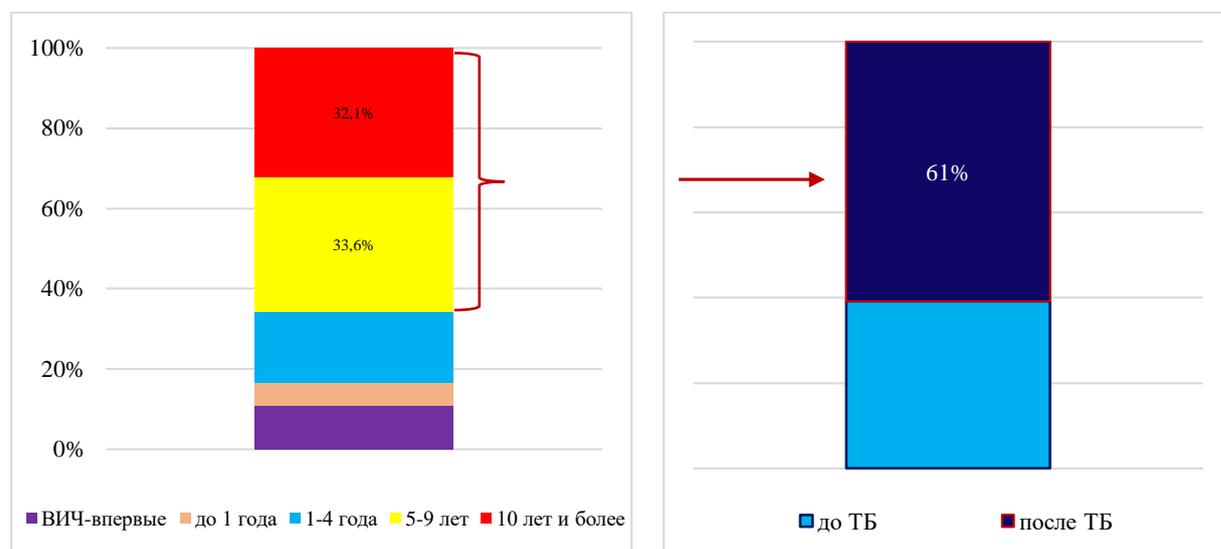


Рисунок 17. Длительность ВИЧ-инфекции и сроки назначения АРВТ (n=137).

С целью повышения эффективности АРВТ необходимо раннее начало терапии. Присоединение к противотуберкулезной терапии АРВТ повышает эффективность лечения ТБ в 8 раз (летальность коинфицированных больных с генерализованными формами ТБ, получающих АРВТ составила - 1,56%, не получающих АРВТ 12,5%).

### **Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных**

У наблюдаемых больных по клиническим и морфологическим данным преобладали тяжелая патология дыхательной системы (86,5%) и поражения ГМ (77,02%), которые были обусловлены бактериальными, вирусными, грибковыми и простейшими патогенами (таблица 10).

Таблица 10 - Структура оппортунистических инфекций (%)

	Частота встречаемости (%), n=74
<b>Поражения дыхательной системы</b>	<b>86,5</b>
V20.1 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций (бактериальная пневмония)	82,4
V20.6 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> (пневмоцистная пневмония)	24,3
V20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (туберкулез ОГК)	12,2
V20.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегало-вирусного заболевания (ЦМВ-пневмония)	1,35
V20.4 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза (кандидоз легких)	1,35
V20.5 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов (аспергиллез легких)	4,05
<b>Поражения головного мозга</b>	<b>77,02</b>
V20.8 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней (токсоплазмоз ГМ)	22,9
V20.9 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней (нейроинфекция н/у)	22,9
V20.2, V20.3 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями ЦМВ и других вирусных инфекций (герпесвирусная инфекция ГМ)	9,45
V20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (ТБ ГМ)	6,75
V20.5 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов (криптококкоз ГМ)	2,70
V21.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом (В-клеточная лимфома с метастазами в ГМ)	2,70
V20.4 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза (кандидоз ГМ)	6,75
V20.3 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия)	2,70

На 1-м месте по частоте встречаемости регистрировались бактериальные пневмонии. Не редко пневмонии были вызваны несколькими возбудителями одновременно. Бактериальные пневмонии имели склонность к микроабсцедированию. При гистологическом исследовании обнаруживались гнойно-некротические очаги с выраженной экссудативной реакцией, окруженные пиогенной капсулой.

При пневмоцистной пневмонии при гистологическом исследовании в отечную стадию заболевания в просвете альвеол наблюдалось наличие зернистого розового гомогенно-пенистого экссудата.

При аспергиллезе легких в центре очагов (альвеолы, бронхи) определялись скопления мицелия. В центральной части гифы гриба были короткие и утолщенные, по периферии, истонченные и удлиненные.

При кандидозе в легких обнаруживались очаги инфильтрации и нити гриба.

При ЦМВ-пневмонии специфическим признаком являлось обнаружение крупных цитомегалических клеток в виде «совиного глаза».

Второй системой, которая наиболее часто была поражена у умерших больных являлся ГМ.

При токсоплазмозе ГМ при гистологическом исследовании обнаруживались скопления токсоплазменных псевдоцист вокруг некротических масс.

При криптококкозе определялся перицеллюлярный и периваскулярный отек, наличие слабовыраженного воспалительного инфильтрата, глиальная реакция - образование микрокист, заполненных сферами криптококка.

При кандидозном поражении ГМ при гистологическом исследовании на фоне круглоклеточной инфильтрации и периваскулярного и перицеллюлярного отека в небольшом количестве обнаруживались псевдомицелии гриба рода *Candida*.

При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при макроскопическом исследовании определялись множественные неоднородные участки размягчения в белом веществе. При гистологическом исследовании в областях размягчения определялись очаги воспалительной инфильтрации, участки расширенных периваскулярных пространств, а также участки разрыхления мозговой ткани с сотовым строением.

Гистологическая картина туберкулезного воспаления на разных стадиях ВИЧ-инфекции была различна. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции наблюдалось типичное гранулематозное воспаление с центральной зоной казеозного некроза, с наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наблюдалась экссудативно-некротическая реакция с большим количеством нейтрофилов и отсутствием специфических гигантских клеток Пирогова-Лангханса. Однако при окраске некротических очагов по Цилю-Нильсену обнаруживалось большое количество кислотоустойчивых микобактерий.

### **Поражения ГМ по данным радиологических и клинических наблюдений**

В работе изучены клинические и радиологические проявления при поражениях ГМ. Поражения ГМ наблюдались как первичные, вызванные вирусом иммунодефицита человека, так и вторичные, обусловленные развитием оппортунистических инфекций, вторичных заболеваний, новообразований и сосудистых поражений.

МРТ ГМ с внутривенным контрастированием проведена 410 ВИЧ-

инфицированным пациентам, имеющим клинические (реже лабораторные) признаки поражения ГМ. Поражения выявлены у 379 (92,4%) пациентов (рисунок 18).

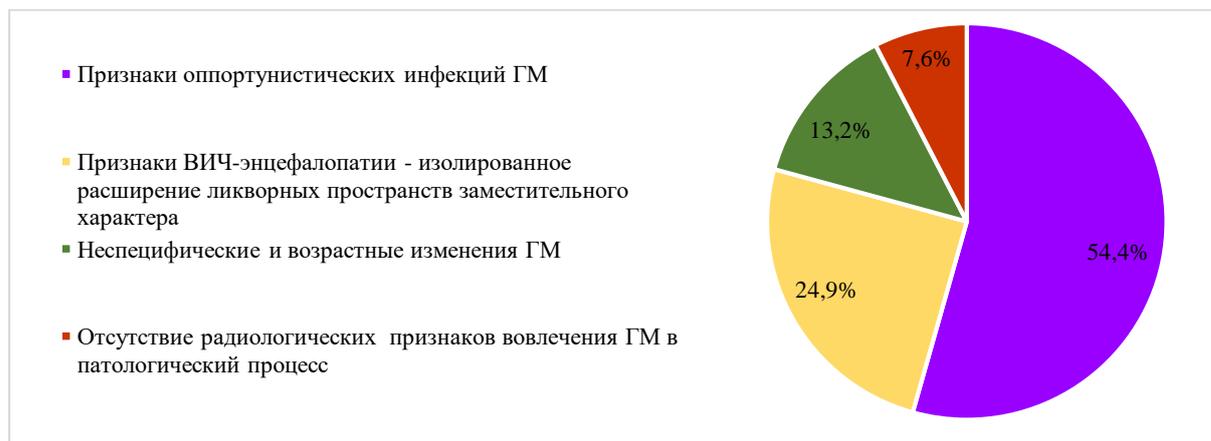


Рисунок 18. Структура поражения ГМ (n=410).

Структура поражений ГМ имела различную природу: признаки наличия оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний наблюдались у 54,4% (n=223) больных; признаки ВИЧ-энцефалопатии у 24,9% (n=102) больных, с явлениями заместительной гидроцефалии и отсутствием изменений МР-сигнала от вещества и оболочек мозга; признаки неспецифических изменений мелких сосудов ГМ, указывающее на преждевременное старение или аномалию развития у 13,2% (n=54) больных. У 31 пациента (7,56%) отсутствовали признаки вовлечения ГМ в патологический процесс.

У 223 больных выявлено наличие оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний с поражением ГМ. В том числе у 33 больных (14,8%) была выявлена микст-инфекция (таблица 11).

Таблица 11 - Структура оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний с поражением ГМ (n=256 с учетом микст-инфекции)

	Отн. значения
V20.8 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней ( <b>токсоплазмоз ГМ</b> )	18,3%
V20.2 и V20.3 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями ЦМВ и других вирусных инфекций ( <b>герпесвирусное поражение</b> )	12,2%
V20.3 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций ( <b>прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)</b> )	10,2%
V20.5 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов ( <b>криптококкоз ГМ</b> )	4,39%
V20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции ( <b>туберкулез ГМ</b> )	2,44%

V20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции ( <b>МАК-инфекция</b> )	0,24%
V21.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом ( <b>лимфома ГМ</b> )	2,44%
V20.9 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней ( <b>нейроинфекция неуточненной этиологии</b> )	12,2%

Наиболее часто у больных выявлялись: токсоплазмоз ГМ - 18,3%; герпесвирусное поражение - 12,2%; ПМЛ - 10,2%; нейроинфекция неуточненной этиологии - 12,2%. Реже выявлялись: криптококкоз ГМ - 4,39%; туберкулез ГМ - 2,44%; лимфома ГМ - 2,44%.

Клиническая симптоматика характеризовалась наличием симптомов и синдромов (интоксикационный синдром, менингеальный симптом, общемозговой симптом, очаговые симптомы и когнитивные нарушения), которые были практически при любой нозологии в той или иной степени выраженности и поэтому в плане дифференциальной диагностики были малоспецифичны.

МР-картина имела свои специфические признаки (при токсоплазмозе ГМ - единичные или множественные абсцессы с кольцевидным паттерном контрастного усиления в зоне поражения и выраженным перифокальным отеком; при криптококкозе ГМ - расширение субарахноидальных и периваскулярных пространств, заполненных микроорганизмами; при ПМЛ - очаги с нечеткими контурами без перифокального отека; при ВИЧ-энцефалопатии - церебральная атрофия и другие), однако «многоликость» МР-проявлений в ряде случаев вызывала затруднения даже у опытных нейрорадиологов. Поэтому для правильной расшифровки природы поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных были использованы комплексные методы исследования включая клинико-лабораторные и лучевые обследования.

### **Анализ доминирующих причин неблагоприятных исходов и определение путей оптимизации медико-социальной помощи**

ВИЧ-инфекция по-прежнему остается ведущей причиной смерти людей молодого возраста. В России, по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, в структуре летальности населения молодого трудоспособного возраста (18–44 года) ежегодно растет доля ВИЧ-инфекции (которая составляет 8,6%) - это больше, чем от злокачественных новообразований, ишемической болезни сердца, заболеваний органов дыхания и других причин.

Анализ причин летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией дает возможность прогнозировать нарастание количества больных с вторичными и соматическими заболеваниями, позволяет реально оценивать возможности специализированных центров и планировать увеличение нагрузки, поэтому данный показатель актуален не только для клиницистов, но и для

организаторов здравоохранения. Так как в целом летальность от продвинутых стадий ВИЧ-инфекции отражает уровень организации медицинской помощи таким больным.

В работе проанализированы летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией (n=913 в период с 2001 г. по 2017 г.), рассмотрена взаимосвязь с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения.

В возрастной структуре умерших доминируют лица 30-49 лет (рисунок 19), а это значит, что смертность ВИЧ-инфицированных больных молодого трудоспособного и репродуктивного возраста влияет на демографический процесс и трудовой потенциал страны.

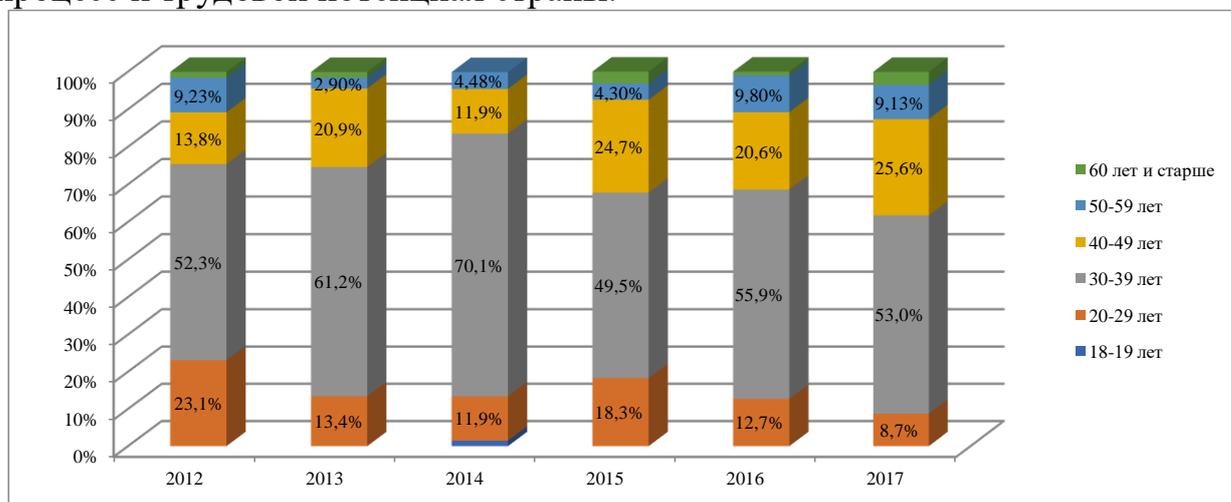


Рисунок 19. Доля летальных исходов ВИЧ-инфицированных лиц в различных возрастных группах населения (%).

В процессе развития эпидемии причины смерти изменяются. В настоящее время наблюдается увеличение доли ТБ при снижении доли оппортунистические инфекции (таблица 12).

Таблица 12 - Причины смерти ВИЧ-инфицированных больных

			2007 г. n=26	2017 г. n=156			
смерти, связанные с воздействием внешних причин			26,9% n=7	21,8% n=34			
смерти, связанные с заболеваниями	в т.ч. смерти вследствие ВИЧ-инфекции (оппортунистические инфекции и вторичные заболевания)	в т.ч. от ТБ в т.ч. от ЦП в т.ч. от оппортунистические инфекции	73,1% n=19	78,2% n=122	18,7%	76,2% n=93	29%
					18,7%		15%
	в т.ч. смерти вследствие прочих инфекционных и неинфекционных заболеваний		84,2% n=16	62,5%	15,8% (онкология 0%)	23,8% (онкология 31%)	56%

Одновременно с увеличением причин смерти от ТБ, увеличивается количество смертей от прочих инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических, что указывает на старение популяции ВИЧ-инфицированных пациентов.

Другими наиболее распространенными причинами летальных исходов, помимо ТБ, являются бактериальные инфекции (пневмонии, сепсис и др.), токсоплазмоз головного мозга, пневмоцистная пневмония (рисунок 20).

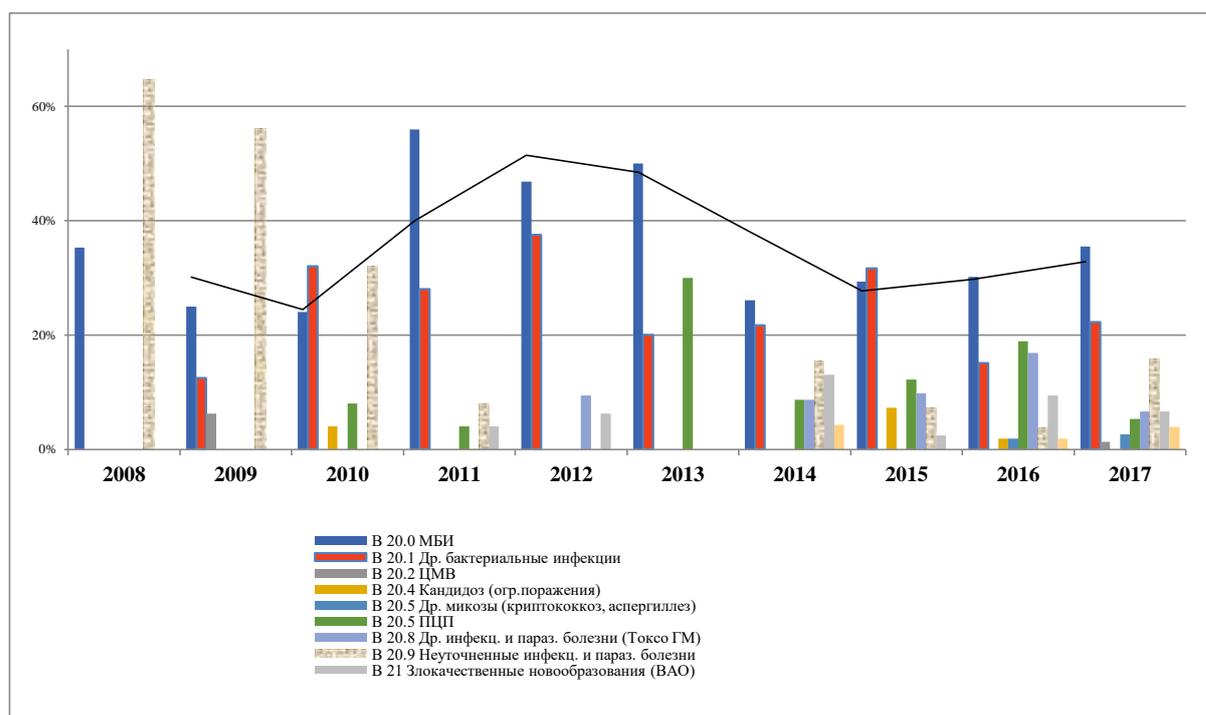


Рисунок 20. Распределение умерших от ВИЧ-инфекции по причинам смерти (%).

Подобная структура летальных исходов связана с поздней диагностикой, как самой ВИЧ-инфекции, так оппортунистических и вторичных заболеваний (в первую очередь ТБ), часто с атипичным течением заболевания и не готовностью врачей к быстрому прогрессирующему течению заболевания, особенно ТБ, а также с отсутствием профилактики оппортунистических инфекций при низком количестве СД4-лимфоцитов.

Среди причин смерти, не связанных с ВИЧ, существенную долю занимают ВГ в цирротической стадии, передозировки ПАВ, отравления алкоголем/суррогатами алкоголя, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования.

Смерть ВИЧ-инфицированных больных наступает в разные сроки инфицирования. За последние пять лет практически у каждого 3-его пациента регистрировалась смерть в течении первого года наблюдения и начала АРВТ, что еще раз доказывает, что одной из задач эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией должно стать своевременное и ранее выявление ВИЧ-инфицированных больных, а также ранее начало АРВТ.

Как видно из рисунка 21 все годы лидирует летальность в группе от одного до пяти лет от момента выявления ВИЧ. Это означает, что назначаемая больным АРВТ существенно не оказывает влияние на продолжительность жизни. Эти данные расходятся с мировой практикой, где на фоне терапии существенно возрастает продолжительность жизни, снижется летальность

ВИЧ-инфицированных больных. На наш взгляд это связано с поздним началом АРВТ и низкой приверженностью к терапии и диспансерному учету.

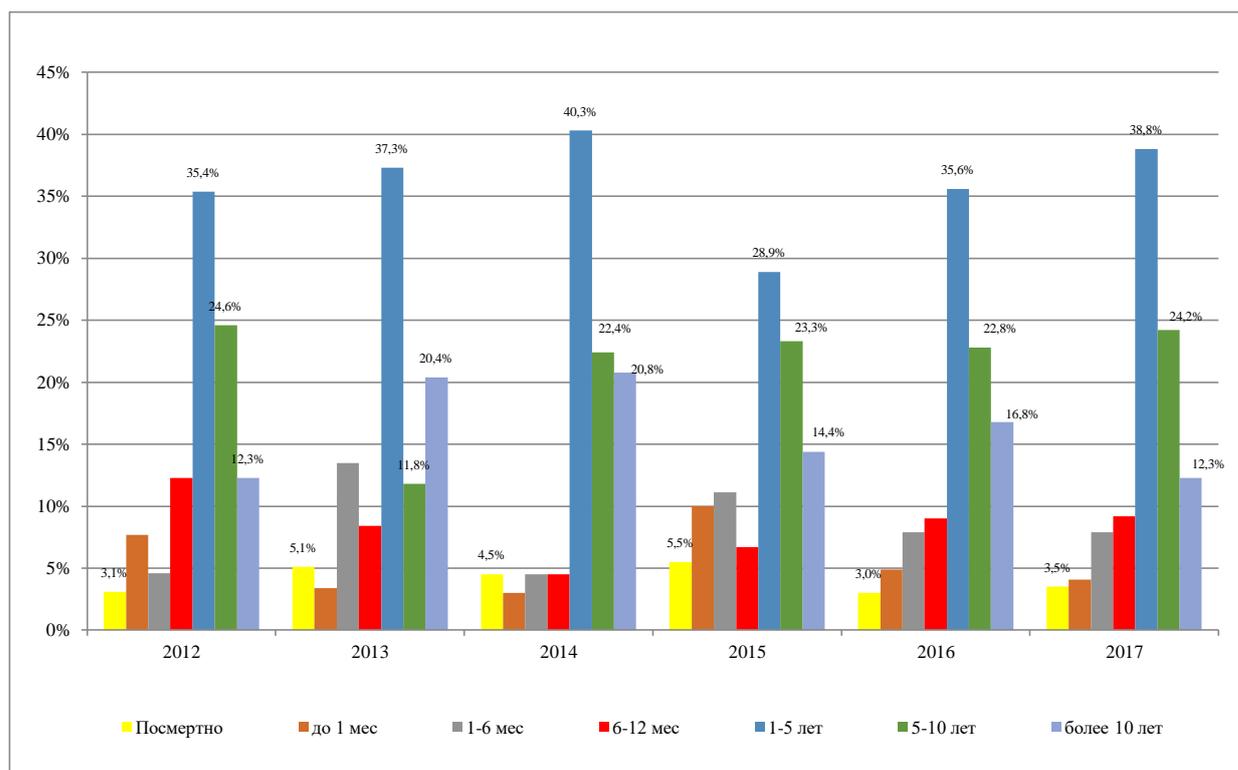


Рисунок 21. Время от момента выявления ВИЧ-инфекции до смерти инфицированных лиц (%).

\*посмертно – это установление диагноза ВИЧ после дня смерти (т.к. кровь, взятая при жизни больного, находилась в «накоплении» для постановки ИБ на ВИЧ).

Как видно из рисунка 22 в 2017 г. из всех умерших по причине ВИЧ (63,5%) у 38,4% диагноз ВИЧ был выявлен в год смерти, а 47,4% из них в течении года не встали на диспансерный учет, следовательно, не были обследованы и не получали специализированной помощи.

Причина смерти ВИЧ-инфицированных  
n=156



Время выявления умерших от ВИЧ  
n=99



ДУ выявленных в год смерти  
n=38



Рисунок 22. Диспансерный учет умерших от ВИЧ-инфекции за 2017 г.

Картина мест смерти у больных достаточно разнообразна, только каждый 3-4 больной умирает в профильных инфекционных или

фтизиатрических стационарах (рисунок 23). Ежегодно наблюдается большое количество летальных случаев с неизвестным местом смерти, а также смерть ВИЧ-инфицированных больных в многопрофильных стационарах, дома и на улицах. Что повышает риск передачи ВИЧ-инфекции медицинским работникам, если больной с неизвестным ВИЧ статусом нуждается в проведении реанимационных мероприятий.

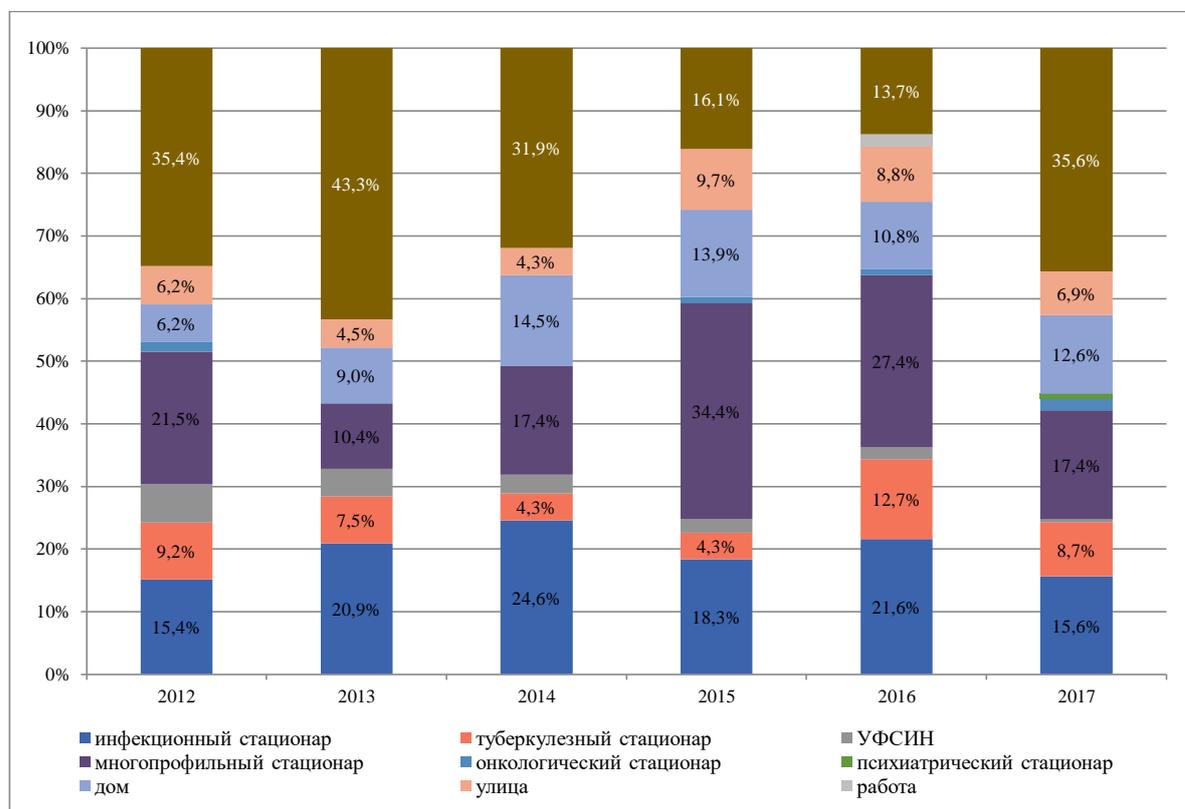


Рисунок 23. Распределение летальных исходов у ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от места смерти (%).

### Определение путей оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным.

Эпидемия ВИЧ-инфекции более 40 лет распространяется по всей планете. В настоящий момент во всех странах лечению ВИЧ-инфекции отводится главенствующая роль по влиянию на эпидемический процесс. Чем шире охват антиретровирусными препаратами, тем быстрее должна снижаться распространенность ВИЧ-инфекции. Поэтому в стране с 2006 г. системно применяется АРВТ.

Результаты многолетнего наблюдения за эпидемией показывают, что разработанные подходы не в полной мере положительно влияют на эпидемическом процессе по ВИЧ-инфекции (таблица 13).

В стране наблюдается ежегодный рост числа ВИЧ-инфицированных пациентов, растет пораженность населения, сохраняется высокая смертность ВИЧ-инфицированных больных, несмотря на применение АРВТ.

Таблица 13 – Анализ эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции в СЗФО.

	2005	2009	2013	2017	2018
Число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (абс.ч.)	6279	7569	6472	6599	6683
Заболеваемость (на 100 000 населения)	45,8	55,7	44,7	40,7	47,9
Кумулятивное число ВИЧ-инфицированных больных (абс.ч.)	49943	75331	102623	129676	136359
Количество ЛЖВ (абс.ч.)	46449	66025	85132	102694	107016
Пораженность (на 100 000 населения)	337,2	483,9	617,2	736,1	767,0
Количество пациентов на стадиях вторичных проявлений (4А-4В, 5),%	11,3	31,5	48,9	61,1	63,1
Количество пациентов, получающих АРВТ: % от числа ЛЖВ на ДУ	2,6	19,1	33,4	50,1	61,6
% от числа ЛЖВ	1,5	10,8	21,8	33,3	38,4
Количество случаев смерти ЛЖВ (абс.ч.)	810	1848	2050	2529	2361
Смертность (на 100 000 населения)	4,3	13,7	14,9	18,2	16,9
Летальность (% от ЛЖВ)	1,7	2,8	2,4	2,5	2,2

Клиническую эффективность АРВТ на популяционном уровне можно оценить по числу ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих продвинутые стадии заболевания (4А-4В, 5). В период «активного» применения АРВТ число пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции увеличилось в 6 раз (рисунок 24).

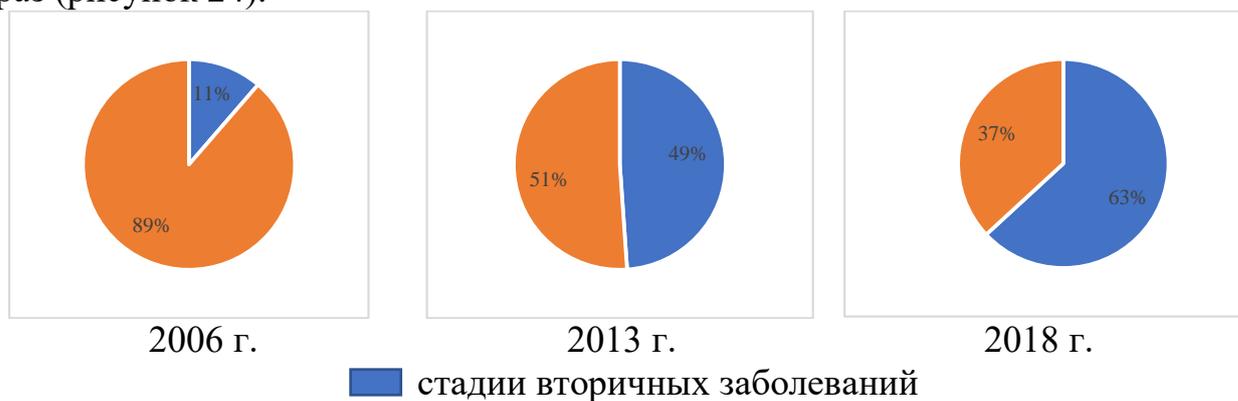


Рисунок 24. Количество ВИЧ-позитивных пациентов на стадии вторичных проявлений в СЗФО (%).

На фоне проводимых мероприятий, с увеличением охвата АРВТ, ежегодно растет смертность ВИЧ-инфицированных больных (рисунок 25).

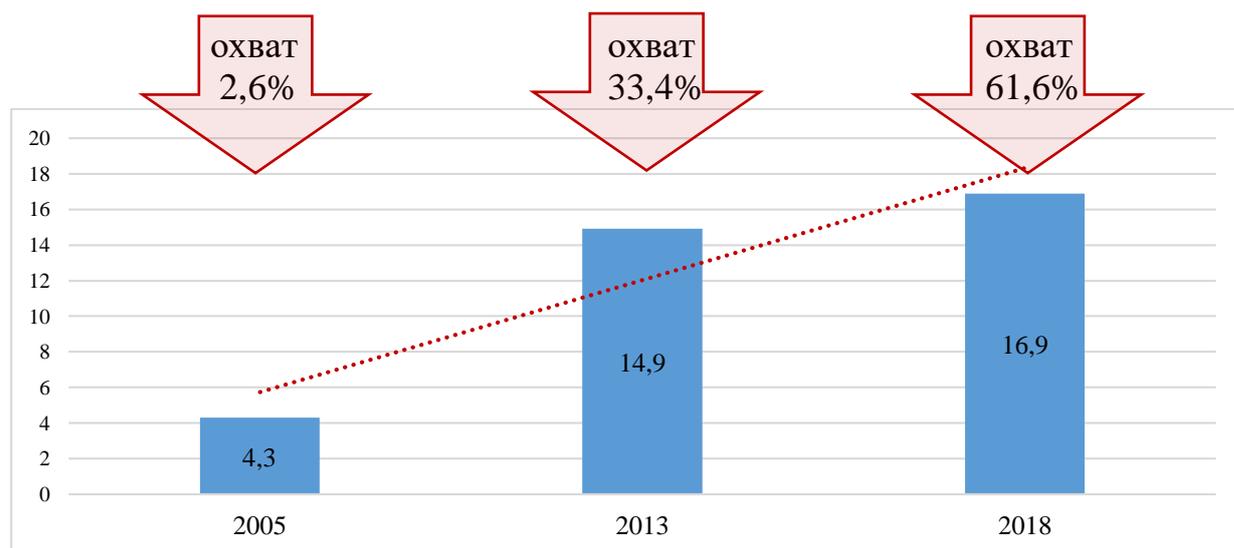


Рисунок 25. Смертность ВИЧ-инфицированных (на 100 тыс. населения) и охват АРВТ больных, состоящих на учете (%).

Таким образом, АРВТ в данный момент не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни больного, все годы лидирует летальность в группе от 1 до 5 лет с момента постановки диагноза (рисунок 21). Это значит, что системные подходы нуждаются в оптимизации, на наш взгляд, в сторону применения персонализированной ВИЧ-медицины, так как существует множество индивидуальных отличий у пациентов, которые накладывают свои особенности на развитие заболевания.

Увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных и улучшение ее качества возможно только при соблюдении определенных условий: раннего выявления заболевания; раннего начала АРВТ; высокой приверженности пациента к терапии.

Пути оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным:

- для раннего выявления больных – расширение охвата скринингом на ВИЧ-инфекцию общей популяции людей и групп риска, низкопороговая доступность к диагностике, доступность тестов для самоконтроля, расширение лабораторно-диагностической службы;

- для раннего начала АРВТ – старт терапии с момента постановки диагноза, достаточное лекарственное обеспечение, наличие ассортимента препаратов, в том числе препаратов с высоким генетическим барьером и фиксированными комбинациями доз, увеличение доли пациентов, состоящих на диспансерном учете, обеспечение низкопороговой доступности диспансеризации и лечения, персонализированный подход к назначению АРВТ и введения больных на терапии;

- для формирования высокой приверженности – увеличение доли пациентов, состоящих на ДУ; достаточное обеспечение АРВТ, по ассортименту, качеству, количеству; доступность психологической помощи;

- для снижения числа коинфицированных больных (ВИЧ-ТБ) – увеличение охвата АРВТ, повышение приверженности пациентов к АРВТ, увеличение доли ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящий на диспансерном учете;

- для снижения числа больных с ЦП и смертности от тяжелого поражения печени - увеличение охвата и доступности противовирусной терапии ХГС.

Оптимизированные мероприятия будут способствовать снижению заболеваемости коинфекции, снижению риска передачи и резервуара для развития ВИЧ-инфекции, ТБ и ХГС, а также летальности в группе коинфицированных больных.

## **ВЫВОДЫ**

1. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО характеризуется неоднородностью по территориям и волнообразным течением: первая волна - с конца 90-х годов до 2004 г., вторая волна - с 2005 г. по настоящее время. Первыми в эпидемию вошли в основном территории с высокой численностью населения, с развитыми коммуникациями, на данных территориях наблюдалась наибольшая пораженность населения. С 2009 г. на других территориях СЗФО стал наблюдаться рост заболеваемости. В этот период территории с наибольшей пораженностью уже имели тенденцию к снижению заболеваемости, а территории с низкой заболеваемостью, имели значительный прирост числа новых случаев и увеличение распространенности ВИЧ-инфекции.

2. В процессе развития эпидемии наблюдается перемещение заболеваемости в старшие возрастные группы, изменяется значимость основных путей передачи с превалированием гетеросексуального пути (66,9%). Однако потребители наркотиков остаются доминирующей группой при периодических вспышках заболеваемости по регионам и формировании второй волны эпидемии (по отдельно взятым территориях в 2018 г. доля парентерального пути инфицирования в Архангельской области составила 42,6%, Вологодской области – 41,9%, Республики Коми – 36,1%).

3. К неблагоприятным проявлениям эпидемии необходимо отнести несвоевременное выявление ВИЧ, ежегодное увеличение количества пациентов с прогрессирующими стадиями заболевания (62,5%), недостаточный охват и эффективность АРВТ (38,4% от общего числа больных), что не обеспечивает системный противоэпидемический характер мероприятий и сохраняет высокую заболеваемость в регионе (47,9 на 100 тысяч населения).

4. С учетом длительности заболевания и возраста пациентов наблюдается рост коморбидных и тяжелых форм заболеваний. Ежегодно увеличивается число больных, нуждающихся в госпитализации, среди которых отмечается утяжеление состояния пациентов, рост летальных исходов. Среди госпитализированных больных наблюдается высокая доля поздно выявленных случаев (14,7%), что указывает на наличие большого количества недообследованных людей и тех, кто не привержен к диспансеризации и лечению.

5. На показатели заболеваемости и распространенности коинфекции (ВИЧ-ТБ) существенное влияние оказывает социально-эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Среди коинфицированных больных с высокой частотой встречались: лица, имевшие опыт применения наркотических веществ (61,3%), злоупотреблявшие алкоголем (70,8%), находившиеся ранее в пенитенциарных учреждениях (45,9%). Наличие контакта по ТБ было выявлено у 40,9% коинфицированных больных, при этом наиболее часто контакт происходил в местах лишения свободы.

6. Клинические формы и проявления ТБ у коинфицированных больных зависят от состояния иммунной защиты, которая проявляется уровнем CD4-лимфоцитов в крови. У пациентов с выраженной иммуносупрессией имеется повышенный риск развития генерализованных форм ТБ (65,7% против 47,9%). Частота бактериального выделения у коинфицированных больных увеличивалась по мере снижения количества CD4-лимфоцитов. При крайне выраженной иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов меньше 50 кл/мкл) частота выделения микобактерий может снижаться.

7. Ведущей клинической формой заболевания являлся генерализованный ТБ, который наиболее часто протекает с поражением лимфатических узлов (75%), ГМ и его оболочек (23,5%), мочеполовой системы (29,7%), селезенки (14,1%), кишечника (12,5%), печени (9,4%). При патологоанатомических исследованиях генерализованный ТБ наиболее часто протекает с поражением селезенки (75%), ГМ и его оболочек (50%), печени (37,5%), лимфатических узлов (25%), почек (25%).

8. Гистологическая картина туберкулезного воспаления на разных стадиях ВИЧ-инфекции различна. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции наблюдается типичное гранулематозное воспаление с центральной зоной казеозного некроза, с наличием гигантских клеток Лангханса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции происходит смена гранулематозного воспаления на развитие экссудативно-некротической реакции при полном отсутствии клеток Лангханса. Среди коинфицированных больных прослеживается позднее начало АРВТ, так 60,8% больных, несмотря на длительный срок инфицирования ВИЧ, начали принимать АРВТ после выявления туберкулезного процесса.

9. Лечение генерализованного ТБ у коинфицированных больных при выраженной иммуносупрессии крайне затруднительно. Показатель летальности у больных генерализованной формой туберкулезного процесса

существенно превышает показатель у больных с легочной локализацией. Комплексное применение АРВТ и противотуберкулезной терапии снижает летальность в группе генерализованного ТБ в 8 раз.

10. Структура поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных включает: признаки наличия оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний в 54,4% случаев; признаки ВИЧ-энцефалопатии в 24,9%; признаки неспецифических изменений мелких сосудов в 13,2%. Оппортунистические инфекции представлены в виде: токсоплазмоза - 18,3%; герпесвирусных поражений - 12,2%; ПМЛ - 10,2%; нейроинфекции неуточненной этиологии - 12,2%; криптококкоза - 4,39%; ТБ - 2,44%; лимфомы - 2,44%; МАК-инфекции - 0,24%. Неоднократно поражения ГМ характеризовались синхронностью (микст-инфекция в 14,8%), что утяжеляет состояние больного и повышает риск летального исхода.

11. При выделении основной причины смерти существуют трудности, поскольку у 69,2% больных наблюдается несколько коморбидных заболеваний. По клиническим, лабораторным, инструментальным и морфологическим данным у умерших больных доминировала патология дыхательной системы и ГМ. При инфекционных поражениях нередко определялись ассоциации представителей микробиоты. В процессе развития эпидемии меняются непосредственные причины смерти у ЛЖВ. В настоящее время наблюдается увеличение доли ТБ при стабильно высокой доле оппортунистических инфекций. Основными причинами смерти помимо ТБ являются: различные бактериальные инфекции, токсоплазмоз ГМ, пневмоцистная пневмония и другие.

12. Для повышения продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных больных и улучшения ее качества необходимо обеспечение и соблюдение следующих условий: раннее выявление заболевания, начало АРВТ, наличие или формирование высокой приверженности к терапии, выбор и индивидуализация антиретровирусных препаратов. Соблюдение данных условий возможно и необходимо при использовании в системе здравоохранения, не только системных, но и конкретизированных условий практического здравоохранения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая современное состояние эпидемического процесса коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции необходимо одновременно с одинаковыми критериями оценки состояния и тяжести больного определять течение болезни и адекватно реагировать на клинические и синдромальные проявления.

2. Врачам различных специальностей при первичном общении с пациентом и нетипичном течении инфекционных, соматических и онкологических заболеваний необходимо направлять пациента на обследование на ВИЧ-инфекцию, что позволит ускорить процесс выявления основного заболевания

и начало терапии, а также определит позитивное течение ВИЧ-инфекции как основного заболевания и предотвратить начало коморбидных патологий.

3. С целью снижения доли поздно выявленных больных необходимо увеличить количество обследований на ВИЧ-инфекцию в группах риска, а также среди пациентов с неясным диагнозом или атипичным течением заболевания. Необходимо учитывать, что в режиме медленно меняющейся динамики эпидемии периодически возникают вспышки обострений в отдельных микросоциумах, например, наркопотребителей, мужчин, имеющих секс с мужчинами и других.

4. При проведении всех системных профилактических и лечебных мероприятий у больных с ВИЧ-инфекцией необходим персонализированный подход с учетом факторов его отношения к диспансеризации, лечению и социально-психологической поддержке пациента со стороны родных и близких.

5. Из современных системных подходов к ведению больных наиболее оправданным является принцип начала АРВТ с момента постановки диагноза и первичного обследования, однако в этой ситуации необходимо учесть наличия других инфекций, в первую очередь ТБ, которые при активации депрессированных систем могут вызвать синдром восстановления иммунитета или генерализацию процесса. На эти состояния приходится определенная часть утяжеления состояния и летальных исходов.

6. В процессе лечения ВИЧ-инфекции выбор антиретровирусных препаратов, их переносимость и эффективность имеет определяющее индивидуальное значение для пациента, в этой связи возрастает роль врача инфекциониста в определении оптимальной антиретровирусной терапии.

7. Особое внимание следует уделять помимо непосредственного контроля за ВИЧ-инфекцией наблюдению за больным с фтизиатрической позицией, где важно начало АРВТ и его продолжение, где неуправляемая иммуносупрессия, связанная с различными причинами, может реализоваться генерализацией туберкулезного процесса.

8. Обязательный контроль за состоянием функции печени дает возможность пролонгировать или предотвратить тяжелый фиброз и цирроз печени путем своевременного назначения противовирусной терапии вирусного гепатита С, который превалирует в ряду других факторов поражения органа. Поскольку существует несоответствие между назначением АРВТ и лечением хронического вирусного гепатита С, а у части пациентов тяжесть процесса и даже летальность определяется течением гепатита, необходимо обеспечивать постоянный мониторинг состояния фиброза печени и при тенденции к его прогрессированию обеспечить данных коинфицированных больных (ВИЧ-ХГС) противовирусной терапией хронического гепатита С современными препаратами.

9. Среди всей наиболее важной симптоматики необходимо контролировать состояние центральной нервной системы путем когнитивных и неврологических исследований, которые при настороженности симптоматики

должны дополняться данными магнитно-резонансной томографией ГМ, что позволит начать специфическую терапию.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ****Статьи в журналах по перечню ВАК Минобрнауки РФ**

1. Архипова Е.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика и показатели иммунитета у больных герпетической инфекцией и у ВИЧ-инфицированных / Е.И. Архипова, О.В. Азовцева // **Вестник Российской Военно-медицинской академии**. - 2005. - Т.2(14). - С.64-70.
2. Архипова Е.И. Клинико-эпидемиологические и иммунологические показатели у ВИЧ-инфицированных и СПИД больных с клиническими проявлениями герпетической инфекции / Е.И. Архипова, О.В. Азовцева // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2005. - №32. - С.31-36.
3. Азовцева О.В. Анализ работы специализированного отделения для ВИЧ/СПИД больных / О.В. Азовцева // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2010. - №59. - С.88-90.
4. Азовцева О.В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции / О.В. Азовцева // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2010. - Т.2, №3. - С.37-41.
5. Азовцева О.В. Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ / О.В. Азовцева, Е.И. Архипова, Г.С. Архипов // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2010. - Т. 2, №2. - С.42-47.
6. Азовцева О.В. Коинфекция вирусного гепатита С и ВИЧ / О.В. Азовцева // **Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета**. - 2010. - Т.10, №4. - С.101-105.
7. Arkhipov G.S. Analysis of death cases of HIV-infected basing on the materials of specialized department / G.S. Arkhipov, O.V. Azovtseva, E.I. Arkhipova // **Vestnik of Novgorod state university issue: medical sciences**. -2011. -№ 62. - P.98-100.
8. Азовцева О.В. Особенности поражения органов дыхания у ВИЧ/СПИД больных на разных стадиях иммуносупрессии / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, В.Р. Вебер, С.А. Бузунова // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2011. - Т.3, №4. - С.62-66.
9. Архипова Е.И. Клинико-иммунологические особенности у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. / Е.И. Архипова, О.В. Азовцева // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2012. - №66. - С.62-64.
10. Азовцева О.В. Микотическое поражение слизистых ротовой полости у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Е.И. Архипова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2013. - Т.1, №71. - С.71-73.
11. Азовцева О.В. Иммунологические изменения при урогенитальном герпесе / О.В. Азовцева // **Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета**. - 2013. - Т.13, №6. - С.124-128.

12. Азовцева О.В. Социально-организационные основы профилактики ВИЧ-инфекции / О.В. Азовцева, С.А. Бузунова, Е.И. Архипова, Н.Н. Никитина, Г.С. Архипов // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.** - 2013. - №2. – С.103-108.
13. Азовцева О.В. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Новгородской области / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.** - 2014. - №78. – С.77-81.
14. Азовцева О.В. Опыт применения комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов в Новгородской области / О.В. Азовцева, Т.С. Трофимова, С.А. Бузунова, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.** - 2014. - №1. - С.18-24.
15. Азовцева О.В. Сравнительный анализ причин смертности у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, А.В. Смирнов, В.Р. Вебер // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2015. - Т.7, №4. – С.86-91.
16. Азовцева О.В. Оценка результатов математического моделирования и анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новгородской области / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, А.В. Смирнов, Б.Б. Фишман, В.Р. Вебер // **Медицинский академический журнал.** - 2015. - Т.15. - № 3. - С. 68-74.
17. Азовцева О. В. Профилактика ВИЧ-инфекции в молодежной среде / О.В. Азовцева // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.** - 2016. - №1 (92). – С.61-65.
18. Азовцева О. В. Анализ эффективности противовирусной терапии вирусного гепатита С у коинфицированных / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, Т.С. Трофимова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.** - 2016. - №6 (97). – С.73-77.
19. Азовцева О.В. Клинико-патогенетические особенности развития и течения липодистрофического синдрома у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, Н.Е. Стуколкина // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.** - 2017. - №3 (101). – С.66-69.
20. Азовцева О.В. Пегилированный интерферон и рибавирин как доступный вариант противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Т.С. Трофимова // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** - 2017. – Т.9, №3. - С.39-46.
21. Азовцева О.В. Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулезу у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Т.Ю. Курганова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.** - 2017. - №8(106). – С.66-71.

22. Азовцева О.В. Причины развития липодистрофии у ВИЧ/СПИД больных / О.В. Азовцева, М.К. Белоус // **Вестник Российского университета дружбы народов**. Серия: Медицина. - 2018. - Т.22, №1. - С.50-56.
23. Азовцева О.В. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Т.Е. Богачева, В.Р. Вебер, Г.С. Архипов // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2018. - Т.10, №1. - С.84-91.
24. Азовцева О.В. Летальный исход у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения / О.В. Азовцева, Т.С. Трофимова, С.В. Огурцова, А.М. Пантелеев, Н.А. Беляков // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2018. - Т.10, №3. - С.90-101.
25. Азовцева О.В. Каскад медицинской помощи ВИЧ-позитивным больным / О.В. Азовцева, М.Р. Асадуллаев, Г.С. Архипов, Т.С. Трофимова, Е.И. Архипова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2018. - №6 (112). - С.12-19.
26. Азовцева О.В. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции - ВИЧ, туберкулез и вирусный гепатит / О.В. Азовцева, А.М. Пантелеев, А.В. Карпов, Г.С. Архипов, В.Р. Вебер, Н.А. Беляков, Е.И. Архипова // **Инфекции и иммунитет**. - 2019. - Т.9, №5-6. - С.787-799.
27. Азовцева О.В. Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Е.А. Викторова, В.В. Мурочкин, Г.С. Архипов // **Вестник новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. - 2019. - №1(113). - С.23-33.
28. Трофимова Т.Н. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции / Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, А.А. Яковлев, О.В. Азовцева, Е.Г. Бакулина, Н.А. Беляков // **Медицинский академический журнал**. - 2019. - Т. 19, № 3. - С.83-95.
29. Азовцева О.В. Клинико-патоморфологические проявления поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / О.В. Азовцева, Е.Г. Бакулина, Е.А. Викторова, В.В. Мурочкин, Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков, В.В. Рассохин // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2019. - Т.11, №3. - С.37-48.
30. Беляков Н.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, В.В. Розенталь, С.В. Огурцова, Е.В. Степанова, Т.Н. Мельникова, Т.Ю. Курганова, О.В. Азовцева, О.Е. Симакина, А.А. Тотолян // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2019. - Т.11, №2. - С.7-26.
31. Трофимова Т.Н. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин, О.В. Азовцева, Н.А. Беляков // **Тихоокеанский медицинский журнал**. - 2019. - № 3 (77). - С. 60-66.

32. Беляков Н.А. Эпидемиологическая, клиническая и финансовая составляющие результатов многолетней антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, А.С. Колбин, Р.Дж. ДиКлементе, А.М. Пантелеев, О.В. Азовцева, С.В. Огурцова, О.Е. Симакина, Е.В. Степанова, С.В. Вяльцин, В.Е. Жолобов, А.Ю. Ковеленов, Т.Н. Мельникова, Т.Ю. Курганова, Г.Э. Улумбекова // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2019. - Т.11, № 4. - С. 7-19.

33. Азовцева О.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности / О.В. Азовцева, А.В. Грицюк, М.Д. Гемаева, А.В. Карпов, Г.С. Архипов // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. – 2020. -1(117). – С.79-84.

34. Belyakov N.A. Analysis of the main epidemiological indicators of HIV infection and results of multi-year application of antiretroviral therapy (by the materials from the North-West of Russia) / N.A. Belyakov, S.V. Ogurtsova, O.V. Azovtseva, T.Yu. Kurganova, Z.N. Melnikova, O.N. Leonova, E.V. Stepanova, A.Yu. Kovelenuov, M.R. Asadullayev, V.V. Rassokhin // **Infectious Diseases: News, Views, Education**. - 2020. - Т.9. - № 1 (32). - С. 19-27.

35. Азовцева О.В. Структура поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / О.В. Азовцева, Е.А. Викторова // **Вестник Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого**. Серия: Медицинские науки. -2020. -№3(119). -С.16-24.

## Научные издания

### Монографии и руководства

36. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции. Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. — 252 с. илл. (Глава 2. Туберкулез и ВИЧ. - С.89-109.) ISBN 978-5-6041808-2-2

37. Персонализированная ВИЧ-медицина. Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова, А.С. Колбин, Р.Д. ДиКлементе, Н.Г. Незнанов, А.А. Тотолян и соавт. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. - 326 с.: ил. (Глава 7. Лучевая семиотика поражений головного мозга при иммуносупрессии и антиретровирусной терапии. – С.240-253.) ISBN 978-5-6041808-6-0

38. Персонализированная ВИЧ-медицина. Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова, А.С. Колбин, Р.Д. ДиКлементе, Н.Г. Незнанов, А.А. Тотолян и соавт. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. - 326 с.: ил. (Глава 9. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции: клинические и радиологические параллели. – С.278-292.) ISBN 978-5-6041808-6-0

39. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния. Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. — 680 с. илл. (Глава 8. Туберкулез и ВИЧ-инфекция. – С.273-293.) ISBN 978-5-6041808-5-3

### Аналитические обзоры

40. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2016 году: аналитический обзор / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2017. - 52 с.
41. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. - 52 с.
42. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2018 году: аналитический обзор / Под ред. Н.А. Белякова. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2019. - 56 с.

### Патенты на изобретения

43. Способ исследования состояния детоксикационной функции печени / Салехов С.А., Максимюк Н.Н., Корабельников А.И., Салехова М.П., Сарсенбаев Б., Азовцева О.В., Маратова А.М., Федотова Е.Н., Донбай А.А. // Патент на изобретение RU 2537163 С1, 27.12.2014. Заявка № 2013131119/15 от 05.07.2013.
44. Способ исследования белоксинтезирующей функции печени / Максимюк Н.Н., Салехов С.А., Азовцева О.В., Салехова М.П., Маратова А.М., Соловьёв В.В., Федотова Е.Н., Жолдыбаев С.С., Пак И.В. // Патент на изобретение RU 2597765 С1, 20.09.2016. Заявка № 2015131877/15 от 30.07.2015.

### Статьи в других изданиях

45. Azovtseva O.V. Epidemiological knowledge on human immunodeficiency virus infection as a basic for programme of prophylactic measures / O.V. Azovtseva, G.S. Arkhipov // Environmental Health and Preventive Medicine. - 2015. -Т. 20, № 2. -Р. 137-140. <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0450-x> (**Scopus Q2**).
46. Azovtseva O.V. Modelling the HIV Epidemic: case study of Novgorod region, Russia / O.V. Azovtseva, G.S. Arkhipov, E.I. Arkhipova, A.V. Smirnov, B.B. Fishman // Australasian Medical Journal. - 2016. - V. 9, № 11. -Р. 422-427. <https://doi.org/10.21767/AMJ.2016.2677> (**Scopus Q2**).
47. Azovtseva O.V. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia) / O.V. Azovtseva, E.A. Viktorova, C.G. Bakulina, A.S. Shelomov // Epidemiology & Infection. United Kingdom, Cambridge University Press: 04 May 2020. –P.1-18. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000928> (**Scopus Q2, WoS IF - 2.047**).
48. Исаков В.А. Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, О.В. Азовцева, С.И. Черныш, Ф.Р. Кутуева, А.Е. Семенов // Terra Medica Nova. - 2006. - № 3 (43). - С. 14-17.
49. Азовцева О.В. Оценка результатов математического моделирования и анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в

Новгородской области / О.В. Азовцева, Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, А.В. Смирнов, Б.Б. Фишман, В.Р. Вебер // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т. 15, № 3. - С.68-74.

50. Азовцева О.В. Многообразие клинических форм токсоплазмоза у ВИЧ-инфицированных / О.В. Азовцева, Н.В. Иванова // Advances of science: Proceedings of articles II International scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, March 29-30. – 2017. -Р. 41-48.

51. Азовцева О.В. Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Т.Е. Богачёва, О.Д. Семёнова // International Journal of Medicine and Psychology. - 2018. - Т. 1, № 1. - С. 9-13.

52. Fishman B. HIV Incidence Assessment Model, Based on the Incidence of Sexually Transmitted Infections in of Russia / B. Fishman, Т. Tkachenko, U. Shevnina, O. Azovceva, M. Yuhno, I. Moskvina, D. Karpov, P. Fedchenko, Y. Rummyantsev // Virology & Immunology Journal. – 2018. - 2(10): 000193. - P.1-6.

53. Азовцева О.В. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Т.С. Трофимова // Журнал «Инфектология», материалы III Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с международным участием. - 2018. -С.74.

54. Azovtseva O.V. Awareness among young generation about the risk factors of HIV infection as one of the methods of population prevention / O.V. Azovtseva, N.V. Ivanova, V.A. Voroshilova // Danish Scientific Journal. - 2018. - Vol.1, №11. - P.30-32.

55. Azovtseva O.V. Tuberculosis in combination with HIV infection / O.V. Azovtseva, A.A. Petrova // Norwegian Journal of development of the International Science. -2018. - Vol.2, №17. - P.7-9.

56. Азовцева О.В. Токсоплазмоз головного мозга / О.В. Азовцева, Е.А. Викторова // International Journal of Medicine and Psychology. - 2019. - Т. 2, № 3. - С. 41-46.

57. Викторова Е.А. Патоморфологические изменения при СПИД-ассоциированных заболеваниях с поражением органов дыхания / Е.А. Викторова, О.В. Азовцева // International Journal of Medicine and Psychology. - 2019. - Т. 2, № 3. - С. 74-80.

58. Fishman B. Dynamics of Interleukin-2, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha Serum Levels and Interrelation of Cytokines in Patients with Liver Cirrhosis of ChildPugh Classes A, B, C / B. Fishman, M. Yuhno, V. Zurabov, Т. Tkachenko, O. Azovceva, S. Turmakhanov, O. Lole, I. Prozorova, E. Nedvetskaya // American Journal of Biomedical Science & Research. – 2019. - 1(4). - P.162-164. AJBSR.MS.ID.000533. Received: February 14, 2019. ISSN: 2642-1747.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

**ТБ** - туберкулез

**СЗФО** – Северо-Западный федеральный округ

**ХГС** – хронический гепатит С

**МСМ** – мужчины, имеющие связь с мужчинами

**ПИН** – потребители инъекционных наркотиков

**АРВТ** – антиретровирусная терапия

**МБТ** – микобактерия туберкулеза

**АЛТ** – аланинаминотрансфераза

**АСТ** – аспартатаминотрансфераза

**ГМ** – головной мозг

**ФО** – федеральный округ

**ВГ** – вирусные гепатит

**ПМЛ** – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия