

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

На правах рукописи

АЗОВЦЕВА
Ольга Владимировна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

14.02.02 - эпидемиология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Заслуженный деятель науки РФ,
Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Беляков

Доктор медицинских наук, профессор
А.М. Пантелеев

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	16
1.1. Этапы формирования эпидемии ВИЧ-инфекции.....	16
1.2. Общие механизмы распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.....	24
1.2.1. Передача ВИЧ в группах риска.....	26
1.2.2. Передача ВИЧ в общую популяцию жителей.....	29
1.2.3. Распространение ВИЧ в регионах Российской Федерации.....	31
1.3. Развитие стадий эпидемии коморбидных и тяжелых форм.....	33
1.4. Развитие стадии СПИДа, как проявления тяжелых форм заболевания.....	37
1.4.1. Используемая в Российской Федерации классификация ВИЧ-инфекции и стадийность заболеваний.....	38
1.4.2. Взаимосвязь между уровнем иммуносупрессии, вирусной активности и тяжестью органных и системных проявлений ВИЧ-инфекции.....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1. Материалы.....	51
2.2. Методы.....	54
2.2.1. Эпидемиологические методы исследования.....	55
2.2.2. Клинико- лабораторные методы исследования.....	57
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	60
2.2.4. Морфологические методы исследования.....	62
2.2.5. Статистические методы исследования.....	63
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ.....	63
3.1. Общие закономерности заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции.....	63
3.2. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в субъектах Федерации	73
3.3. Оценка тяжести пациентов при первичном выявлении ВИЧ-инфекции.....	79
3.4. Развитие стадии СПИД у больных в процессе диспансеризации и АРВТ.....	81

ГЛАВА 4. ТЯЖЕЛЫЕ И КОМОРБИДНЫЕ ФОРМЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, КАК ЭТАП КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	84
4.1. ВИЧ-ассоциированные заболевания у больных.....	84
4.2. Коморбидные состояния как причина неблагоприятного исхода заболевания.....	85
4.3. Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных.....	91
ГЛАВА 5. ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ.....	102
5.1. Эпидемиологический анализ коинфекции в СЗФО.....	102
5.2. Клинические формы и проявления коинфекции, медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания.....	114
5.3. Морфологические изменения при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных больных.....	121
5.4. Медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход «тройной» коинфекции (ВИЧ-туберкулез-хронический вирусный гепатит.....	127
ГЛАВА 6. ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	132
6.1. Структура поражений головного мозга по данным радиологических и клинических наблюдений.....	133
6.2. Факторы, способствующие развитию поражений головного мозга и их роль в прогрессировании заболевания.....	144
ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ДОМИНИРУЮЩИХ ПРИЧИН НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ	147
7.1. Анализ доминирующих причин неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных больных.....	147
7.2. Определение путей оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным.....	153
Заключение.....	163
Выводы.....	169
Практические рекомендации.....	173
Список использованных сокращений.....	175
Список литературы.....	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Из указа Президента Российской Федерации такие заболевания как туберкулез (ТБ), ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты (ВГ) представляют в настоящее время биологическую угрозу населению [160], так как в стране наблюдается высокий уровень распространения данных заболеваний. Для борьбы с биологической угрозой необходимо обеспечить: «...профилактику и лечение данных заболеваний...» [160].

А это значит, что исследовательская работа на тему «коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит» имеет повышенную актуальность.

Данные заболевания относятся к социально-значимым инфекциям, так как поражают в основном молодое население работоспособного и детородного возраста, оказывают существенный экономический ущерб государству. Расходы на ТБ в 2018 г. составили – 33 682,4 млн. руб.; ВИЧ-инфекцию – 11 008,1 млн. руб.; ВГС – 2 115,8 млн. руб. (включая 1 842,7 млн. руб. на хронический ВГС) [48].

Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации является частью мировой пандемии [46, 50, 52, 174, 197, 224, 237, 249]. Эпидемия ВИЧ-инфекции характеризуется отсутствием стабилизации и неуклонным ростом кумулятивного числа лиц, живущих с ВИЧ. На конец 2018 г. в стране общее число выявленных случаев ВИЧ-инфекции составило более 1 300 000 [125]. Прирост числа новых случаев за год составил около 8%.

В настоящее время в Российской Федерации повсеместно выявляются случаи ВИЧ-инфекции [125]. 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 [11, 17, 68, 82, 101, 105, 106, 119, 156, 224] и разработки мер противодействия.

В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) наблюдается распространение эпидемии в социально благополучные группы населения за счет активизации полового пути передачи. Одновременно с этим наблюдается увеличение доли больных старшего возраста (30 лет и старше), что указывает на «старение» эпидемии ВИЧ-инфекции [53]. Следовательно, с увеличением возраста у ВИЧ-инфицированных примерно на 10 лет раньше, чем в общей популяции следует ожидать развитие сопутствующих заболеваний и как следствие развитие коморбидных состояний.

В округе, как и в стране сохраняется высокая доля поздно выявленных больных, с манифестным течением болезни [65, 67, 169]. Лечение поздно выявленных больных является крайне дорогостоящим и мало эффективным. Поздняя выявление заболевания и как следствие позднее начало специфической терапии обусловлены низкой информированностью населения и недостатками в организации диспансерного наблюдения [114].

ВИЧ-инфекция является основной причиной смерти молодого населения. Позднее выявление и как следствие позднее поступление в стационар, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания [96]. Смертность от ВИЧ-инфекции отрицательно влияет на демографический потенциал страны [236].

«В последние годы эпидемия ВИЧ-инфекции все больше приобретает новое качество - большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания» [15, 42, 80, 81, 96, 140]. В лидерах коморбидных с ВИЧ заболеваний являются хронический гепатит С (ХГС) и ТБ.

Распространённость в популяции ХГС различна. «Среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, распространённость ХГС составляет 7-8%, среди больных гемофилией - 60-70%, а среди потребителей инъекционных наркотиков 80-90%» [83].

Коинфекция (ВИЧ-ХГС) является серьезной проблемой для здравоохранения. Кумулятивное количество коинфицированных больных

постоянно увеличивается и в ближайшее время достигнет миллиона человек. Оба вируса негативно влияют друг на друга. «У коинфицированных пациентов быстрее развивается цирроз печени [196], его декомпенсация» [246]. 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).

Таким образом, данные заболевания (ВИЧ-инфекция и ХГС) ускоряют течение друг друга, тем самым снижают благоприятный прогноз данной коинфекции.

«Одной из причин увеличения числа летальных исходов у коинфицированных больных является низкий охват лечением ХВГ» [179]. «На фоне эффективной противовирусной терапии ХГС наблюдается обратное развитие фиброза печени» [179], снижается риск его прогрессирования [233], существенно снижается риск летального исхода [103]. Эрадикация вируса гепатита С также способствует профилактике внепеченочных проявлений (развитие инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых патологий, криоглобулинемического гломерулонефрита и других).

К сожалению, противовирусную терапию ХГС получают незначительное количество коинфицированных пациентов. В Великом Новгороде на конец 2015 г. было зарегистрировано 2895 ВИЧ-инфицированных больных, примерно у 1900 из них имелась коинфекция (ВИЧ-ХГС), из них взяты на противовирусную терапию ХГС 60 человек, число больных, достигших устойчивый вирусологический ответ 33, что составляет примерно 1,74% от всех нуждающихся в противовирусной терапии. Это еще одна проблема, которую необходимо решать.

Еще одним частым и тяжелым коморбидным заболеванием у ВИЧ-инфицированных больных является ТБ, который вносит наибольший вклад в причины смерти [116]. Так как ВИЧ-инфекция является мощным активатором латентной туберкулезной инфекции, поэтому число коинфицированных (ВИЧ-ТБ) ежегодно увеличивается, так как в стране ежегодно наблюдается увеличение кумулятивного числа людей, живущих с ВИЧ [114, 116]. Сам туберкулезный процесс ухудшает течение ВИЧ-инфекции и способствует прогрессированию заболевания. И 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 [143]. В результате наблюдается взаимоотягощающее 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.

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 Окружном центре по профилактике и борьбе со СПИД, где проводился анализ результатов многолотного скрининга населения на ВИЧ-инфекцию.

Клиническая часть работы выполнялась на разных площадках (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), куда автор обращался за набором материала. В

последующем автор лично обрабатывала полученные данные, проводила их анализ, формулировала выводы и практические рекомендации.

Результаты, полученные автором, 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

Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО характеризуется неоднородностью эпидемического процесса: волнообразным течением, сменой путей передачи, вовлечением разных возрастных групп в определенные периоды 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, росту 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 и проявления ТБ у коинфицированных больных зависят от уровня CD4-лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммуносупрессией имеется повышенный риск развития генерализованных форм ТБ, которые наиболее часто протекают с поражением: лимфатических узлов. Гистологическая картина туберкулезного воспаления у пациентов с выраженной иммуносупрессией характеризуется сменой гранулематозного воспаления на развитие экссудативно-некротической реакции при полном отсутствии клеток Лангханса.

Развитие оппортунистических инфекций и их исход зависят 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.

Внедрение результатов исследования

Разработаны новые способы исследования синтеза липопротеидов (Способ исследования синтеза липопротеидов. Патент на изобретение RU 2620553 С, 26.05.2017.) и состояния детоксикационной (Способ исследования состояния детоксикационной функции печени. Патент на изобретение RU 2537163 С1, 27.12.2014.) и белоксинтезирующей (Способ исследования белоксинтезирующей функции печени. Патент на изобретение RU 2597765 С1, 20.09.2016.) функции печени, которые легли в основу идентификации тяжести состояния у пациентов с коинфекцией.

Результаты диссертационного исследования внедрены в систему постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» (на кафедре микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней) и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии).

Апробация работы

Основные фрагменты работы представлены в печати и доложены на конференциях: X-ом Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (26-28 февраля 2018 г., Москва); 3-ей региональной научно-практической конференции с международным участием

«Эпидемиология социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы» (04 июня 2018 г., Санкт-Петербург); 18-ой Российско-Итальянской научно-практической конференции «Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема» (13 сентября 2018 г., Великий Новгород); международной конференции «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (26 октября 2018 г., Великий Новгород); VII-ом Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (15-17 ноября 2018 г., Санкт-Петербург); международной конференции «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» (4-6 декабря 2018 г., Санкт-Петербург); V-ом междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Ильменские встречи» (30-31 января 2019 г., Великий Новгород); Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Морфология в экспериментальной и клинической медицине» (11 февраля 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» (11 апреля 2019 г., Санкт-Петербург); VII-ом Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (28 мая 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» (20 июня 2019 г., Санкт-Петербург); XI-ой научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» (5-6 сентября 2019 г., Санкт-Петербург); конференции «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (29 декабря 2019 г., Великий Новгород); международном семинаре «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики: сочетанная инфекция ВИЧ, туберкулеза и ХВГ» (2-3 декабря 2019 г., Санкт-Петербург);

VI-ом междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи. Ильменские встречи» (12-13 февраля 2020 г., Великий Новгород); VI-ом Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (20-22 мая 2020 г., Санкт-Петербург); 20-ой Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» (17-18 сентября 2020 г., Великий Новгород).

Публикации

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.).

Представлено более 18 докладов на различных конференциях.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Для освещения современного этапа развития эпидемиологического процесса ВИЧ-инфекции в Российской Федерации необходимо рассмотреть этапы формирования эпидемии ВИЧ-инфекции в целом.

1.1. Этапы формирования эпидемии ВИЧ-инфекции

В формировании эпидемии ВИЧ-инфекции выделяют пять этапов:

- 1 этап - формирование вируса иммунодефицита обезьян;
- 2 этап - передача вируса иммунодефицита обезьян человеку;
- 3 этап - формирование первичного очага ВИЧ;
- 4 этап - пандемическое распространение ВИЧ;
- 5 этап - стабилизация пандемии?..

Рассмотрим каждый этап.

1 этап – «Формирование вируса иммунодефицита обезьян»

«Вирус иммунодефицита человека — это потомок вируса иммунодефицита обезьян (ВИО)» [61, 62, 231]. «Многочисленные исследования доказывают, что вирусы ВИЧ и ВИО являются единой эволюционирующей системой с общим предком» [61, 62, 231] (рисунок 1).

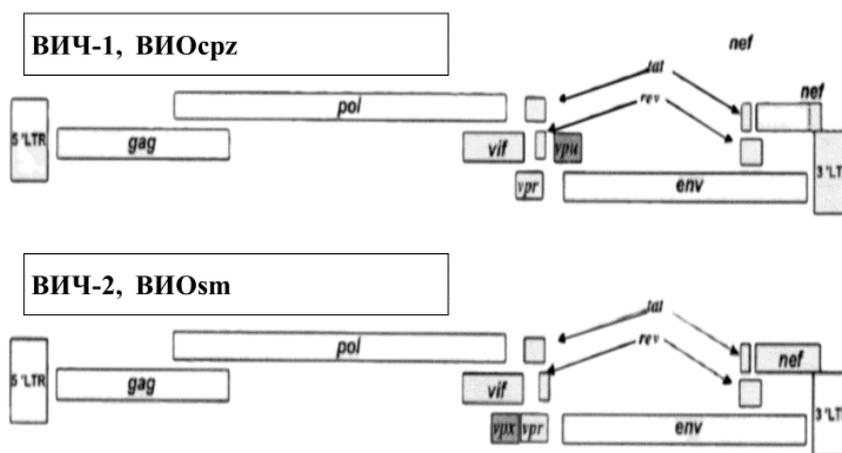


Рисунок 1. Геномы ВИО и ВИЧ [231].

ВИО зародился в природе давно. По утверждению Wertheim J.O. и Worobey M. «линия ВИОsm по гену pol появилась в 1686 г. (1525–1811), по генам gag и env в 1809 г. (1798–1875) и 1861 г. (1788–1915) соответственно» [257]. «Время зарождения линии ВИОscrz по гену pol 1265 г. (650–1679), по генам gag и env в 1618 г. (1471–1746) и 1492 г. (1266–1685) соответственно» [257].

ВИО передавался половым путем на протяжении сотен лет среди африканских приматов [205], не вызывая заболевания и не являясь причиной летальных исходов у природных хозяев. Однако, при переходе ВИО представителю другого вида, вирус стал вызывать заболевание у нового хозяина [205].

Таким образом этап формирования ВИО находится в интервале XIII - XIX веков.

2 этап – «Передача вируса иммунодефицита обезьян человеку»

Появление ВИЧ-инфекции в человеческой популяции в основном связывают с двумя видами приматов: шимпанзе (ВИЧ-1) и мангобеями (ВИЧ-2).

Ген ВИОsm и ВИЧ-2 близкородственны [203]. Мангобеи являются естественными хозяевами гена ВИОsm [245]. «Близкое филогенетическое родство и сходство в организации генома показывает, что ВИЧ-2 является результатом зоонозного переноса ВИОsm от обезьян-мангобеев в человеческую популяцию» [61, 203]. «Ареал обитания мангобеев схож с географическим районом Западной Африки, где преобладает ВИЧ-2. На некоторых территориях Западной Африки на мангобеев охотятся с целью использования мяса для еды, иногда приручают с целью содержания в качестве домашних питомцев. Филогенетический анализ показал, что межвидовая передача ВИОsm к человеку осуществлялась несколькими путями (гемоконтактным и алиментарным)» [24, 226].

Линии ВИЧ-2 и ВИОsm филогенетически разбросаны (Сенегал, Гвинея-Биссау, Кот-д’Ивуар, Сьерра Леоне, Либерия) [187]. «Это доказывает наличие множественных независимых перекрестно-видовых передач ВИОsm в популяцию человека» [200].

Ген ВИОсрз близкородственный к ВИЧ-1 [213]. «Шимпанзе вида *Pan Troglodytes* являются промежуточным хозяином и источником гена ВИОсрз» [201] (рисунок 2). На сегодняшний день существует мнение, что хозяином ВИОсрз может являться неизвестный примат, при этом шимпанзе является источником для формирования ВИЧ-1 [201] (рисунок 2).

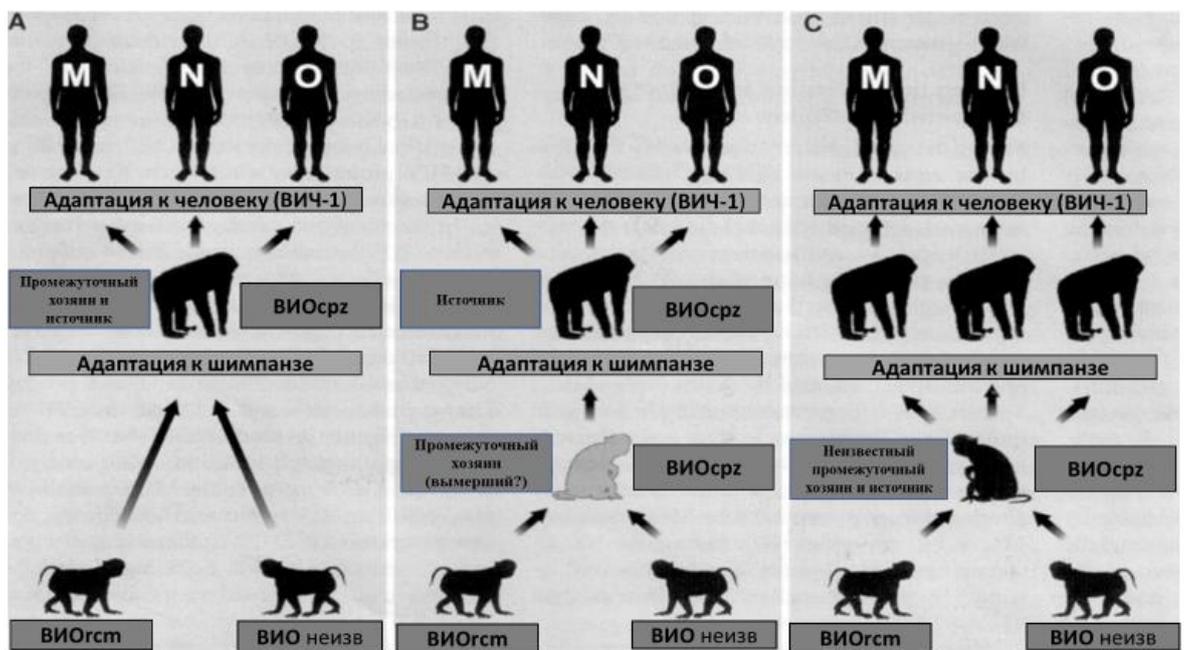


Рисунок 2. «Межвидовая передача ВИО» [201].

Перекрестно-видовая передача между обезьянами и человеком «вероятно произошла на западе Центральной Африки» [248].

Шимпанзе, как и другие крупные обезьяны — это предмет охоты, мясо которых используют для еды, приготовления лекарств в народной медицине [61, 62], при этом не исключен контакт с кровью.

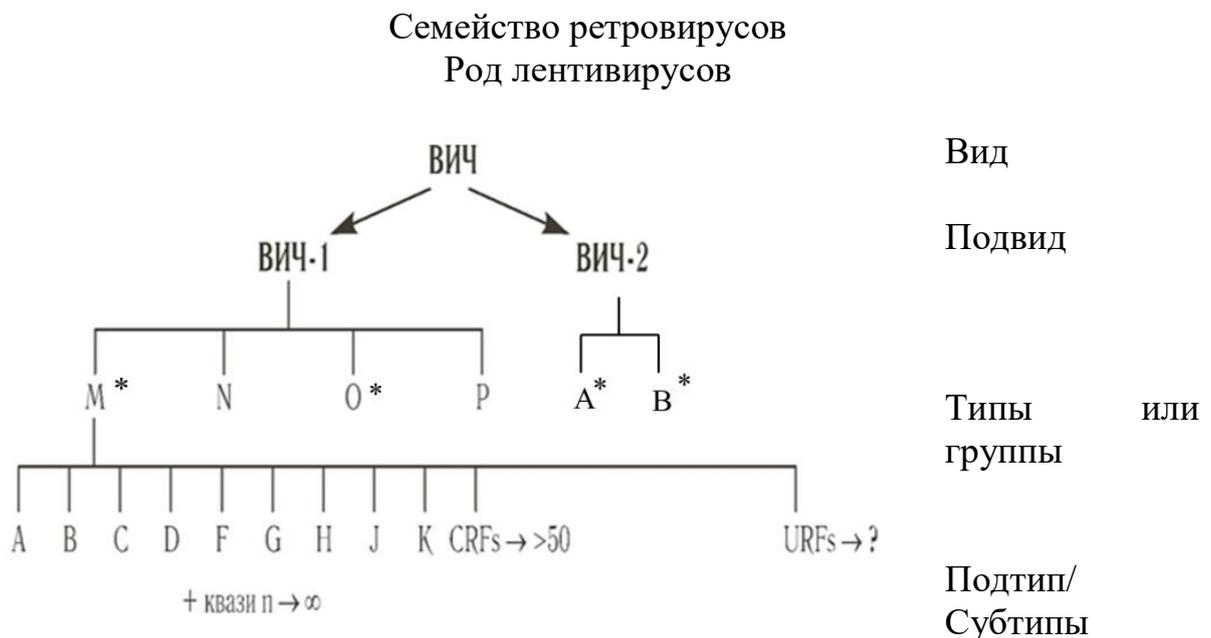
Существуют предположения, что «ВИОсрз – рекомбинантный вирус, шимпанзе приобрели данный вирус посредством алиментарного пути передачи (при поедании мелких обезьян)» [61, 62].

Также существует гипотеза, что «вирус ВИОсрз попал в человеческую популяцию в результате переливания крови от обезьян, при попытках найти вакцину от малярии» [24].

На сегодняшний день описано 8 штаммов ВИОсрз: 2 из Габона, 3 из Камеруна, 1 из США, 1 из Демократической Республике Конго и 1 из Танзании [183, 242].

3 этап – «Формирование первичного очага ВИЧ»

Вирус иммунодефицита человека имеет высокую изменчивость. В настоящее время сформулирована классификация генетического разнообразия ВИЧ. «У ВИЧ-1 выделены четыре основных типа: М (main), О (outlier), N (non-M, non-O) и Р» [234]. «Вирусы типа М разделены на 9 подтипов (А-D, F -Н, J, К)» [217, 250]. Также «к типу М отнесены циркулирующие рекомбинантные (CRF) и уникальные рекомбинантные (URF) формы ВИЧ» [206] (рисунок 3).



*- известно время появления в природе

Рисунок 3. Генетическое разнообразие ВИЧ.

Ученые при «помощи современных эволюционных методов исследования установили, что ВИЧ-1 типа М появился примерно в 1931 г. (1915–1941)» [259]. «Позднее другими исследователями этот срок был сдвинут до 1908 г. (1884–1924)» [221]. «ВИЧ-1 типа О появился в 1920 г. (1890–1940)»

[221]. «Считается, что ВИЧ-2 типа А появился в 1940 г. (1924–1956), типа В – в 1945 г. (1931–1959)» [221].

«Исследования по секвенированию вируса шимпанзе, изолированного из фекалий живущих на свободе обезьян, позволили установить, что ВИЧ-1 типа М зародился на юго-востоке Камеруна, ВИЧ-1 типа N – на юге и в центральных районах Камеруна» [212]. В настоящее время считается, что «гориллы являются промежуточным звеном между шимпанзе и человеком» [255]. «ВИЧ-2 типа А и В попал в популяцию человека от мангобеев на территории Кот-д’Ивуаре» [243].

Существует предположение, что ВИО неоднократно проникал от приматов в человеческую популяцию, длительно находился в локализованной среде только у жителей отдельных Африканских стран, пока не началось активное освоение континента [254]. Вслед за Африкой вирус был выявлен в Северной Америке [192].

«Установлено, что ВИЧ-1 подтип В был занесен на территорию США в 1969 г. (1966–1972)» [252]. «Вирус циркулировал на территории США примерно 12 лет, пока не были описаны первые случаи инфицирования человека и заболевание не получило название СПИД в 1981 г. Thomas M. и соавторы в 2007 г. установили, что вирус был завезен на территорию США эмигрантами с острова Гаити, куда ВИЧ был занесен из Африки, точнее из Демократической Республики Конго» [252].

4 этап - пандемическое распространение ВИЧ

Миру известны два пути пандемического распространения ВИЧ-инфекции. Первый путь – «африканский», когда эпидемия зародилась и стала развиваться в общей популяции жителей Африки с одновременным поражением и мужчин, и женщин, гетеросексуальным путем. Второй путь, характерный для стран Европы и Америки. На эти территории вирус попал из Африки через мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ). Вначале эпидемия в этих странах концентрировалась только среди мужчин. Затем

через мужчин бисексуалов эпидемия попала в общую популяцию и там стала распространяться, получив широкое распространение среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) [173, 184], а также среди работников коммерческого секса (РКС), среди которых преобладающая часть ПИН. Некоторое время эпидемия концентрировалась только в уязвимых группах (МСМ, ПИН, РКС) и только потом стала распространяться в общую популяцию (со снижением количества мужчин и увеличением количества женщин).

Существует мнение о том, что в середине XX века вирус неоднократно попадал на территории разных континентов, однако основная эпидемия ВИЧ-инфекции началась в 70-е годы XX века [175, 256].

Маршрут распространения пандемии ВИЧ-инфекции начался с Африки, затем Северная и Южная Америки, Западная Европа, Восточная Европа, Азия, Австралия и другие государства [56, 101, 162, 178, 186, 190, 247].

Для изучения распространения ВИЧ, перемещения потоков инфицированных людей и прогнозирования развития эпидемии используют закономерности распространения субтипов [27, 28, 29, 104].

В пандемии ВИЧ-инфекции в основном участвуют представители ВИЧ-1 типа М [216], а также циркулирующие рекомбинантные формы, количество которых постоянно увеличивается [185, 260].

На разных территориях планеты доминируют разные субтипы ВИЧ. В странах Африки (особенно в западной и центральной части материка) регистрируются практически все субтипы ВИЧ-1. При этом доминируют субтипы А и С. В Российской Федерации преобладает субтип А. В Северной Америке - субтип В, в странах Западной Европы - субтип В.

Распространение и преобладание разных субтипов ВИЧ зависит от путей передачи инфекции, которые доминируют на той или иной территории. «У МСМ преимущественно выявляется субтип В, который доминирует также среди ПИН в Западной Европе и США» [24]. Субтипы С и Е ассоциируются с гетеросексуальным путем передачи.

На территории Российской Федерации преобладает ВИЧ-1 тип М [27, 29], выявлены 8 его субтипов (А, В, С, D, E, F, G, H) [24].

В настоящее время в Российской Федерации в группе ПИН циркулируют разные субтипы ВИЧ-1. «Субтип А доминирует (80% всех случаев инфицирования)» [25, 26, 40, 155, 162]. Изначально данный субтип попал в группу ПИН по средствам гетеросексуального путь передачи инфекции и очень быстро стал лидером по регистрации.

Второй по частоте встречаемости - субтип В. Данный субтип в группе ПИН «выявлен только у потребителей наркотиков на Украине и в Польше» [24].

Третий по частоте регистрации – субтип А/В рекомбинант. «Вирус с мозаичной структурой генома, состоящего из фрагментов, принадлежащих к разным субтипам» [24]. Вирусы рекомбинанты, наиболее часто определяются на территориях, имеющих высокое разнообразие субтипов. «Изучая, российский А/В - рекомбинант (обнаруженный в 1997 году на территории Калининградской области) российские ученые впервые в мире доказали существование рекомбинации между различными субтипами ВИЧ-1» [24].

Заболевание, вызванное ВИЧ-2, регистрируется эпизодически, так как ВИЧ-2 не «пандемичный» вирус [92, 195].

В настоящее время в мире наблюдается пандемия ВИЧ-инфекции [10, 193]. По данным ЮНЭЙДС, 2019 г. «первое место по уровню заболеваемости ВИЧ в мире занимает Центральная и Южная Африка» [207] (таблица 1). Данные территории являются ядром начала пандемии ВИЧ. «В азиатских странах по числу, ВИЧ-инфицированных первое место, занимает Индия» [137].

Таблица 1. – Мировая статистика по ВИЧ-инфекции за 2018 год (ЮНЭЙДС, информационный бюллетень – глобальная статистика по СПИДУ 2019г.).

Регион	Люди, живущие с ВИЧ, 2018 г.	Новые случая заражения ВИЧ, 2018 г.			Смертность вследствие СПИДа 2018 г.	Люди, получающие АРВТ 2018 г.
		Всего	Возраст 15+	Возраст 0-14 лет		

Страны Восточной и Южной Африки	20,6 млн [18,2 млн– 23,2 млн]	800 000 [620 000– 1,0 млн]	710 000 [550 000– 940 000]	84 000 [57 000– 140 000]	310 000 [230 000– 400 000]	13,8 млн [12,1 млн– 14,3 млн]
Страны Западной и Центральной Африки	5,0 млн [4,0 млн– 6,3 млн]	280 000 [180 000– 420 000]	220 000 [140 000– 340 000]	58 000 [36 000– 87 000]	160 000 [110 000– 230 000]	2,6 млн [2,2 млн– 2,7 млн]
Страны Азиатско-Тихоокеанск о-го региона	5,9 млн [5,1 млн– 7,1 млн]	310 000 [270 000– 380 000]	300 000 [260 000– 360 000]	12 000 [9800– 18 000]	200 000 [160 000– 290 000]	3,2 млн [2,8 млн– 3,3 млн]
Страны Латинской Америки	1,9 млн [1,6 млн– 2,4 млн]	100 000 [79 000–130 000]	100 000 [77 000– 130 000]	3100 [2100– 4600]	35 000 [25 000– 46 000]	1,2 млн [1,1 млн– 1,3 млн]
Страны Карибского региона	340 000 [290 000– 390 000]	16 000 [11 000– 24 000]	15 000 [10 000– 22 000]	1100 [660– 1500]	6700 [5100– 9100]	187 000 [164 000– 194 000]
Страны Северной Африки и Ближнего Востока	240 000 [160 000– 390 000]	20 000 [8500– 40 000]	18 000 [7700– 37 000]	1500 [710– 2 800]	8400 [4800– 14 000]	78 800 [69 400– 82 000]
Страны Центральной Азии и Восточной Европы	1,7 млн [1,5 млн– 1,9 млн]	150 000 [140 000– 160 000]	150 000 [130 000– 160 000]	—*	38 000 [28 000– 48 000]	648 000 [571 000– 674 000]
Страны Западной и Центральной Европы и Северной Америки	2,2 млн [1,9 млн– 2,4 млн]	68 000 [58 000– 77 000]	68 000 [58 000– 77 000]	—*	13 000 [9400– 16 000]	1,7 млн [1,5 млн– 1,8 млн]
Обще-мировые показатели	37,9 млн [32,7 млн– 44,0 млн]	1,7 млн [1,4 млн- 2,3 млн]	1,6 млн [1,2 млн– 2,1 млн]	160 000 [110 000– 260 000]	770 000 [570 000– 1,1 млн]	23,3 млн [20,5 млн– 24,3 млн]

* Оценочные данные о детях не публикуются из-за их небольшого числа.

5 этап – «Стабилизация пандемии?..»

В настоящее время некоторые специалисты говорят о стабилизации ситуации по ВИЧ-инфекции, в том числе в Российской Федерации. Однако, как видно из таблицы 2, по приросту числа лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) стабилизации нет.

Таблица 2. – Мировая статистика по ВИЧ-инфекции за 2018 год (ЮНЭЙДС, информационный бюллетень – глобальная статистика по СПИДУ 2019г.).

	2014	2015	2016	2017	2018
Количество ЛЖВ (млн.)	35,6	36,4	37,2	36,9	37,9
Количество смертей от СПИД (млн.)	0,8	0,8	0,8	0,9	0,7

Количество новых заражений (млн.)	1,9	1,8	1,8	1,8	1,7
Прирост числа ЛЖВ (млн.)	+1,1	+1,0	+1,0	+0,9	+1,0 =5,0

Число ВИЧ-инфицированных больных во всем мире постоянно увеличивается, вирус продолжает распространяться во всех слоях населения [37, 40, 59, 108, 222].

Исходя из всего вышеперечисленного каждому этапу формирования пандемии ВИЧ-инфекции соответствует определенный временной период:

- 1 этап** - формирование вируса иммунодефицита обезьян, как рекомбинанта от двух видов обезьян - XIII-XVII-XIX век;
- 2 этап** - передача вируса иммунодефицита обезьян человеку - начало XX века;
- 3 этап** - формирование первичного очага ВИЧ - первая половина XX века;
- 4 этап** - пандемическое распространение ВИЧ - вторая половина XX века;
- 5 этап** - отсутствие стабилизации пандемии - начало XXI века.

1.2. Общие механизмы распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации

ВИЧ-инфекция – это заболевание, ставшее проблемой мирового масштаба, так как распространяется повсеместно, при этом наносит огромный ущерб обществу. «Заболевание имеет длительное прогрессирующее течение, без применения АРВТ неизбежно ведет к смерти больного» [146, 199].

Источником заболевания является ВИЧ-инфицированный человек (с момента заражения, весь период жизни до смерти). Наиболее опасен ВИЧ-инфицированный больной на ранних стадиях заболевания, когда происходит активное размножение вируса в организме больного, а также на поздних стадиях заболевания (при выраженной иммуносупрессии), когда в отсутствие АРВТ, также наблюдается массовое размножение ВИЧ [30, 37].

Основные пути распространения ВИЧ-инфекции: половой, парентеральный, перинатальный [180, 239]. Вирус находится во всех

биологических жидкостях инфицированного человека. Однако наиболее опасными для заражения являются пять секретов: «кровь, сперма, вагинальный секрет, экссудаты, грудное молоко» [37], так как в этих биологических жидкостях вирус содержится в максимальных концентрациях.

Половой путь в настоящее время основной и наиболее опасный для распространения ВИЧ-инфекции. Передача вируса при половом контакте зависит от многих условий: от наличия воспалительных процессов в половых органах и прямой кишки, от наличия диспластических заболеваний половых органов и прямой кишки, от количества половых партнеров и степени травматизации при половом контакте [27, 78, 204]. Гетеросексуальные контакты наиболее частый вариант реализации полового пути передачи вируса [18, 56]. При гетеросексуальных половых контактах у женщин в 30-40% случаев заражение происходит при вагинальных контактах. Первичной анатомической зоной инфицирования является влагалище, так как оно имеет большую площадь соприкосновения и высокий риск повреждения. У мужчин в 70-75% случаев заражение происходит через слизистую крайней плоти полового члена. У обоих полов вторыми входными воротами является уретра (так как не имеет кератинизированного эпителия). При гомосексуальных половых контактах заражения происходят через эпителий прямой кишки, так как он более травматичен и не приспособлен к половым контактам.

Парентеральный путь передачи инфекции происходит при попадании ВИЧ в кровь [78]. Наиболее часто реализуется через парентеральное употребление наркотических веществ [49, 67, 93, 107, 124, 171].

Вертикальный путь передачи инфекции может реализовываться во все периоды, как в антенатальном периоде (при любом сроке беременности), так и в интранатальном и в постнатальном периоде (при вскармливании грудным молоком). В основном, передача вируса происходит в последние недели антенатального периода и в интранатальный период [166, 177].

1.2.1. Передача ВИЧ-инфекции в группах риска

Первые случаи ВИЧ-инфекции в стране были выявлены в начале 80-х годов [101, 132]. Первоначально вирус был выявлен у иностранных граждан, проживавших на территории СССР.

Первый случай, ноябрь 1985 г. – студент, обучающийся в Москве, гражданин ЮАР. Данный пациент умер через 2 месяца после постановки диагноза. Этот случай послужил поводом для проведения обследования иностранцев с декабря 1985 по декабрь 1987 года [122]. Обследование имело выборочный характер, было охвачено 43 тыс. человек и выявлено 219 ВИЧ-инфицированных больных, все – студенты из Африки. Многие из них обучались на старших курсах, находились в стране уже несколько лет и вели активную половую жизнь.

К концу 1989 г. в стране насчитывалось уже 485 случаев ВИЧ-инфекции среди иностранцев [133]. Половина случаев регистрировалась в Москве, а остальные — в Одессе, Киеве, Минске, Ленинграде и других городах СССР (таблица 3).

Таблица 3. – Число выявленных иностранных граждан с ВИЧ-инфекцией в городах СССР в период 1985–1989 гг. (абс.ч.).

Москва	238
Одесса	32
Киев	28
Минск	17
Ленинград	16
Другие города	154
ВСЕГО	485

В 1987 г. вирус впервые был выявлен у гражданина СССР [129, 132]. В начале 90-х распространение эпидемии происходило медленно, в стране регистрировался низкий уровень распространения ВИЧ [131, 134]. В этот период времени доминировал половой путь передачи, который реализовывался гетеро- и гомосексуальными путями.

Гетеросексуальный путь распространялся при участии валютных проституток, иностранных студентов, обучающихся в СССР и граждан

страны, работающих за рубежом. Гомосексуальный путь передачи осуществлялся через МСМ [60, 130]. Передача ВИЧ гомосексуальным путем реализовывалась медленно, так как в стране гомосексуализм был под запретом и уголовно преследовался.

В конце 80-х в начале 90-х годов в стране ВИЧ распространялся внутри групп риска - РКС, лиц, с множественными половыми контактами и МСМ [18, 22, 46, 50, 52, 123].

Данная ситуация способствовала к генетическому разнообразию вируса [75, 88, 134, 192, 210]. На территории страны циркулировало 8 субтипов вируса, но доминировал субтип В [88, 211, 223].

В 1988 году наблюдалась нозокомиальная вспышка в г. Элисте, г. Волгограде [127].

В 1996 г. вирус попал в среду инъекционных наркоманов. В этот период времени в стране развивалась эпидемия наркомании и вследствие этого «соединения» парентеральный путь заражения вышел в лидеры [77]. Вначале вспышкой в группе ПИН (в конце 90-х в начале 2000-х гг.) были охвачены не все регионы страны, а в основном те, где наблюдалось активное наркопотребление в Калининграде, Санкт-Петербурге, Тольятти, Твери, Новороссийске и Нижнем Новгороде. В других городах наблюдалось незначительное повышение заболеваемости.

Постепенно количество территорий, вовлекаемых в эпидемический процесс, увеличивалось. В 2000-2001 гг. в стране наблюдался пик заболеваемости. Эпидемия перешла в стадию концентрированной, так как распространенность превысила 5% «в группе 18-30 лет» [251]. «По темпам прироста новых случаев Российская Федерация заняла первое место в мире» [87, 134, 209, 238]. «В 2001 г. прирост составил 148,7%» [87] (таблица 4).

Таблица 4. - Заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции в 1987-2001 гг. (абс.ч.).

	1987-1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Заболеваемость	-	1528	4383	4064	19980	59506	88494
Распространенность	1086	2614	6997	11061	31041	90547	179041

В это время парентеральный путь заражения пришел на смену полового пути, изменив циркуляцию субтипов ВИЧ с субтипа В на субтип А [86].

В настоящее время доля субтипа А составляет 70-90% [88, 89, 230]. Существует предположение, что «субтип А попал в среду ПИН из Украины, далее распространился в Белоруссии, Молдавии, России, Казахстане, странах Балтии» [26, 34, 101, 162].

С 2002 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией несколько сократилась за счет активизации полового пути передачи. Заражение в группе ПИН наблюдается не только парентеральным путем, но и при половых контактах, так как наркопотребление усиливает половую активность людей [66, 120, 144, 150, 202], вовлекает в эпидемический процесс сексуальных партнеров. Также существует тесная взаимосвязь между коммерческим сексом и наркопотреблением.

Второй по значимости группой риска по ВИЧ является группа женщин, вовлеченных в коммерческий секс-бизнес – РКС.

Представители данной группы юны, чаще являются выходцами из Украины, Белоруссии, Молдовы и других стран СНГ [151, 152], в 60–85% имеющие опыт применения инъекционных наркотических веществ [145]. «Секс, как плата за наркотики, не является редкостью, особенно в маргинальных группах» [151, 152, 214]. Нередко проституция имеет интернациональный характер [35]. Женщины, входящие в данную группу, как правило не обследуются на ВИЧ [7].

В группу риска по ВИЧ-инфекции также необходимо отнести МСМ. Представители данной группы являются очень закрытыми личностями, которые практически никогда не указывают свою причастность к данной

группе, даже в медицинской среде. Так как половые контакты между мужчинами в нашей стране раньше преследовались по закону, да и сейчас осуждаются. Код 103 зачастую не указывается [31]. Однако какие бы «гонения» не испытывали представители данной группы, необходимо признать, что они существуют. Причем в этой группе существует волнообразность заболеваемости, которая наблюдается в различных регионах мира [31, 36].

Несмотря на закрытость данной группы, одна треть MSM являются бисексуалами, а это значит, что они служат проводниками ВИЧ-инфекции в общую популяцию населения.

Необходимо учитывать, что представители всех перечисленных групп употребляют наркотические вещества и алкоголь. Данный факт способствует половой активности, в результате чего увеличивает риск инфицирования ВИЧ как половым путем, так и парентеральным [311, 159]. И каждая из групп риска «служит мостиками перехода заболевания в другие социумы» [148] и в общую популяцию жителей страны.

1.2.2. Передача ВИЧ в общую популяцию жителей

В последующие годы ВИЧ-инфекция распространялась в общей популяции населения. Некоторое время среди ВИЧ-инфицированных больных преобладали мужчины (которые чаще инфицировались парентеральным путем), с постепенным ростом числа женщин (которые чаще инфицировались гетеросексуальным путем). Параллельно вирус распространялся перинатальным путем инфицируя детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [167, 254].

Крайне редко, в основном эпизодично вирус распространялся контактным путем через медицинские инструменты, контаминированные растворы и посредством переливания инфицированной крови и ее компонентов [90, 126, 147].

В 2009 г. наблюдался резкий рост заболеваемости в Уральском Федеральном округе и Сибирской Федеральном округе.

В данный момент доля парентерального пути передачи ВИЧ в сравнении с 90-ми годами снизилась с 90% до 37,9%, однако данный путь остается в опасном аспекте распространения ВИЧ [47, 63, 153].

«В 2018 г. доля полового пути инфицирования составила 58,9%» [125]. В настоящее время половой путь передачи ВИЧ-инфекции доминирует не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Высокая доля полового пути передачи грозит колоссальным увеличением числа инфицированных ВИЧ, следовательно, эпидемия продолжается.

На передачу ВИЧ в общей популяции жителей влияют миграционные процессы. Российская Федерация, наряду с США и Германией является страной-лидером по приему мигрантов [58]. «По данным Росстата в Российскую Федерацию в 2017 г. прибыло 589033 человек: из стран СНГ – 524452 (что составило 89,1%), из других зарубежных стран – 64581 (10,9%)» [102]. Массовая трудовая миграция отрицательно влияет на санитарно-эпидемиологическое благополучие населения страны, приводит к распространению инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, ТБ и хронического ВГ [6, 72, 73, 84, 165].

«Миграция неоднородна по заносу ВИЧ на территории» [14]. Практически треть всех трудовых мигрантов (29,8%) приезжают в Москву и Московскую область, 5,5% в Санкт-Петербург и Ленинградскую область, 4,8% в Краснодарский край. Миграционные потоки имеют различную интенсивность в разные годы.

Первоначально трудовая миграция включала в себя лиц мужского пола. Постепенно вслед за мужчинами в Российскую Федерацию стали приезжать их половые партнеры, а также РКС. Мигранты часто имеют низкий уровень знаний о ВИЧ-инфекции и мерах профилактики, а также подвержены рискованному поведению (половая связь с РКС, неиспользование презерватива, злоупотребление алкоголем, применение инъекционных

наркотиков), поэтому риск инфицирования половым путем среди них выше [54]. Чаще мигранты создают диаспоры общаются закрытыми группами. Эпидемиологическими мостиками для распространения ВИЧ-инфекции в общую популяцию жителей являются ПИН, МСМ и РКС [44].

Как показывают наблюдения, трудовые мигранты опасны даже для коренных народов Крайнего Севера [43].

Для эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции мигранты опасны тем, что «привозят» вирус, который имеет специфические особенности, характерные для других территорий, а именно резистентность к противовирусным препаратам [16].

Еще одной группой риска являются лица, имеющие наказания в виде лишения свободы. Попав в места заключения многие продолжают потреблять наркотические вещества и вести привычное им сексуальное поведение. Выйдя из мест лишения свободы, представители группы является проводниками заражения ВИЧ в общую популяцию.

1.2.3. Распространение ВИЧ в регионах Российской Федерации

Наша страна разнообразна по социальному, экономическому уровню, этническому составу. Каждый из 9 Федеральных округов имеет свои закономерности распространения ВИЧ.

Как в начале эпидемии, так и в настоящее время, ВИЧ-инфекция характеризуется неоднородностью показателей заболеваемости и распространенности [19, 56]. Внутри регионов эпидемия неравномерно распространена в различных социальных слоях общества, она чаще встречается у жителей городов, среди лиц молодого и среднего возраста.

Существуют «горящие» регионы с постоянно высокой заболеваемостью по ВИЧ-инфекции, «ранее спящие» регионы, где низкие показатели заболеваемости сменились ростом и «типичные» регионы с признаками снижения заболеваемости.

Если рассматривать различные регионы Российской Федерации, то в стране на протяжении долгого периода «горящими» являлись: Уральский федеральный округ (ФО) и Приволжский ФО. К «ранее спящим» субъектам можно отнести Сибирский ФО, который только с 2008 года присоединился к лидерам. Северо-Западный ФО можно отнести «типичному», так как он долгое время был лидером по заболеваемости, а в 2010 году уступил место Приволжскому ФО (рисунок 4). Во всех других округах Российской Федерации заболеваемость по ВИЧ-инфекции растет.

Кривая заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации имеет две волны. Первая волна с 1996-2004 г. связана с эпидемией наркомании в стране, вторая волна с 2005 г. по настоящее время связана с ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией в определенных частях страны – в Уральском, Сибирском и Приволжском ФО [57, 82].

Северо-Кавказский, Дальневосточный ФО относятся к благоприятным регионам (рисунок 4), у которых эпидемия ВИЧ-инфекции развивается в сторону медленного увеличения заболеваемости и пораженности.

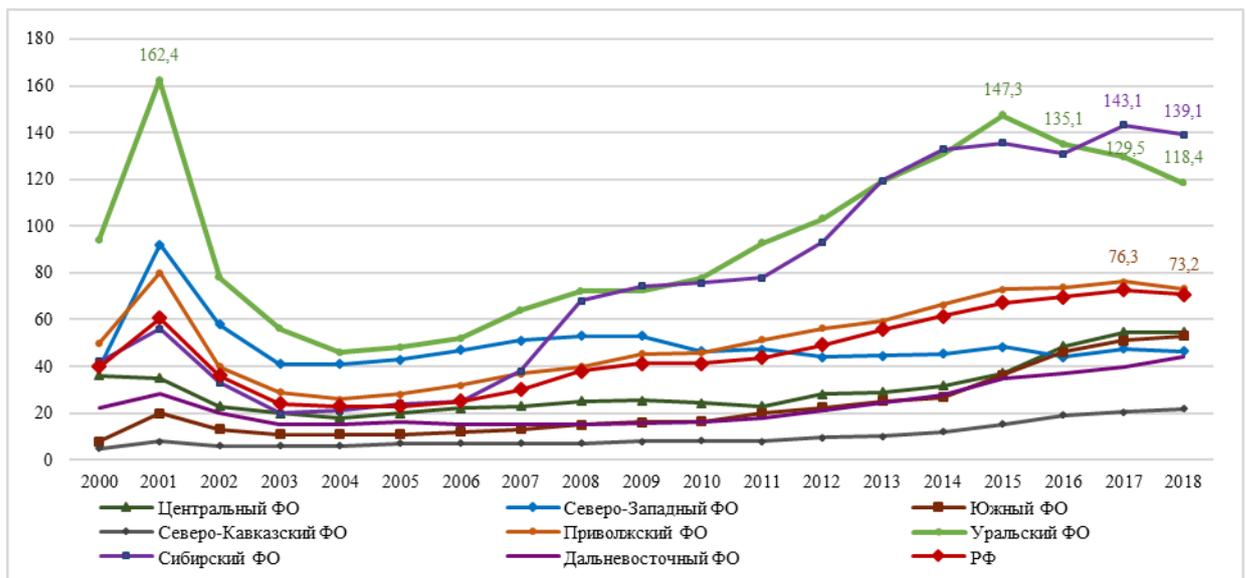


Рисунок 4. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией по федеральным округам (на 100000 насел.).

По мнению многих экспертов снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в СЗФО условное и объясняется тем, что основная популяция ВИЧ-

инфицированных больных истощилась, а новыми больными еще не пополнилась.

1.3. Развитие стадий эпидемии коморбидных и тяжелых форм

Понятие коморбидных заболеваний существует с 70-х годов XX века. Данное понятие было предложено А. Файнштейном и включало в себя «любую нозологическую единицу, существовавшую, существующую или которая может появиться в ходе клинического течения основного заболевания» [188].

В настоящее время коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции - это сочетание двух и более заболеваний у одного больного, обладающих отрицательным влиянием друг на друга [80]. В разные периоды «влияние сосуществующих заболеваний друг на друга может быть различно» [33].

Существуют разные причины развития коморбидных состояний: генетическая предрасположенность; общность путей передачи и патогенеза; образ жизни больного и некоторые другие.

Коморбидные состояния характерны для многих хронических патологических процессов. С учетом того, что ВИЧ-инфекция в последнее время рассматривается как хроническое воспаление, с преимущественным поражением иммунокомпетентных клеток [80], становится понятно, почему данному заболеванию присуще коморбидные состояния.

При наличии коморбидного состояния у ВИЧ-инфицированных больных, всегда основную роль играет вирус иммунодефицита человека [80, 81], хотя при этом коморбидные заболевания могут иметь различную степень выраженности [21].

Развитие коморбидных форм заболевания у ВИЧ-инфицированных больных зависит от ряда факторов: «эпидемической обстановки в регионе; возраста; длительности заболевания; наличия вредных привычек и других» [32]. Эволюция коморбидных и тяжелых форм заболевания также во многом

зависит от социально-экономических и политических решений, которые реализует регион, где идет распространение ВИЧ-инфекции [114].

В таблице 5 представлены основные этапы развития коморбидных и тяжелых форм ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.

Таблица 5. – Этапы развития коморбидных форм ВИЧ-инфекции (Беляков Н.А. и соавт. 2015)

Заболевания	Временные сроки	Доминирующий путь инфицирования
Моноинфекция: ВИЧ	80-90-е годы	Гетеро- и гомосексуальный
Сочетание двух факторов: ВИЧ + УИН*	Рубеж двух веков: XX-XXI	Гемоконтактный
Сочетание трех факторов: ВИЧ + УИН + ВГС**	Начало XXI века	Гемоконтактный и половой
Влияние множества факторов: ВИЧ+УИН+ВГС + оппортунистические инфекции	Начало XXI века	Гемоконтактный и половой
Наращение роли туберкулеза: ВИЧ + ВГС + оппортунистические инфекции + туберкулез	10-ые годы XXI века	Половой и Гемоконтактный
Мультиморбидность: ВИЧ+ВГС + оппортунистические инфекции + туберкулез + соматическая и неврологическая патология	Конец 10-х годов XXI века	Половой и Гемоконтактный + дополнительный фактор – старение

* УИН — употребление инъекционных наркотиков.

** ВГС — вирусный гепатит С.

Период моноинфекции ВИЧ в Российской Федерации продолжался несколько лет. В этот период расширение популяции ВИЧ-инфицированных больных происходило за счет асоциальных структур общества (МСМ, РКС) [38].

На рубеже веков (XX- XXI века) в стране на фоне экономических и политических изменений вспыхнула эпидемия наркомании, которая привела к распространению ВИЧ-инфекции [11, 17, 76, 173].

Доминирование парентерального пути инфицирования ВИЧ в начале XXI века привело к росту вирусных гепатитов, как среди ПИН, так и среди больных ВИЧ [8, 96, 114]. Группа ВИЧ-инфицированных больных, имеющих

опыт применения наркотических веществ и не приверженных к диспансерному наблюдению, самая плохо адаптируемая и мотивируемая. Такие больные не заинтересованы в АРВТ и как правило не принимают её. На фоне отсутствия высоко специфической терапии и увеличения стажа ВИЧ-инфекции у больных постепенно развивается иммуносупрессия, которая приводит к развитию оппортунистических инфекций [38, 240]. В начале развиваются оппортунистические инфекции характерные для умеренного иммунодефицита (кандидоз и другие заболевания), позже развиваются оппортунистические инфекции, характерные для тяжелого иммунодефицита (генерализованный ТБ, прогрессирующая лейкоэнцефалопатия и другие заболевания), которые наслаиваются на уже имеющиеся коморбидные заболевания [15, 110, 139, 225].

По мере старения ЛЖВ происходит развитие соматической патологии, которая дополнительно снижает качество жизни больного, отрицательно влияет на его трудовую деятельность [53, 112] и снижает продолжительность жизни.

Таким образом, эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за тридцать лет своего существования перешла в стадию коморбидных и тяжелых форм.

С одной стороны ВИЧ-инфекция – это системное заболевание с преимущественным поражением иммунной системы. А это означает, что на фоне иммунодефицита любой инфекционный агент способен «атаковать» больной организм. С другой стороны – ВИЧ-инфицированный больной находится в длительном хроническом воспалении. Даже в тот период, когда нет клинических проявлений заболевания, в организме больного протекают воспалительные процессы.

Классификация коморбидных заболеваний, по причинам их развития, представлена в таблице 6.

Таблица 6. – Классификация коморбидных заболеваний при ВИЧ-инфекции (Беляков Н.А. и соавторы, 2016 г.).

Группы	Заболевания
1 группа	Заболевания предшествующие ВИЧ-инфекции: врожденная и генетическая патология; приобретенная органная и системная патология; наркомания, алкоголизм, табакокурение.
2 группа	Заболевания, развившиеся в результате развития ВИЧ-инфицированной иммуносупрессии: оппортунистические инфекции; вторичные заболевания; другие заболевания, развившиеся в результате иммуносупрессии; хронические гепатиты различной природы.
3 группа	Заболевания, развившиеся в результате опосредованного влияния ВИЧ: остеопороз; атеросклероз; метаболический синдром; сахарный диабет и другие.
4 группа	Заболевания, развившиеся вследствие прямого воздействия ВИЧ: ВИЧ-энтеропатия; изнуряющий синдром; ВИЧ-энцефалопатии и другие.

Первая группа заболеваний (предшествующие ВИЧ-инфекции) – это заболевания, которые являются фоном, на который «наслаивается» ВИЧ. Данные заболевания часто являются триггерами для развития ВИЧ-инфекции, так как переводят больного в группу риска по заражению ВИЧ (это наркомания, алкоголизм и другие), утяжеляют течение ВИЧ-инфекции, влияют на социально-нравственное поведение больного, на его отношение к диспансеризации и лечению [96].

Вторая группа заболеваний (развившиеся на фоне иммуносупрессии) влияет на тяжесть заболевания и его исход. Данная группа заболеваний находится в прямой зависимости от уровня иммуносупрессии. Чем выше уровень иммуносупрессии, тем тяжелее протекают данные заболевания и тем шире их разнообразие. Заболевания, входящие в данную группу, являются основными причинами инвалидизации ВИЧ-инфицированных больных [142] и частыми причинами летальных исходов [81, 96].

Третья группа заболеваний (связанные с хроническим воспалением) - это заболевания, развивающиеся у ЛЖВ на фоне увеличения возраста пациента и/или на фоне применения АРВТ [142]. Заболевания данной группы не редко являются нежелательными явлениями АРВТ, которые необходимо купировать для того чтобы данные заболевания не были причинами других

заболеваний (например, чтобы атеросклероз не был причиной развития инсульта или инфаркта).

Четвертая группа заболеваний (обусловленные прямым воздействием ВИЧ) - это заболевания, которые непосредственно снижают качество жизни больного, являются причинами инвалидизации и летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных [142].

Наиболее частыми тяжелыми коморбидными заболеваниями у ВИЧ-инфицированных больных являются ТБ, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга и вирусные поражения печени [15, 80, 81, 96, 140, 163].

1.4. Развитие стадии СПИДа, как проявления тяжелых форм заболевания

ВИЧ-инфекция – это заболевание при котором происходит выраженное снижение уровня CD4-лимфоцитов, развитие оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний. Без применения специфической терапии данное заболевание будет прогрессировать до развития тяжелых форм (терминальной стадии СПИД) и летального исхода.

Существует несколько клинико-временных вариантов течения ВИЧ-инфекции.

«Быстрые прогрессоры» — это больные, у которых происходит быстрое развитие выраженного иммунодефицита (при этом количество CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл) и/или стадии СПИДа. У таких пациентов прогресс заболевания происходит в максимально короткие сроки (2-5 лет).

«Типичные прогрессоры» — это больные, у которых развитие стадии СПИДа и/или выраженного иммунодефицита (при этом количество CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл) происходит через 10-11 лет с момента заражения.

«Длительные непрогрессоры» — это больные, у которых сохраняется нормальное или незначительное снижение количества CD4-лимфоцитов в

течение 10 и более лет с момента заражения. При этом нет клинических признаков ВИЧ-инфекции.

«Элитные контролеры» — это больные, у которых очень длительное время сохраняются нормальные показатели количества CD4-лимфоцитов, а также неопределяемая вирусная нагрузка. При этом также отсутствуют клинические признаки ВИЧ-инфекции.

Наиболее часто встречающиеся больные – это «типичные прогрессоры». Какой бы не был вариант течения ВИЧ-инфекции все равно данное заболевание приводит к развитию стадии СПИДа и летальному исходу [9]. Так как ВИЧ-инфекция – медленная вирусная инфекция, общим признаком которой является неуклонный прогрессирующий характер, заканчивающийся смертью.

1.4.1. Используемая в Российской Федерации классификация ВИЧ-инфекции и стадийность заболеваний

Для диспансерного и клинического наблюдения за ВИЧ-инфицированными больным в Российской Федерации «используется классификация В.И. Покровского, предложенная в 1989 г. и модифицированная в 2006 г.» [41, 135].

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

- 2А. Бессимптомная.
- 2Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний.
- 2В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.

Варианты течения:

4А. Потеря массы тела менее 10%; вирусные, грибковые, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4В. Кахексия – генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе злокачественные опухоли.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная стадия.

Стадия инкубации – период от момента заражения ВИЧ до выработки специфических антител. Данный период кратковременный, в среднем составляет 1-3 месяца. В редких случаях период инкубации может длиться до 1 года [108]. В этой стадии происходит быстрое размножение вируса, больной при этом является источником заболевания. Определить наличие ВИЧ в организме скрининговым методом исследования невозможно, так как на этой стадии заболевания в крови инфицированного человека нет антител к ВИЧ. Факт инфицирования ВИЧ можно подтвердить лишь полимеразной цепной реакцией (определением наличия геномного материала ВИЧ в организме инфицированного человека) или определением белка p24 в сыворотке крови.

Стадия первичных проявлений (стадия острой ВИЧ-инфекции) начинается с момента выработки антител и/или развития клинических

симптомов. Продолжительность данной стадии 12 месяцев [108]. В этот период продолжается активная репликация ВИЧ, определяется умеренное снижение уровня CD4-лимфоцитов. Возможны различные варианты течения данной стадии:

2А. Бессимптомная.

2Б. Острая инфекция без вторичных заболеваний.

Данная стадия характеризуется наличием малоспецифичной клинической картины. «В основном характеризуется лихорадкой в 96% случаев, усталостью в 70–90%, увеличением лимфатических узлов в 74%, фарингитом в 70%, экзантемой в 70%, миалгией и/или артралгией в 54%» [98] и другими проявлениями.

2В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.

Данная стадия характеризуется наличием строго специфической клинической картины (представленной в виде развития оппортунистических инфекций и/или вторичных заболеваний). Данные заболевания, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, в редких случаях возможно их тяжелое течение [108].

Субклиническая стадия – это период отсутствуют клинические проявления, скорость репликации вируса снижается, однако происходит медленное, но прогрессирующее снижение количества CD4-лимфоцитов, в среднем на 50-70 кл/мкл в год. Продолжительность данной стадии в среднем 6-7 лет [108].

Стадия вторичных заболеваний характеризуется развитием оппортунистических, вторичных и онкологических заболеваний. В этот период у больного на фоне активной репликации ВИЧ происходит нарастание иммунодефицита (так как происходит активная гибель CD4-лимфоцитов с истощением общей популяции). В данную стадию у пациента развиваются различные бактериальные, вирусные, грибковые и протозойные заболевания.

Заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 7.

Таблица 7. - Связанные с ВИЧ заболевания.

Инфекции	Заболевания и поражения
Бактериальные	ТБ, другие инфекции органов дыхания (<i>influenzae</i> и другие), атипичные микобактериозы (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>M. Intracellulare</i>), бацилярный ангиоматоз, кишечные инфекции
Вирусные	Инфекции, вызванные вирусом герпеса 1-8, папилломавирусная инфекция, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, гепатиты В и С
Грибковые	Кандидоз, пневмоцистоз, криптококкоз, аспергиллез, гистоплазмоз, кокцидиоидоз
Простейшие	Токсоплазмоз ГМ, криптоспоридиоз, лейшманиоз и другие
Другие заболевания	Лимфомы (ходжкинские и неходжкинские), рак шейки матки и другие

Стадия терминальная возникает, когда оппортунистические и вторичные заболевания приобретают необратимый характер. В настоящее время, в связи с появлением эффективной АРВТ, постановка данной стадии не рекомендуется [108], лечение ВИЧ-инфекции у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов, близким к 0 кл/мкл и тяжелыми вторичными заболеваниями не является бесперспективным.

Согласно действующей в Российской Федерации классификации «стадия и фаза заболевания устанавливается только на основании клинических проявлений. Уровень вирусной нагрузки или количество CD4-лимфоцитов не является критерием для определения клинической стадии или фазы заболевания» [108]. При этом фазу ремиссии невозможно определить без уровня вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов [80].

1.4.2. Взаимосвязь между уровнем иммуносупрессии, вирусной активности и тяжестью органных и системных проявлений ВИЧ-инфекции

Терминальная стадия или стадия СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита) – это стадия тяжелых проявлений ВИЧ-инфекции. У больных на данной стадии наблюдается крайне низкий уровень CD4-лимфоцитов, менее 50 кл/мкл.

Согласно Приказу №166 от 17.03.2006 г. в «перечень состояний, свидетельствующих о развитии у пациента синдрома приобретенного иммунодефицита» [135] включены:

1. Бактериальные инфекции (множественные или возвратные) у ребенка в возрасте до 13 лет.
2. Кандидоз пищевода.
3. Кандидоз трахеи, бронхов или легких.
4. Рак шейки матки (инвазивный).
5. Кокцидиомикоз (диссеминированный или внелегочный).
6. Внелегочный криптококкоз.
7. Криптоспоридиоз кишечника с диареей > 1 месяца.
8. Цитомегаловирусная инфекция (с поражением других органов, кроме печени, селезенки, лимфатических узлов) у пациента в возрасте старше одного месяца.
9. Цитомегаловирусный ретинит с потерей зрения.
10. Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ.
11. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса: хронические язвы, сохраняющиеся более 1 мес., или бронхит, пневмония, эзофагит у пациента в возрасте старше одного месяца.
12. Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный.
13. Изоспороз кишечника (с диареей длительностью более 1 мес.).
14. Саркома Капоши.

15. Интерстициальная лимфоидная пневмония у ребенка в возрасте до 13 лет.
16. Лимфома Беркитта.
17. Иммунобластная лимфома.
18. Лимфома мозга первичная.
19. Микобактериозы, вызванные *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare*, диссеминированные или внелегочные.
20. ТБ легких у взрослого или подростка старше 13 лет
21. ТБ внелегочный.
22. Другие не дифференцированные диссеминированные или внелегочные микобактериозы.
23. Пневмоцистная пневмония.
24. Пневмонии возвратные (две и более в течение 12 месяцев).
25. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.
26. Сальмонеллезные (не тифоидные) септицемии возвратные.
27. Токсоплазмоз мозга у пациента в возрасте старше одного месяца.
28. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ.

Основными СПИД-маркерными заболеваниями в нашей стране являются: ТБ, висцеральный кандидоз, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция [2, 5, 69, 96, 235].

Индикатором тяжести заболевания является уровень иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов), а вирусная нагрузка является индикатором активности процесса [92].

Чем ниже количество CD4-лимфоцитов, тем тяжелее протекает оппортунистическое и вторичное заболевание и тем большее количество коинфекций развивается в организме ВИЧ-инфицированного больного (рисунок 5).

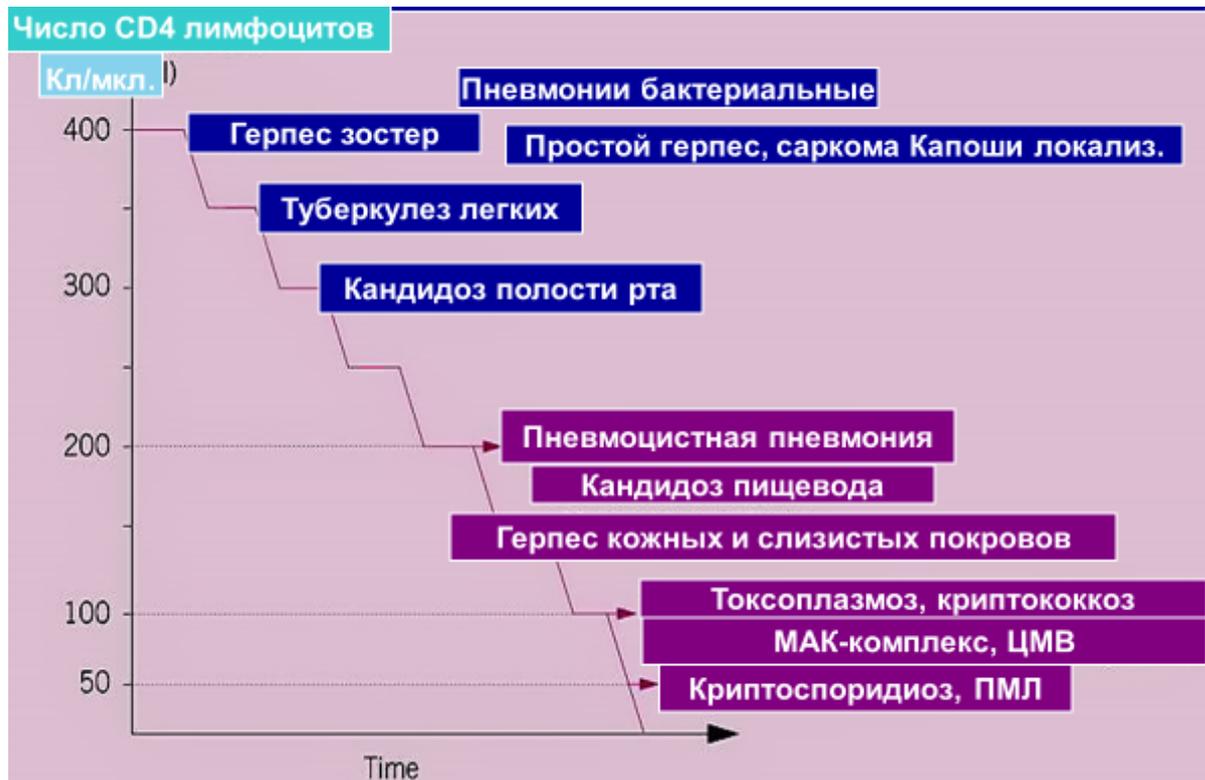


Рисунок 5. - Связь между оппортунистическими инфекциями и числом лимфоцитов CD4-лимфоцитов.

В редких случаях возможно тяжелое течение каких-либо оппортунистических инфекций на фоне умеренной иммуносупрессии [191]. В практическом здравоохранении чаще у ВИЧ-инфицированных наблюдают за количеством CD4-лимфоцитов. Иногда уровень вирусной нагрузки является более информативным, особенно «при развитии синдрома восстановления иммунной системы» [176, 191, 213]. В последнее время количество CD4-лимфоцитов и уровень вирусной нагрузки учитываются в интегральных критериях для определения тяжести состояния и выбора тактики лечения пациента с коинфекциями.

Существует связь между развитием оппортунистических и вторичных инфекций и количеством CD4-лимфоцитов. Если у больного количество CD4-лимфоцитов снижено в пределах 200-500 кл/мкл, то в его организме возможно развитие ТБ, бактериальных пневмоний, кандидоза полости рта, герпетических инфекций (таких как простой герпес, опоясывающий лишай, саркома Капоши (локализованная форма)). При дальнейшем снижении CD4-

лимфоцитов (в пределах 101-199 кл/мкл) возможно развитие пневмоцистной пневмонии, кандидозного эзофагита, диссеминированной герпетической инфекции, генерализованного ТБ. При более выраженном иммунодефиците (уровень CD4-лимфоцитов 50-100 кл/мкл) возможно развитие токсоплазмоза головного мозга, криптококкоза, генерализованной цитомегаловирусной инфекции. При критически низком уровне CD4-лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл) возможно развитие атипичного микобактериоза, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и криптоспоридиоза. Течение некоторых СПИД-индикаторных заболеваний напрямую зависит от уровня CD4-лимфоцитов. Чем ниже уровень CD4-лимфоцитов, тем более «агрессивно» протекает заболевание (в виде висцеральных или генерализованных форм).

ТБ. Клиника ТБ во многом зависит от степени иммуносупрессии [111, 117]. На ранних этапах заболевания (в стадии 2Б, 3, 4А) ТБ протекает преимущественно с поражением легких и внутригрудных лимфатических узлов [111]. На поздних стадиях (4Б, 4В, 5) ТБ протекает преимущественно в генерализованной форме с поражением многих органов и систем [71, 117].

В последнее время у 70% ВИЧ-инфицированных больных выявляется ТБ на стадии генерализации [70].

Генерализованные формы ТБ имеют высокий риск летального исхода. Поэтому в настоящее время разработана первичная химиопрофилактика ТБ при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл [108]. Обычно в качестве профилактических препаратов применяют изониазид или сочетание изониазида и пиперазиномидом.

Бактериальные пневмонии. Риск развития бактериальной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 55 раз выше [113], чем в общей популяции, причем доля их в структуре вторичных заболеваний в России достигает 89% [97]. К числу наиболее типичных бактериальных возбудителей относятся: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Значительно реже *Pseudomonas aeruginosa*.

Летальность при бактериальных пневмониях у ВИЧ-инфицированных больных может достигать 15–30% [23].

Кандидоз. Кандидоз встречается у 70–80% ВИЧ-инфицированных пациентов и является наиболее ранним СПИД-индикаторным заболеванием. На ранних стадиях заболевания характерен поверхностный кандидоз (кожи и ее придатков, слизистых полости рта). «Риск развития кандидоза нарастает по мере прогрессирования иммунодефицита» [189]. «Чрезвычайно редки случаи, когда больные проходят через все стадии ВИЧ-инфекции до смерти без единого эпизода орального кандидоза» [182].

Висцеральный (органов дыхания и желудочно-кишечного тракта) и генерализованный кандидоз встречаются при выраженном иммунодефиците (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) [204]. Системные микозы часто являются причинами летальных исходов [4, 141].

Герпетическая инфекция. Заболевания, вызванные 8 представителями семейства Herpesviridae.

Вирусы простого герпеса 1,2 на ранних стадиях ВИЧ-инфекции (количество CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл) поражают кожу и слизистые оболочки как правило без рецидивов. При прогрессировании иммунодефицита (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) возникают рецидивирующие кожно-слизистые поражения, которые имеют склонность к длительному заживлению. При уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл возможны висцеральные (поражения легких, центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта) и генерализованные формы.

Вирус герпеса 3 типа при выраженном иммунодефиците вызывает тяжелые поражения кожи и слизистых оболочек, чем ниже количество CD4-лимфоцитов, тем чаще наблюдаются рецидивы опоясывающего лишая. При выраженном иммунодефиците (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) возможны висцеральные формы (поражения органов дыхания - пневмонии; центральной нервной системы – энцефалит и другие; органов зрения – кератит, иридоциклит и другие; гепатиты).

Вирус Эпштейна–Барр на фоне выраженного иммунодефицита (количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл) может поражать центральную нервную систему (менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикулоневрит), легкие, желудочно-кишечный тракт, а также вызывать волосатую лейкоплакию языка и неходжкинские лимфомы.

Цитомегаловирус вызывает цитомегаловирусную инфекцию, которая занимает лидирующее место в структуре СПИД-индикаторных заболеваний [108]. «Заболевание чаще развивается при уровне CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл» [198], носит генерализованный характер с поражением центральной нервной системы (энцефалит, энцефаловентрикулит, полирадикулопатии и другие), легких, костного мозга, надпочечников, почек, печени, желудочно-кишечного тракта (эзофагит, колит), глаз. Летальность от цитомегаловирусной инфекции составляет 4,2% [141], поэтому в настоящее время разработана первичная химиопрофилактика цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл [108].

Вирус герпеса 6 типа может быть причиной развития энцефалита, энцефаломиелита, пневмонии, гепатита у ВИЧ-инфицированных больных с выраженным иммунодефицитом.

Вирус герпеса 7 типа мало изучен в отношении развития СПИД-индикаторных заболеваний.

Вирус герпеса 8 типа является причиной развития Саркомы Капоши, которая является наиболее частым онкологическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных больных эндотелиальной природы. Развитие Саркомы Капоши ассоциировано с выраженным иммунодефицитом. Чаще диагностируются кожные формы заболевания, однако, в 10% случаев встречаются поражения внутренних органов.

Пневмоцистная пневмония. Пневмоцистная пневмония маркер выраженного иммунодефицита, развивается при количестве CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл [38]. Характеризуется специфической клинической картиной

- поражением легких с явлениями дыхательной недостаточности. Часто является причиной летальных исходов 24,3% [2, 4, 96, 141]. Поэтому в настоящее время разработана первичная химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм-сульфаметаксазолом (ТМП-СМК) «при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл» [108].

Токсоплазмоз головного мозга. «Клинические формы токсоплазмоза у больных с ВИЧ-инфекцией развиваются при количестве CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, реже от 100 до 200 кл/мкл» [64]. Церебральный токсоплазмоз является основной формой заболевания – самая частая причина развития объемных образований головного мозга (единичные или множественные абсцессы головного мозга с перифокальным отеком) [138, 163, 204]. Центральная нервная система наиболее чувствительна к реактивации токсоплазменных цист [215]. Редко, но возможно развитие генерализованного токсоплазмоза с поражением легких, глаз, лимфатических узлов, печени и других органов. Летальность от токсоплазмоза составляет 22,9% [3]. В Западной Европе треть ВИЧ-инфицированных больных погибает от церебрального токсоплазмоза [218]. Поэтому в настоящее время разработана первичная химиопрофилактика токсоплазмоза головного мозга триметоприм-сульфаметаксазолом (ТМП-СМК) при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл [108].

Криптококкоз. Криптококкоз является маркером выраженной иммуносупрессии, чаще развивается при количестве CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл [170]. Заболевание протекает в виде менингита, менингоэнцефалита. У 50% больных криптококковым менингитом диагностируется криптококковая пневмония. Возможно также развитие криптококкового сепсиса с поражением различных органов и систем. Летальность от криптококкового менингита составляет 2,7% - 3,6% [3, 95, 96] на фоне терапии, при отсутствии специфического лечения летальность составляет 100%.

МАС-инфекция. МАС-инфекция - инфекционное заболевание, вызываемое нетуберкулезными микобактериями (*Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*), является маркером выраженного иммунодефицита, развивается при количестве CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Клинические признаки заболевания подобны ТБ генерализованной форме (лихорадка, снижение веса, профузные поты, боли в животе, гепатомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов) [118]. В настоящее время разработана первичная химиопрофилактика атипичного микобактериоза в виде применения кларитромицина «при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл» [108].

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия обычно развивается при снижении количества CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, но в 7-25% случаев – при количестве CD4-лимфоцитов от 100 до 200 кл/мкл [108]. Заболевание характеризуется поражением белого вещества головного мозга [241], имеет стертое постепенное начало, когнитивные нарушения и очаговые симптомы. В структуре летальных исходов занимает 2,7% - 5,4% [3, 141].

Криптоспориديаз. Маркер поздних стадий ВИЧ-инфекции, развивается при количестве CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, обычно протекает в гастроинтестинальной форме с нарушением всасывательной функции кишечника, имеет длительное, часто инкурабельное течение.

Многие оппортунистические инфекции взаимнообразно активируют друг друга, что приводит к прогрессированию и распространению заболевания.

По данным Леви Д.Э. (2010) к неблагоприятным факторам, влияющим на характер течения и исхода ВИЧ-инфекции можно отнести: быстрое падение CD4-лимфоцитов и CD8-лимфоцитов; рост вирусной нагрузки; наличие коморбидных состояний; употребление наркотиков, психоактивных веществ, алкоголя и некоторые другие [92].

В настоящее время развитие тяжелых форм ВИЧ-инфекции ассоциировано с рядом причин. Во-первых, развитие тяжелых форм связано с поздним выявлением ВИЧ-инфекции, которое связано с низким уровнем

информированности населения, недостаточным использованием быстрых (кровяных и слюнных) тестов и ряда других причин. Во-вторых: развитие тяжелых форм связано с не приверженностью к диспансеризации (большое количество среди наблюдаемых пациентов активных потребителей психоактивных препаратов, наркотиков и алкоголя, сложности курации больных из-за юридических ограничений из-за отсутствия регистрации или гражданства и другие) и АРВТ (низкая приверженность к терапии, использование устаревших схем с большим количеством таблеток, перебои с поставкой лекарственных препаратов, необоснованная смена схем терапии, формирование фармакорезистентности ВИЧ и другие).

Таким образом в «настоящее время особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции является большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания» [15, 42, 80, 81, 96, 140].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы

Диссертационная 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 и в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В основе работы лежат сведения, полученные в ходе совместной работы с организациями партнерами: официальные отчеты, медицинские карты, истории болезни, посмертные эпикризы, патологоанатомические заключения, письма из судебно-медицинской экспертизы и другие.

Организации партнеры:

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.

Общая характеристика обследованных больных

Эпидемиологическая часть работы включала проведение эпидемиологического анализа многолетней заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции и коинфекции в СЗФО в период 1987-2018 гг. (таблица 8), определение эпидемиологии коморбидных социально-значимых заболеваний и выявление факторов распространения коморбидных состояний.

Клиническая часть работы включала проведение 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. Больные были разделены на группы (таблица 8). Наблюдение и последующий анализ, каждой группы больных, позволяли решать поставленные задачи (наблюдение, за группой умерших ВИЧ-инфицированных больных, позволило провести параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных больных; наблюдение, за группой умерших ВИЧ-инфицированных больных в стационаре, позволило выявить основные причины смерти, а также факторы, влияющие на исход заболевания; наблюдение, за группой коинфицированных больных (ВИЧ-ТБ), позволило выявить факторы влияющие на формирование и течение коинфекции; наблюдение, за группой ВИЧ-инфицированных больных, имеющих клинические и лабораторные признаки поражения головного мозга, позволило выявить новые факты поражения головного мозга у больных с коморбидными состояниями, способствующие развитию и прогрессированию данной инфекционной патологии).

Таблица 8. - Общая характеристика обследуемых больных по группам и направлениям исследования.

Группы больных	Количество больных, включенных в исследование	Годы охвата, место проведения
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).		
Эпидемиологический анализ заболеваемости по ВИЧ-инфекции, ХВГ, ТБ	136362	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	8984	2009-2018
Общая характеристика клинических исследований		
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».
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», Великий Новгород (n=43).
Группа ВИЧ-инфицированных больных с поражением головного мозга	410	2016-2018, радиологическая служба многопрофильной клиники «Скандинавия», Санкт-Петербург.

Всем больным проведены комплексные клинические, лабораторные, инструментальные (инвазивные и не инвазивные) методы исследования, в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 758н [136].

Стадии заболевания устанавливались согласно Российской классификации (Покровский В.И., 2006) [135].

Все данные о пациентах, в том числе результаты обследования и патологоанатомические заключения, в ходе работы были занесены в таблицы Microsoft Excel для последующей статистической обработки и проведения сравнительного анализа.

Для анализа эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ) на территории СЗФО объектом исследования являлись 11 территории административных субъектов СЗФО. Для анализа использовались официальные отчеты по существующим формам (см. раздел 2.2.1 стр. 58).

2.2. Методы

В работе использованы эпидемиологические, клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические и статистические методы исследования (таблица 9).

Таблица 9. – Структура применяемых методов исследования (n=1677).

Методы	Количество больных	Количество, проведенных 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 среду Левенштейна-Иенсена)	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

2.2.1. Эпидемиологические методы исследования.

В работе проведен эпидемиологический анализ многолетней заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-ТБ) в СЗФО. Для этого были изучены данные специальных отчетов.

Форма №4 - «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ». В представленной форме содержится информация о количестве положительных результатов (распределенных по кодам обследования), полученных при проведении скрининговых исследований на ВИЧ-инфекцию.

Форма №61 - «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека». В данной форме представлено число пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции; представлены половозрастные характеристики; указано движение ВИЧ-инфицированных пациентов; представлены вторичные заболевания, количество летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных, в том числе в стадии СПИДа; представлены результаты обследования пациентов в отчетном году, а также результаты лечения пациентов состоящих на диспансерном учете; указана динамика наблюдения за пациентами с проявлениями ТБ, за беременными, роженицами и родильницами.

Форма №8 - «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». В данной форме представлено общее число больных с впервые выявленным ТБ

с указанием их половозрастных и других социальных характеристик. В данной форме нет выделения группы коинфицированных больных.

Форма №33 - «Сведения о больных туберкулезом». В данной форме представлены общие данные о количестве больных активным ТБ, указано сколько из них обследовано на ВИЧ-инфекцию и сколько выявлено положительных результатов, указано общее количество коинфицированных больных. Также в данной форме указаны методы выявления больных, число умерших и результаты лечения, но последние данные обобщённые, без выделения группы коинфицированных больных.

В работе были использованы такие эпидемиологические показатели, как заболеваемость, распространенность (пораженность), летальность.

Заболеваемость – популяционный показатель – показатель числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции или коинфекции за отчетный период, представляется в пересчете на 100 000 населения. Данный показатель характеризует интенсивность эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции и коинфекции.

Пораженность – популяционный показатель – «показатель отношения числа живых ВИЧ-позитивных лиц к численности населения, представляется на пересчете на 100 000 населения» [121]. Пораженность позволяет рассчитать число потенциальных источников, а также косвенно указывает на длительность выживаемости инфицированных ВИЧ.

Летальность – статистический показатель - показатель числа умерших от определенного заболевания к числу лиц, живущих с данным заболеванием за определенный период времени, выражается в процентах. Уровень летальности свидетельствует: о тяжести инфекционного процесса и о качестве проведения лечебных мероприятий в отношении данного заболевания.

Определение стадии эпидемического процесса проведено согласно принципам Всемирной организации здравоохранения. «Начальная стадия - распространенность ВИЧ-инфекции не превышает 5% в отдельных группах населения. Концентрированная стадия - распространенность ВИЧ-инфекции

выше 5%, как минимум, в одной из определенных групп населения. Генерализованная стадия - распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин более 1%» [100].

В работе представлен анализ оказания медицинской помощи ЛЖВ, с указанием основных причин неблагоприятных исходов. Дополнительно проведены параллели адекватности диагностики, диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных больных.

Эпидемиологический анализ данных по «тройной» коинфекции (ВИЧ, ТБ, ВГС) проводился только по данным медицинских карт больных, находящихся на стационарном лечении в указанных лечебных учреждениях. Так как статистического учета «тройной» коинфекции в нашей стране в настоящее время нет.

2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования.

Антропометрические исследования включали: измерение роста и массы тела. Данные показатели необходимы для определения адекватных доз фармакологических препаратов и выявления признаков липодистрофии [128]. Всем больным проводилось измерение температуры, частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений и других показателей для оценки тяжести состояния и качества функционирования различных органов и систем.

Постановка диагноза ВИЧ-инфекция осуществлялась при жизни больного. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определялось наличие антител к ВИЧ [128], дополнительно определялось наличие антител к отдельным белкам ВИЧ - методом иммуного блоттинга [55, 128, 136].

Принцип иммуноферментного анализа заключается в определении антител к ВИЧ. Результат исследования интерпритировался по допустимой оптической плотности. Данный вид иммуноферментного анализа дает лишь качественную характеристику полученного ответа (результат либо положительный, либо отрицательный). При получении положительного

результата, все образцы крови, дополнительно исследовались подтверждающим методом - иммунного блоттинга.

Иммунный блоттинг – это выявление антител к определенным структурным белкам вируса, иммобилизованным на нитроцеллюлозную мембрану. Метод основан на использовании электрофореза и выявлении специфических антител. В результате данного подтверждающего исследования появляются дополнительные данные, позволяющие судить о генотипе возбудителя и о его распространении в мире

Основным критерием тяжести инфекционного процесса является определение количества CD4-лимфоцитов. В работе определение уровня CD4-лимфоцитов проводилось с использованием моноклональных антител [128]. Количество CD4-лимфоцитов позволяет судить о степени иммунодефицита больного; о вероятности развития оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний; о необходимости проведения химиопрофилактики оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний; о необходимости начала АРВТ, а оценка динамики уровня CD4-лимфоцитов в процессе лечения служит критерием её эффективности.

Основным критерием оценки активности инфекционного процесса является определение вирусной нагрузки (ВН), то есть определение количества РНК-копий ВИЧ. В качестве материала для исследования использовалась плазма крови пациентов. Анализ выполнялся с помощью тест-системы «COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1». Определение количества РНК-копий ВИЧ позволяет судить о степени прогрессирования ВИЧ-инфекции; о необходимости начала АРВТ; а оценка динамики уровня РНК-копий ВИЧ в процессе лечения служит критерием её эффективности.

В исследование также применялись общелабораторные анализы, биохимические, серологические, бактериологические и молекулярно-генетические анализы. В качестве материала для исследования часто использовалась кровь больного, а также спинномозговая жидкость, мокрота, моча и другие.

Исследование биохимических показателей крови проводилось с использованием анализатора Cobas integra 400 и включало общетерапевтическое определение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), гамма-глутамил-транспептидазы, щелочной фосфатазы, уровня общего билирубина и его фракций, протеинограммы и некоторых других показателей [108].

На фоне проводимой терапии, как при использовании противотуберкулезной терапии, так и в сочетании с АРВТ, отслеживалось развитие гепатотоксических реакций. Для этого оценивался уровень АЛТ, АСТ и общего билирубина. Оценка данных показателей осуществлялась при поступлении в стационар, на старте терапии, а далее повторялась в динамике. Количество повторных исследований, данных показателей, у каждого больного была индивидуальна. «Степень гепатотоксических реакций устанавливалась в соответствии со шкалой нежелательных клинических явлений» [161].

Для определения маркеров вирусных гепатитов применялся иммуноферментный анализ. В сыворотке крови больного определялись: HBsAg, HBeAg, 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.

В работе всем коинфицированным больным проведены комплексные исследования для обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ). Для этого применялись различные методы: бактериоскопический (окраска по Цилю-Нильсену); культуральный (посев на твердые (Левенштейна-Йенсена) и жидкие питательные среды (ВАСТЕС) [161]) и молекулярно-генетический (GeneXpert MTB/RIF [161]). Материалом для исследования служили различные биологические субстраты: мокрота, плевральная жидкость, пунктаты лимфатических узлов, кровь, моча, кал, ликвор, красный костный мозг и другие.

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 – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для качественного и количественного определения генетического материала (ДНК 8 типов герпес вирусов (простого герпеса 1 и 2 типов, ветряной оспы, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, герпеса человека 6, 7 и 8 типов); ДНК *T.gondii*; ДНК *Cr.neoformans*; ДНК JC-вируса, ДНК *Pneumocystis jirovecii*, ДНК *Candida albicans*) возбудителей оппортунистических инфекций в различных биологических материалах [108, 136].

В работе также всем больным проведены общеклинические исследования крови (подсчет и анализ абсолютного и относительного количества клеток с развернутой лейкоцитарной формулой), а больным с поражением головного мозга проведено цитологическое исследование ликвора (подсчет и анализ клеточного состава, количества белка, сахара, хлоридов).

2.2.3. Инструментальные методы исследования.

Инструментальные методы диагностики использовались в качестве дополнительных, для диагностики оппортунистических и вторичных заболеваний [128]. Обследование пациентов проводилось согласно Российским стандартам [136].

Рентгенологические методы исследования включали проведение и последующую интерпретацию обзорных рентгенограмм грудной клетки в прямой проекции и/или компьютерных томограмм грудной клетки. Данные исследования выполнялись при поступлении больного в стационар, при необходимости выполнялись в динамике наблюдения с интервалом 7-10 дней, также данные исследования выполнялись при амбулаторном наблюдении ВИЧ-инфицированных больных, с различной частотой для каждой группы [78, 128].

Для постановки диагноза ТБ использовались основные рентгенологические маркеры: очаги (тень в легком менее 1 см); инфильтрат (тень белее 1 см); полость (кольцевидное образование); диссеминация (множественные очаговые тени); плеврит; синдром «расширенного средостения» (признак наличия расширенных внутригрудных лимфатических узлов). Также оценивались внутригрудные лимфатические узлы и наличие фиброза легочной ткани.

В исследовании 410 пациентам, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, так как данные пациенты имели клинические признаки и лабораторные подтверждения поражения головного мозга. Данное радиологическое исследование выполнялось на томографе Philips Achieva с магнитной индукцией 3Тл, с использованием 8-канальной радиочастотной головной катушки [42]. Для детального анализа полученных радиологических данных наблюдались различные изображения: изображение T2 ВИ и FLAIR ИП (для оценки структурных изменений и степени дилатации желудочковой системы); изображение T1-ВИ (для определения анатомических структур); изображение DWI (для оценки диффузионных характеристик вещества головного мозга); 3DT1-ВИ (для исключения инфекционных процессов).

Данный вид исследования выполнялся на базе многопрофильной клиники «Скандинавия». Проведение исследования и помощь в интерпретации результатов проводилось при активном участии профессора Т.Н. Трофимовой.

Ультразвуковые исследования различных органов и систем (брюшной полости, лимфатических узлов, плевральной полости, малого таза и других) проводились на аппаратах ультразвуковой диагностики, имеющихся на балансе учреждений партнеров. Ультразвуковые исследования наиболее часто применялись у пациентов с коинфекцией (ВИЧ-ТБ). Данный вид исследования прост в использовании и высоко специфичен. Так, например, при ТБ лимфатических узлов патогмоничным признаком являлось наличие

конгломератов и гипоэхогенность структуры лимфатических узлов, при ТБ селезенке – определялись множественные абсцессы в селезенке (множественные, чаще мелкие не более 1 см в диаметре гипоэхогенные очаги в структуре органа).

Другие инструментальные методы исследования (бронхоскопия, фиброгастродуоденоскопия, электроэнцефалография, эхокардиография и другие) применялись при наличии показаний.

2.2.4. Морфологические методы исследования

Для определения наличия и степени выраженности специфических морфологических изменений во внутренних органах проведен анализ аутопсийных исследований 74 умерших больных с диагнозом ВИЧ-инфекция.

«Патоморфологическое исследование включало: вскрытие умерших больных, описание макроскопических изменений внутренних органов; гистологическое исследования патологического материала» [149]. Гистологическое исследование проводилось с использованием светового микроскопа «CarlZeiss».

Анализ аутопсийных находок сопоставлялся с данными клинико-лабораторных и инструментальных обследования, проведенных при жизни больного.

2.2.5. Статистические исследования

Для статистической обработки материала в ходе исследования были использованы методы описательной статистики. Для этого были сформированы таблицы, в которые вносились исходные данные. При формировании вариационного ряда высчитывалось наименьшее и наибольшее значение, определялись средние величины, а также ошибка. Для графического представления полученных при обработке данных использовались программные продукты Microsoft.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ

3.1. Общие закономерности заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции

Эпидемия ВИЧ-инфекции в стране и в СЗФО началась в 1987 г., когда в Ленинграде был выявлен первый ВИЧ-инфицированный больной. За тридцать один год развития эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО (с 1987 г. по 2018 г.) зарегистрировано 136359 случаев, что составляет 10,3% от общего числа выявленных в Российской Федерации.

Всемирная организация здравоохранения 15 ноября 2019 г. объявила, что в мире наблюдается снижение количества новых случаев на 37% (по сравнению с 2000 г.) и снижение количества смертей, связанных с ВИЧ на 45% [208].

Если проанализировать Российские показатели по ВИЧ-инфекции аналогичным способом, то по сравнению с 2000 г. в 2018 г. число новых случаев выросло в целом по стране на 75,5% (по данным Роспотребнадзора в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 103995 случаев ВИЧ-инфекции) [125]. При этом следует отметить, что с 2016 г. в Российской Федерации наблюдаются разные подходы к регистрации ВИЧ-инфекции - Минздрав регистрирует только тех ВИЧ-инфицированных, которые встали на диспансерный учет, а Роспотребнадзор регистрирует все выявленные случаи ВИЧ-инфекции.

Если не менять методику регистрации и учитывать всех выявленных больных, то мы видим, что в 2018 г. в сравнении с 2000 г. в Российской Федерации наблюдается рост числа новых случаев на 75,5%, а на территории СЗФО рост менее значительный на 25,3% (рисунок 6). Следует учитывать, что Российская Федерация вступила в эпидемию ВИЧ-инфекции несколько позже других стран и правильно было бы сопоставить другие года, а именно 2001 г., когда в Российской Федерации наблюдался пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

По сравнению с 2001 годом в 2018 г. в Российской Федерации наблюдался рост числа новых случаев на 17,2%, а на территории СЗФО наблюдалось снижение числа новых случаев на 47,4%, что даже выше показателей Всемирной организации здравоохранения (рисунок 6). Данные расхождения указывают на то, что внутри страны эпидемия ВИЧ-инфекции развивается по-разному. На течение эпидемического процесса оказывают влияние социально-экономические, поведенческие, миграционные и другие факторы. Каждый из которых оказывает свое влияние.

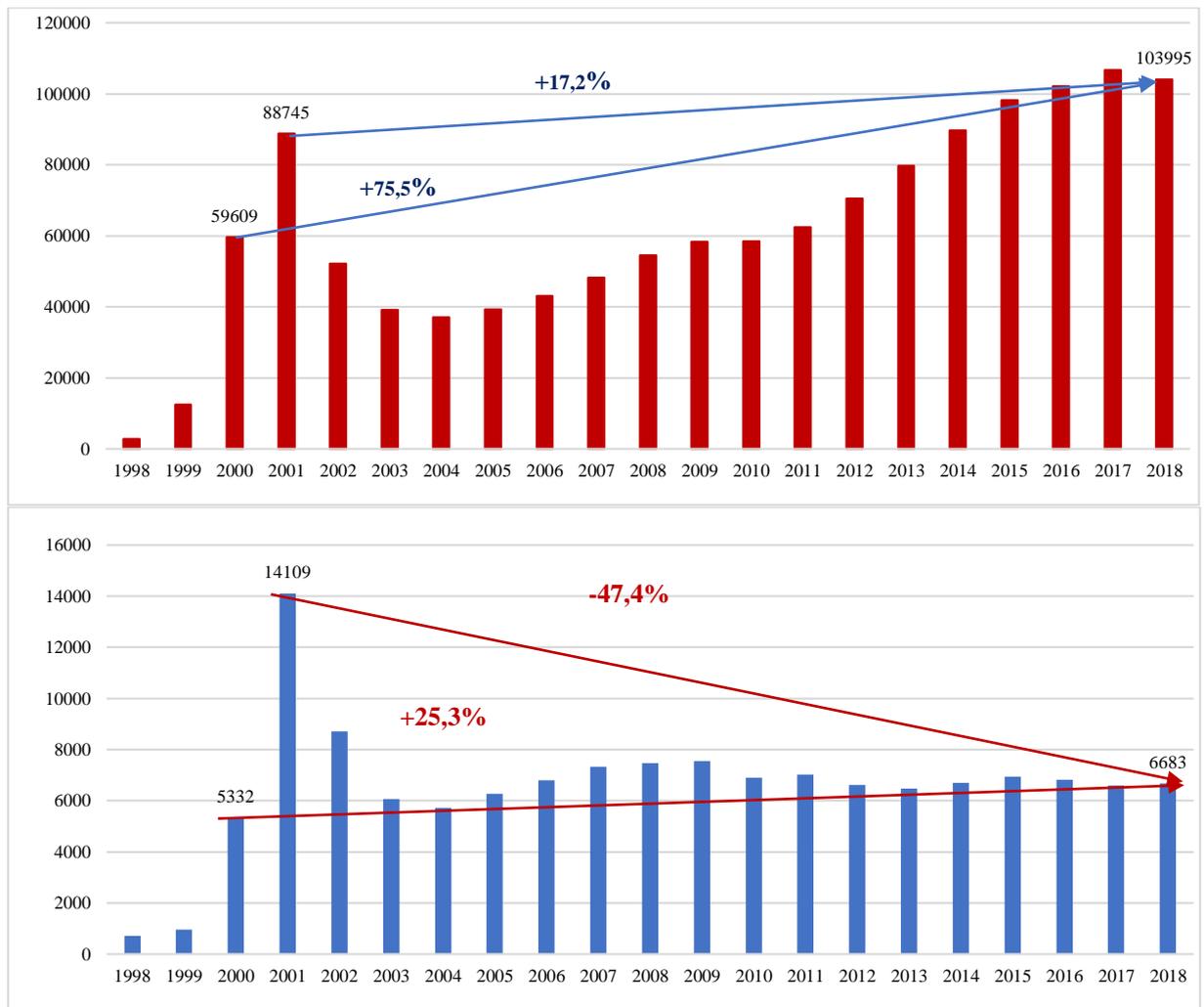


Рисунок 6. Число выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (верхний график) и в СЗФО (нижний график) (абс.ч.).

С начала развития эпидемии до 2012 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СЗФО превышала общероссийские показатели (рисунок 7), в некоторые годы практически в 2 раза. Это побудило медицинское сообщество СЗФО

максимально активно внедрить целый ряд организационных мероприятий (информационная работа с населением; работа с группами риска; внедрение комплекса профилактических программ по снижению перинатального инфицирования; внедрение уголовно-наказуемой ответственности за незаконное приобретение, хранение, перевозку наркотических веществ; борьба с контрабандой наркотических средств и другие). Постепенно внедренные противоэпидемические программы оказали положительное влияние на эпидемический процесс по ВИЧ-инфекции. В данный момент (в 2018 г.) заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СЗФО составляет 40,8. Данный показатель практически в 2 раза меньше в сравнении с заболеваемостью в стране в целом (рисунок 7).

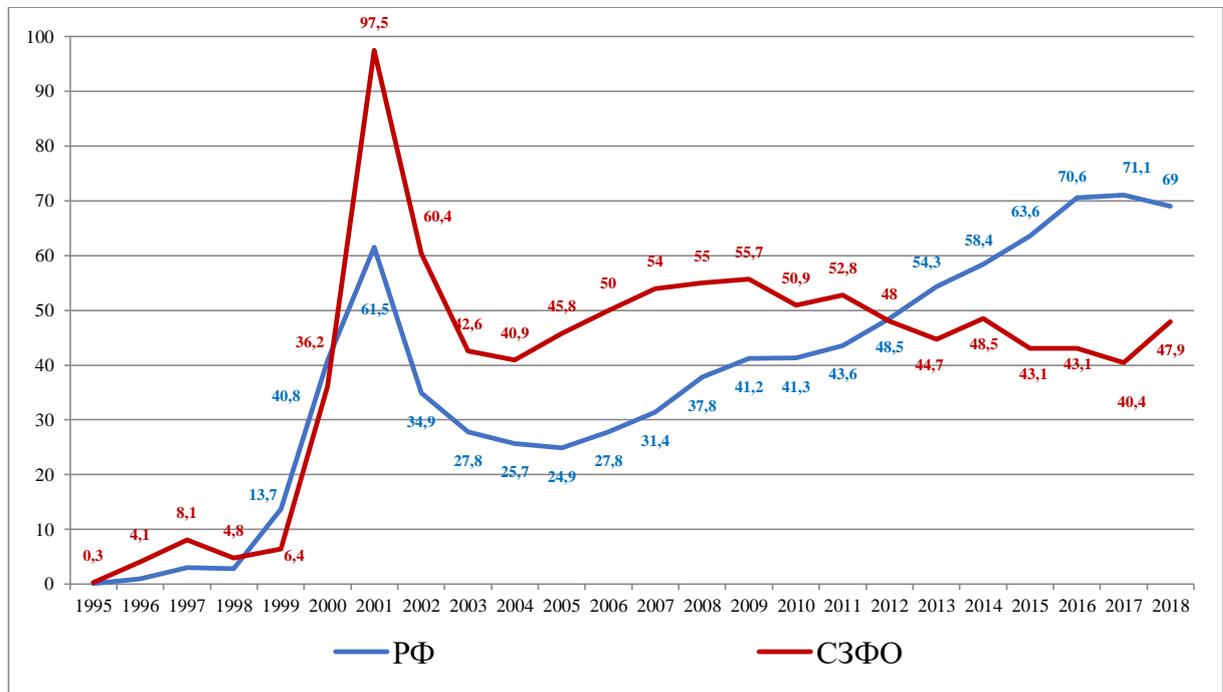


Рисунок 7. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией (на 100000 насел.).

В период с 2001 г. по 2007 г. СЗФО, по заболеваемости ВИЧ-инфекцией, «занимал второе место после Уральского ФО» [91], в 2007 г. уступил второе место Сибирскому ФО, а в 2010 г. Приволжскому ФО. В настоящее время Северо-Западный ФО находится на 6 месте, после: Сибирского, Уральского, Приволжского, Центрального и Южного ФО. (рисунок 8).

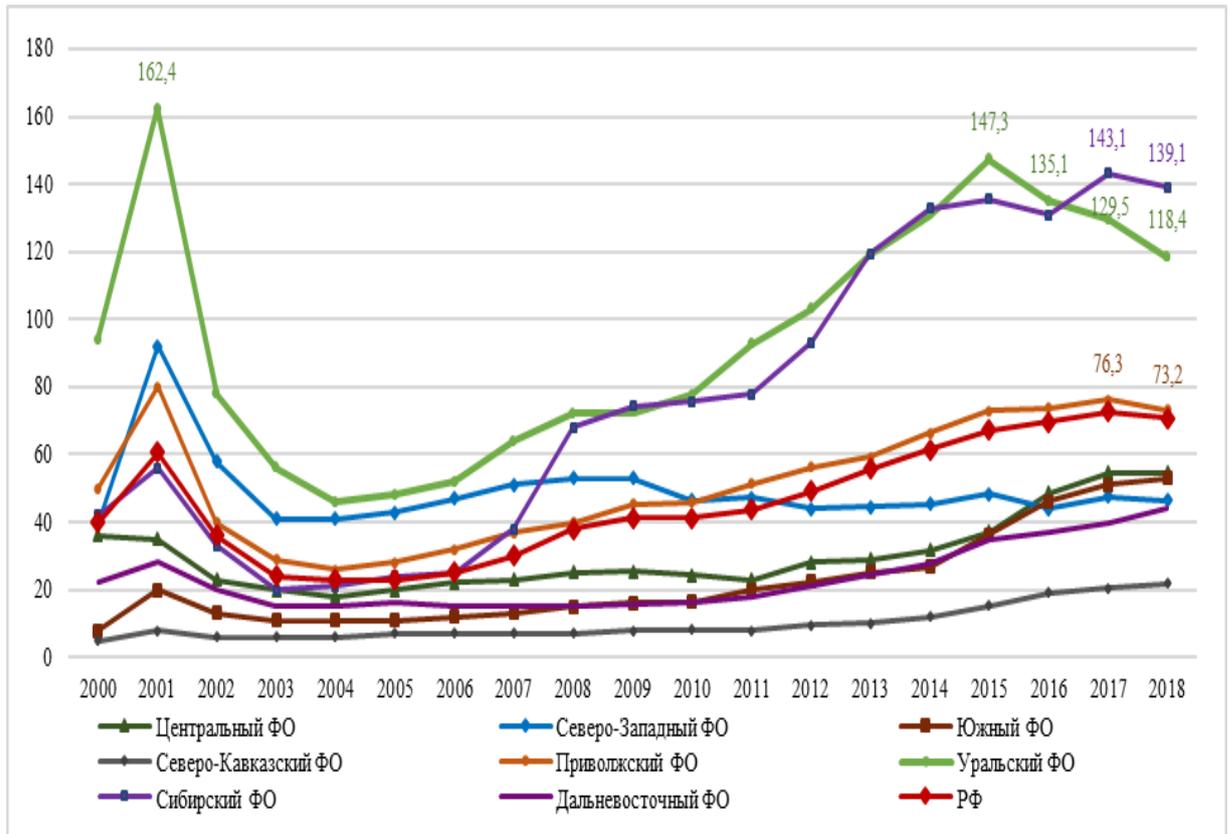


Рисунок 8. – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией (на 100000 насел.).

В 2017-2018 гг. в Сибирском ФО отмечалось снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией (рисунок 8). Снижение это не значительное, но оно фиксируется. Данное снижение можно объяснить тем, что в данном регионе стали формировать сведения только о пациентах, вставших на диспансерный учет, а это неизбежно, в течении короткого периода времени, приведёт к увеличению смертности.

Несмотря на кажущуюся стабилизацию эпидемии в СЗФО продолжает увеличиваться число ВИЧ-инфицированных больных (рисунок 9).

Рост числа ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО фиксируется в последние 10 лет. С 2008 г. по 2018 г. отмечается увеличение числа выявленных на 95,4% (68303 человека) (рисунок 9).

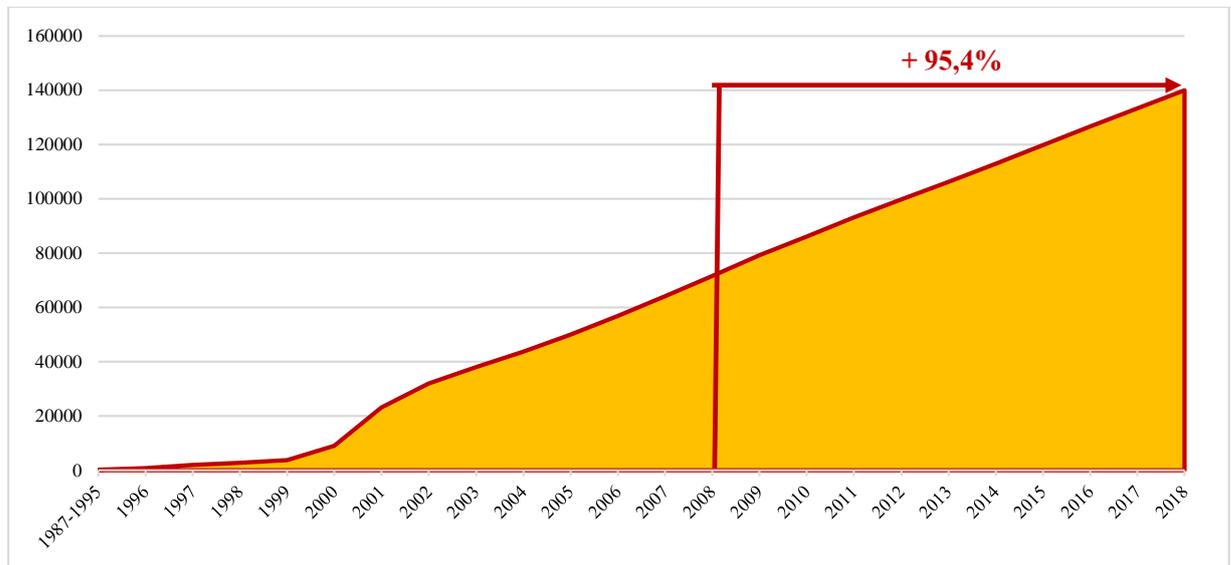


Рисунок 9. – Количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции у граждан СЗФО (абс.ч.).

«Создавшаяся эпидемиологическая ситуация является критической и может привести к значительным людским и экономическим потерям» [45]. Именно поэтому в последнее время ВИЧ-инфекцию необходимо рассматривать как важнейшую медицинскую и социальную проблему [79].

В настоящее время эпидемия концентрируется в группе 30-39 лет, как среди мужчин, так и среди женщин (рисунок 10). Причем в 2018 г. наблюдались более высокие показатели заболеваемости у женщин в возрасте 30–34 г., а у мужчин в возрасте 35–39 лет.

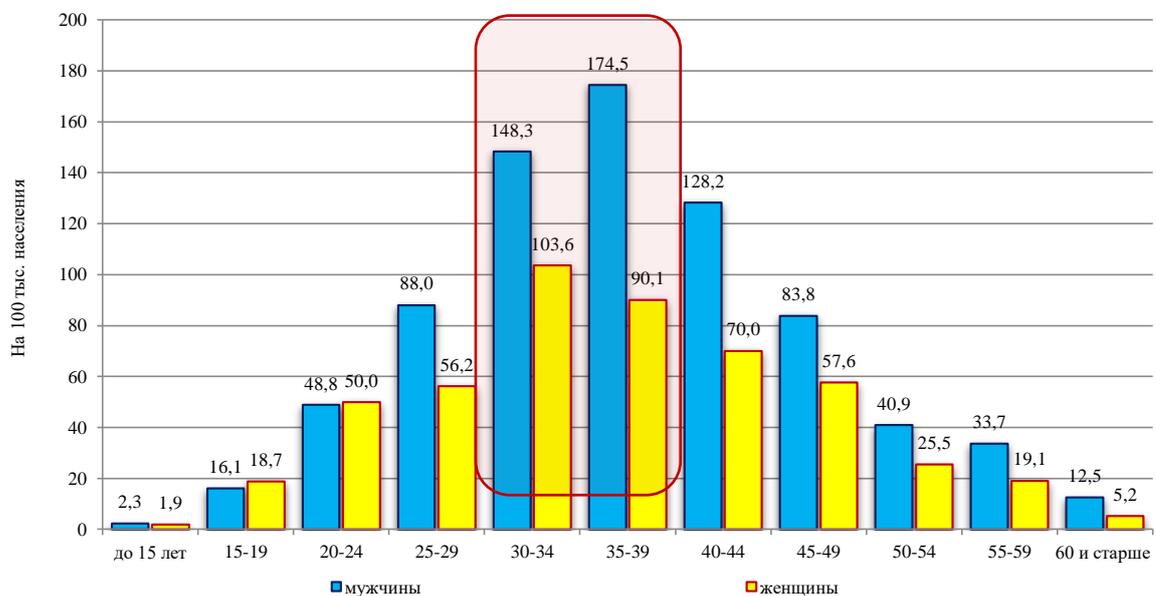


Рисунок 10. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией по половозрастным группам в СЗФО в 2018 г. (на 100000 насел.).

В начале эпидемии доминировал возраст 25-29 лет. В 2010 г. произошел переворот в возрастной структуре больных (рисунок 11).

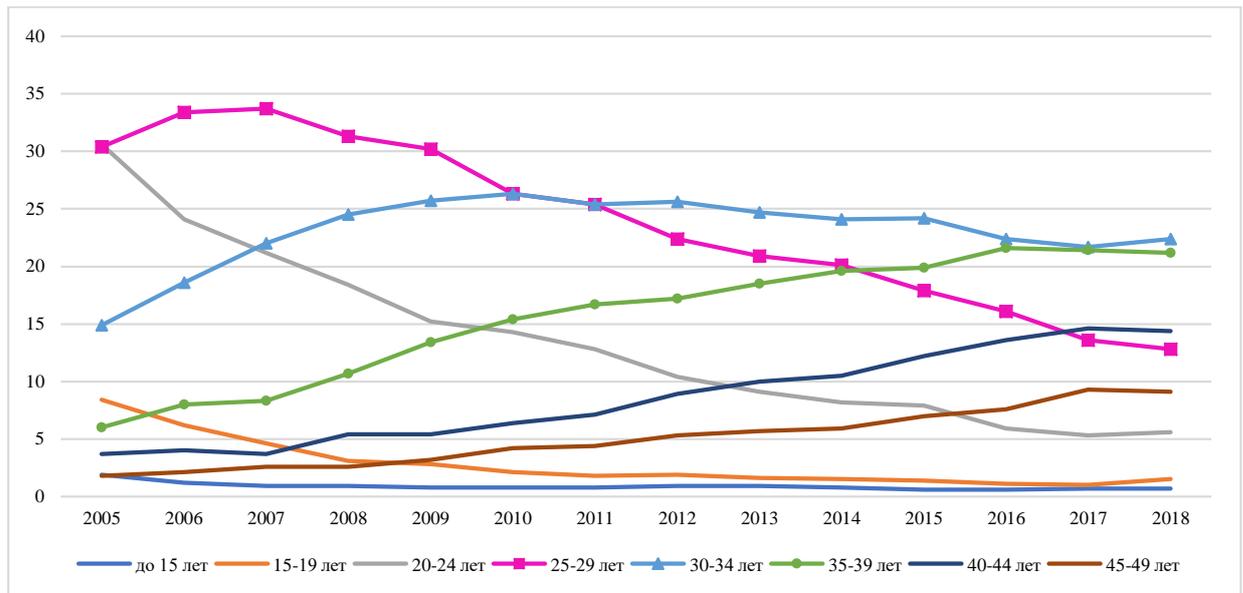


Рисунок 11. Распределение ВИЧ-инфицированных больных по возрасту в СЗФО (%).

С 2010 г. в лидеры вышел возраст 30-34 года, причем постоянно растет доля старших возрастных групп пациентов. Среди специалистов существует мнение, что на статистические данные оказывает влияние регистрация больных, которые заразились ВИЧ много лет назад. В качестве доказательства данного предположения свидетельствует тот факт то, что в целом по округу большинство больных выявляются на поздних стадиях заболевания.

Учитывая изменения в возрастной структуре впервые выявленных больных в округе, необходимо переориентировать программы профилактики ВИЧ-инфекции на более старший возраст, при этом не прекращая проведение профилактических мероприятий в группе до 30 лет, так как в этой возрастной группе продолжается активное заражение ВИЧ-инфекцией.

В процессе развития эпидемии доля женщин, вовлеченных в эпидемический процесс, увеличивается. На пике эпидемии в 2001 г. доля женщин, среди ВИЧ-инфицированных больных, составила 29,7%, а в 2018 г. - 40,3%. Данные цифры свидетельствуют об увеличении доли женщин, вовлеченных в эпидемический процесс, на 35,7% (рисунок 12).

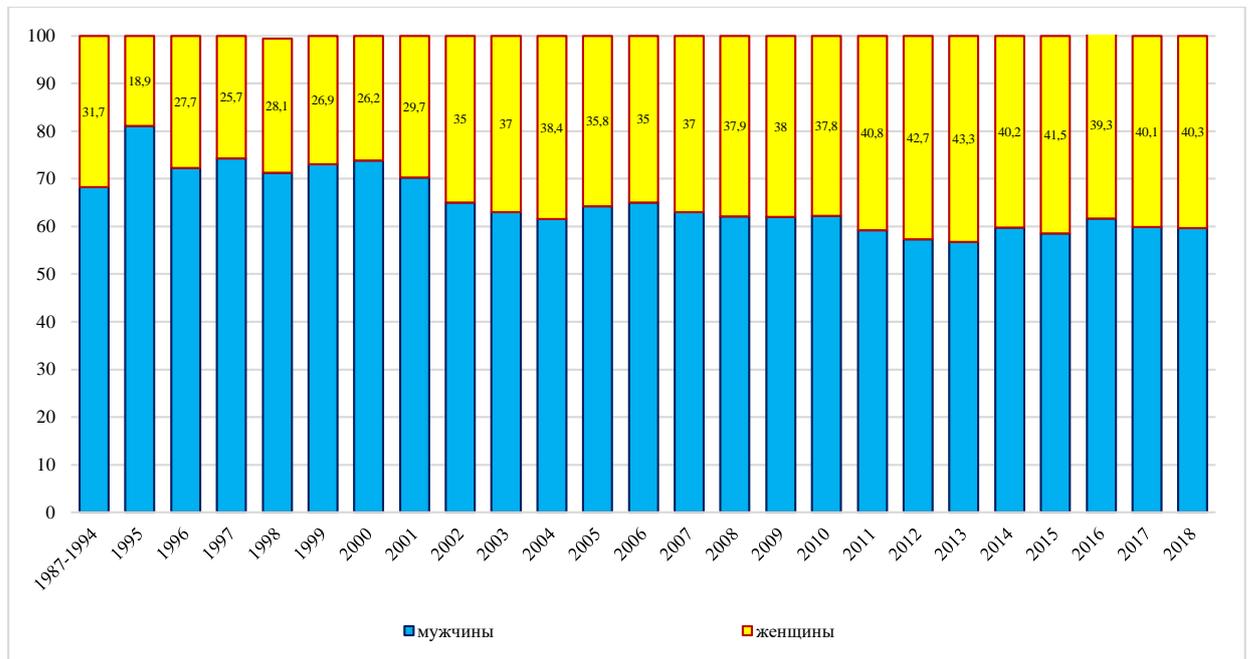


Рисунок 12. - Распределение ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО по полу (%) и годам выявления.

В СЗФО по мере развития эпидемии происходят изменения в путях передачи. В начале эпидемии доминировал парентеральный путь передачи, с 2012 г. на первое место вышел половой путь инфицирования (рисунок 13).

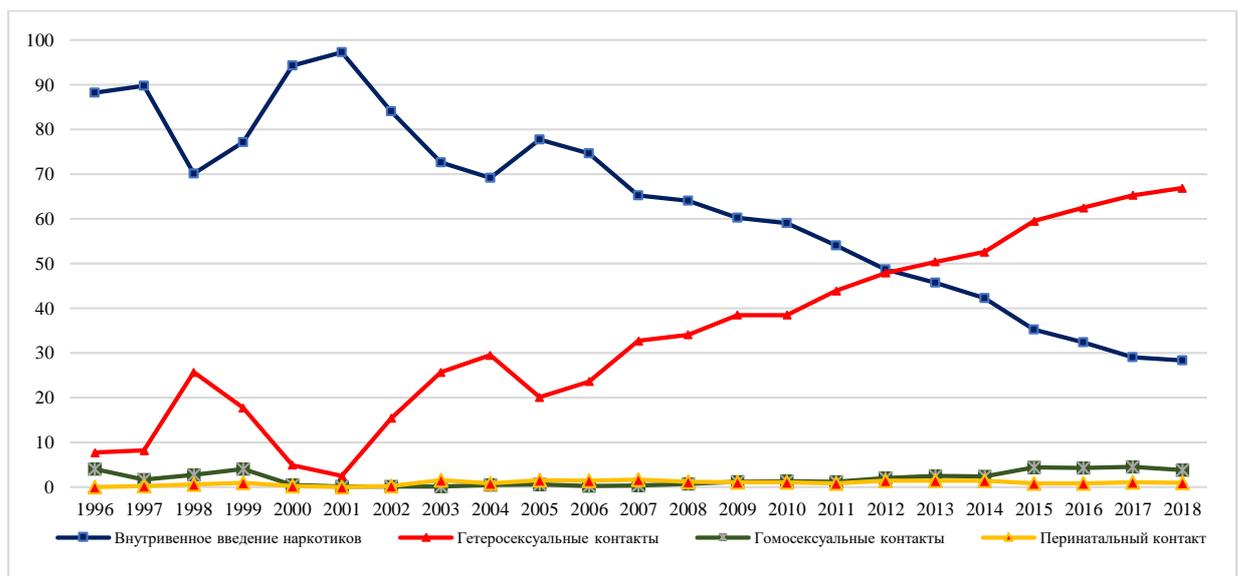


Рисунок 13. Распределение ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО по путям заражения (%).

В 2018 г. заражение ВИЧ при половых контактах составило 66,9%, при парентеральных контактах (потреблении инъекционных наркотиков) – 28,3%. Изменения в путях передачи характерны в целом для всех территорий округа.

В 2018 г. на всех территориях СЗФО доминировал половой путь передачи инфекции (рисунок 14).

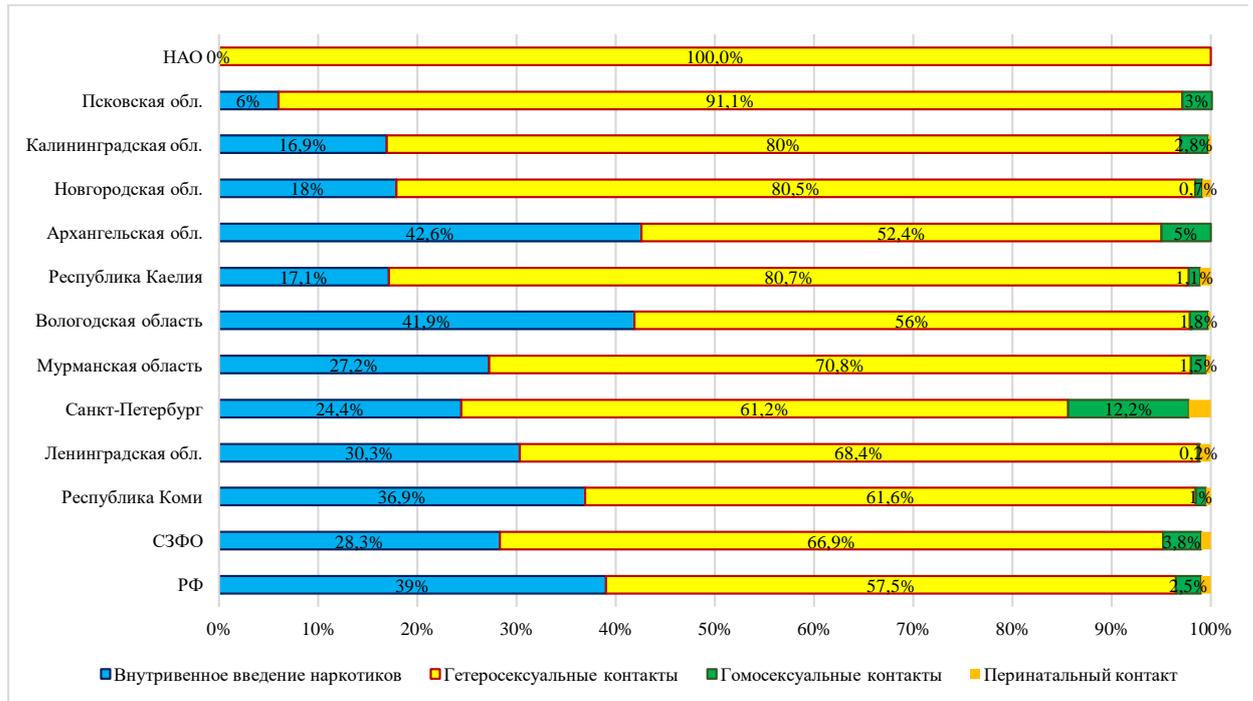


Рисунок 14.- Распределение ВИЧ-инфицированных больных по факторам риска заражения в СЗФО в 2018 г. (%).

Наряду с половым путем передачи, по-прежнему большая часть пациентов заражаются парентеральным путем. Многими исследователями «отмечена первостепенная роль ПИН, как в заражении, так и в передаче вируса в общую популяцию здоровых людей» [20, 67, 115, 178].

Особенного внимания заслуживает вертикальный путь инфицирования. С развитием эпидемии в СЗФО неуклонно снижается количество детей, с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей (рисунок 15).

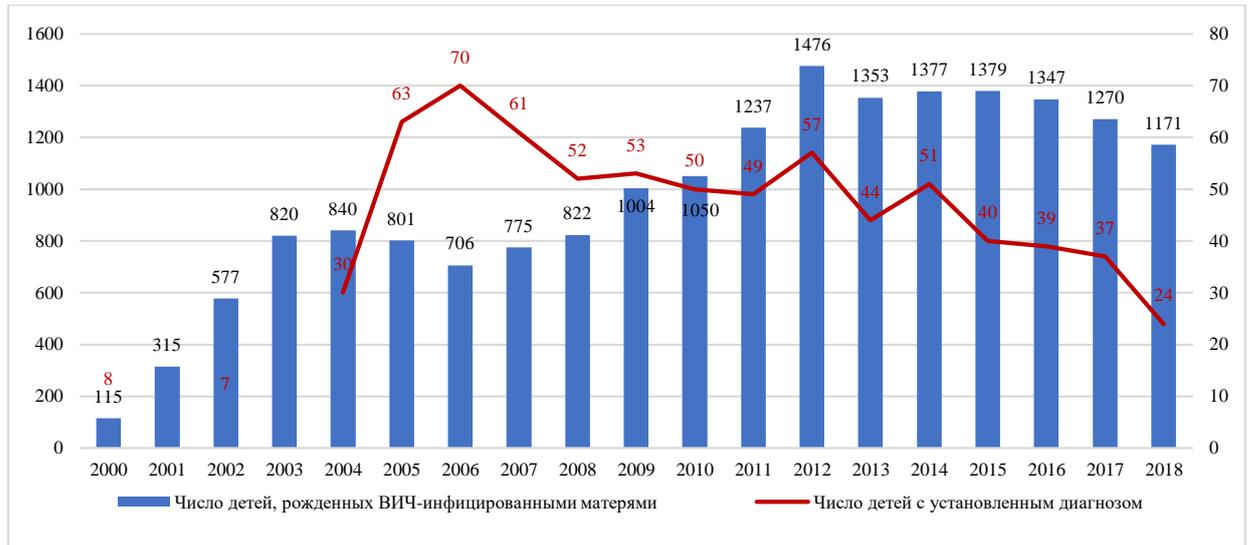


Рисунок 15. Число рожденных детей, имеющих перинатальный контакт в СЗФО (абс.ч.).

Перинатальное инфицирование детей снизилось по СЗФО с 30-35% в начале эпидемии до 1,1%, в 2018 г. Подобный результат достигнут невероятными усилиями введения эффективной трехэтапной профилактики перинатального инфицирования.

Известно, что количество выявленных случаев зависит от числа обследованных людей. Чем больше в процесс обследования привлечено лиц, входящих в группу риска по ВИЧ-инфекции, тем более достоверно истинное количество выявленных больных.

В стране и в СЗФО ежегодно увеличивается тестирование на ВИЧ, при этом уменьшается количество выявленных относительно количества протестированных. В 2018 г. количество лиц, обследованных на ВИЧ-инфекцию в СЗФО превысило 3 млн. человек [39]. Такого массового обследования населения на ВИЧ не производилось с начала эпидемии в 1996г. (рисунок 16). Средний показатель выявляемости по округу в 2018 г. составил 195,5 на 100 тыс. обследованных, что меньше показателя предыдущего года на 10,4%.



Рисунок 16. Количество обследований на ВИЧ (абс.ч.) и выявляемость (на 100000 обследованных) в СЗФО.

Для характеристики эпидемического процесса важно исследование людей по группам риска [19, 87, 91, 123]. Отрицательно на результатах противоэпидемических мероприятий сказывается то, что наиболее уязвимые к поражению вирусом микросоциумы остаются не обследованы [8, 17, 22, 52]. В 2018 г. количество лиц, обследованных на ВИЧ из групп риска, снизилось на 2,4% в сравнении в предыдущем годом и на 51,6% в сравнении в 2006 годом (рисунок 17).

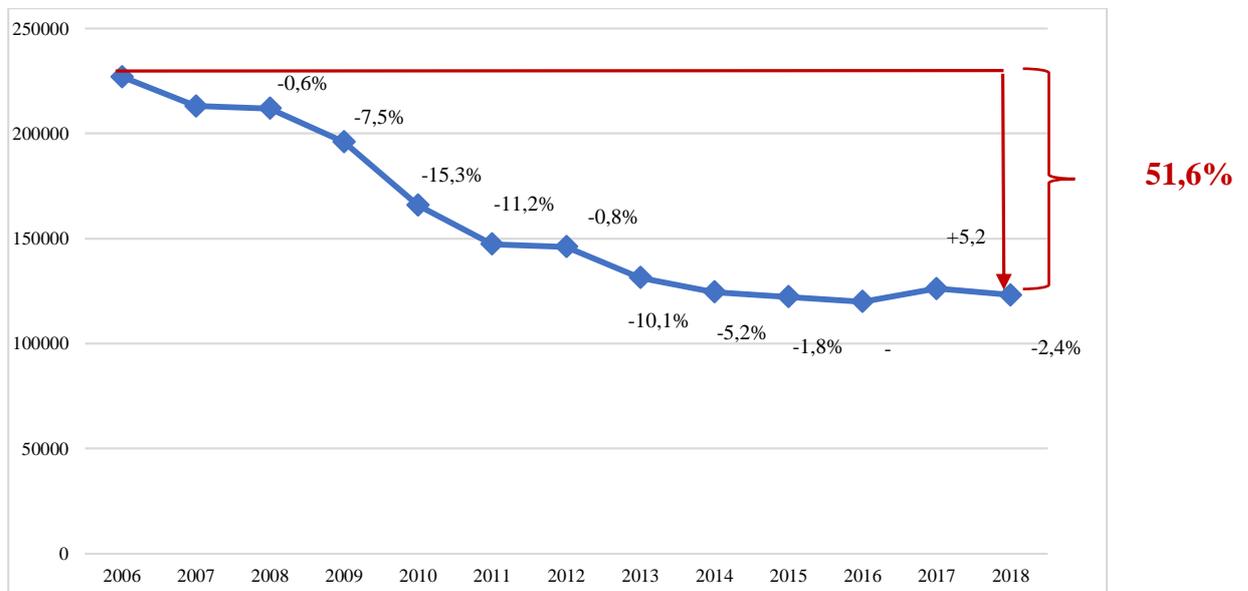


Рисунок 17. Динамика обследований (абс.ч.) на ВИЧ-инфекцию лиц, входящих в группу риска (коды 102, 103, 104, 112) в СЗФО.

Подводя итог всему выше сказанному, можно сделать вывод, что развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО имеет специфические особенности:

1. снижение числа впервые выявленных ВИЧ-инфицированных больных, как в абсолютных показателях, так и пересчете на общее население;
2. наблюдаются изменения в возрастной структуре впервые выявленных больных в сторону увеличения доли больных старшего возраста;
3. с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции изменился доминирующий путь передачи инфекции;
4. растет доля женщин, вовлеченных в эпидемию. При этом в округе регистрируется самый низкий показатель перинатальной передачи ВИЧ-инфекции;
5. на фоне увеличения числа обследованных лиц, снижается показатель выявляемости ВИЧ-инфекции, так как за последнее время резко снизилась доля обследований в группах риска.

3.2. Особенности распространения ВИЧ в субъектах Федерации

Первый случай ВИЧ-инфекции выявлен в Ленинграде 1987 г.

В 1988 г. первый случай выявлен в Калининградской области. Группой риска на данной территории являлись члены экипажей рыбопромысловых судов, которые инфицировались ВИЧ половым путем в иностранных портах.

В 1989 г. первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в Республике Коми. Заражение на данной территории осуществлялось преимущественно половым путем.

В 1990 г. стали регистрироваться первые случаи ВИЧ-инфекции в Ленинградской, Мурманской и Новгородской областях. В Мурманской области рост числа выявленных происходил более ускорено в отличие других указанных территорий, так как Мурманск является портовым городом. Заражались преимущественно моряки, ходившие в иностранные порты различных государств, на территориях которых, регистрировалась высокая

заболеваемость ВИЧ. Заражение происходило преимущественно половым путем.

В 1991 г. стали регистрироваться первые случаи ВИЧ-инфекции в Псковской области, заразившиеся при гомо- и гетеросексуальных контактах.

В 1992 г. впервые зарегистрированы случаи ВИЧ-инфекции в Архангельской области. Заражения на северных территориях СЗФО преимущественно осуществлялось половым путем, чаще при контактах с ВИЧ-инфицированными партнерами из стран СНГ (с вахтовыми работниками из Украины или через других трудовых мигрантов).

В 1995 г. первые случаи ВИЧ-инфекции выявлены в Вологодской области и Республике Карелия, заражение осуществлялось при половых (гетеросексуальных) контактах.

Таким образом, на территории СЗФО до 1995 г. наблюдалось медленное распространение ВИЧ-инфекции, преимущественно половым путем. Мужчины заражались посредством гомо-, би- и гетеросексуальных контактов. Женщины преимущественно заражались при гетеросексуальных половых контактах с иностранными гражданами. На конец 1995 г. на территории округа было зарегистрировано 183 случая ВИЧ-инфекции. Санкт-Петербург уже в этот период представлял собой ядро эпидемии, так как на его территории было выявлено 98 случаев (53,6%), тогда как на других территориях округа 85 случаев (46,4%) ВИЧ-инфекции.

Кардинальные изменения эпидемической ситуации в СЗФО произошли в 1996 г., когда на территории Калининградской области было выявлено 567 новых случаев ВИЧ-инфекции. В 1997 г. вновь наблюдался рост заболеваемости, выявлено 1095 случаев ВИЧ-инфекции (таблица 10). Практически все выявленные являлись ПИН, доля парентерального пути инфицирования составляла 95,7%.

В 1997 г. первые случаи ВИЧ-инфекции, у потребителей инъекционных наркотиков зарегистрированы в Санкт-Петербурге и в шести других субъектах СЗФО, через год еще в Вологодской и Псковской областях.

Таким образом, с 1996 г. по 1998 г. ядром эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации являлась Калининградская область (таблица 10). Уже в 1998 г. на территории Калининградской области наблюдалось двукратное снижение числа выявленных с последующей стабилизацией заболеваемости на одном уровне - примерно 300 - 400 инфицированных в год (таблица 10).

Таблица 10 - Число выявленных ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО в период 1987-2004 гг.

	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	НАО	Псковская область	Санкт-Петербург	Республика Карелия	Республика Коми
1987-1995 гг.	7	2	17	9	28	4	-	2	253	1	6
1996 г.	5	3	567	1	6	-	-	-	621	3	4
1997 г.	3	5	1095	6	10	5	-	5	1211	3	7
1998 г.	6	4	583	4	20	4	-	5	715	2	14
1999 г.	7	9	423	49	39	5	-	11	951	13	14
2000 г.	8	57	363	842	69	40	-	14	5232	53	51
2001 г.	43	318	484	2191	472	232	-	62	14112	65	126
прирост в год, %	537,5	557,9	33,3	160,2	584,1	480	-	342,9	170,9	22,6	147,1
2002 г.	61	182	394	1572	318	147	-	46	8721	48	196
2003 г.	40	119	340	1134	206	93	1	30	6074	35	116
2004 г.	38	125	397	1009	160	93	1	39	5726	61	114

Как видно из таблицы 10, 1998 г. характеризовался относительным благополучием для всех 11-ти административных территорий СЗФО, в 1999-2000 гг. наблюдался относительный рост числа выявленных преимущественно в Санкт-Петербурге.

В 2001 г. в СЗФО эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции резко изменилась. В этот год наблюдался резкий прирост числа новых случаев. Наибольший темп прироста в 2001 г. наблюдался в «Мурманской, Новгородской, Вологодской, Архангельской областях (таблица 10). В данный год парентеральный путь заражения составил 97,3%.

Начиная с 2002 г. общее количество новых случаев постепенно снижалось. К 2004 г. общее число выявленных случаев снизилось в 2,5 раза (таблица 10, рисунок 7). В период 2002-2004 гг. начали происходить изменения в путях передачи (постепенное снижение доли парентерального пути инфицирования и увеличение доли полового пути инфицирования). В 2004 г. доля парентерального пути передачи составила 69,2%, а гетеросексуального – 29,5%.

Несмотря на кажущуюся стабилизацию эпидемии в округе продолжало увеличиваться число ВИЧ-инфицированных больных (рисунок 18) и увеличивалась распространенность.

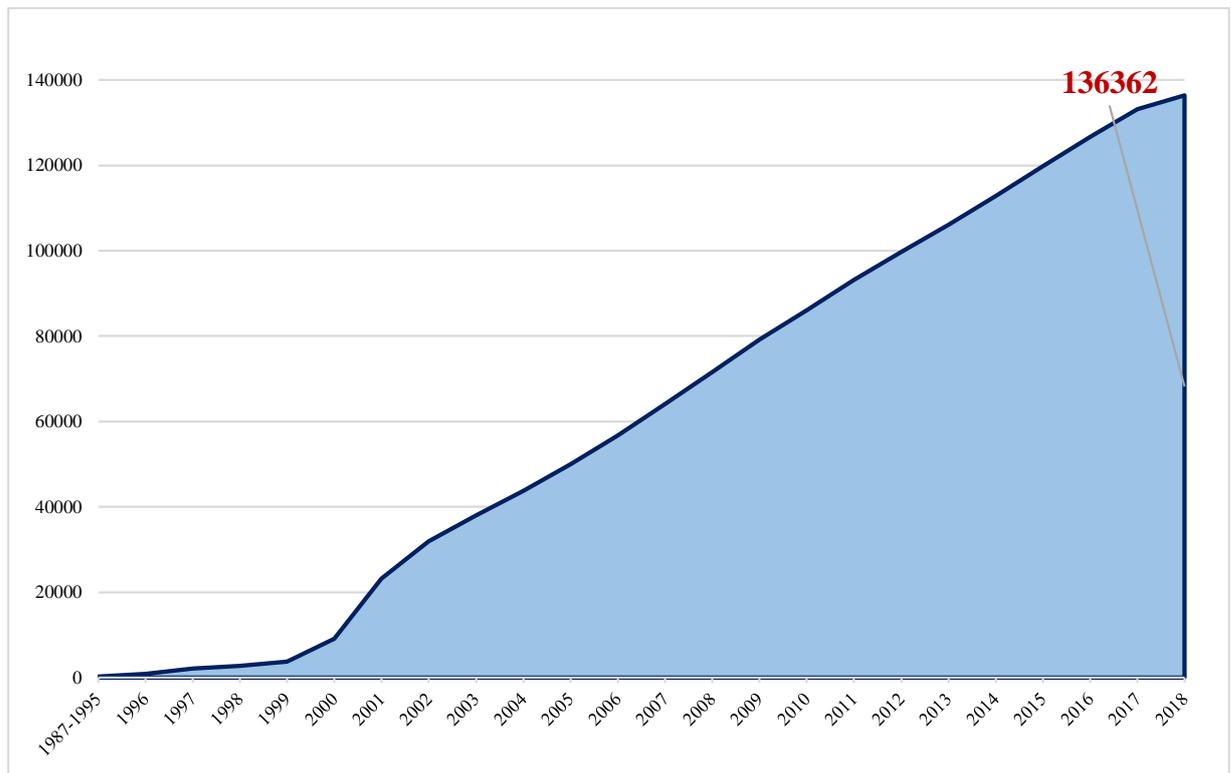


Рисунок 18. – Количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции у граждан СЗФО (абс.ч.).

За последние два десятилетия на всех территориях округа увеличилась регистрация случаев ВИЧ-инфекции, сведения представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СЗФО по годам (абс.ч.).

Территория	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Республика Карелия	Республика Коми	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	Псковская область	С.-Петербург	Ненецкий АО
1987-2004	224	824	4623	279	648	6817	1326	619	215	28000	1
2005	49	119	414	78	135	1094	238	75	30	4045	2
2006	65	134	454	56	147	973	371	96	46	4459	2
2007	65	133	501	92	157	1686	410	134	44	112	4
2008	68	154	34	118	140	1776	421	118	43	4192	6
2009	77	147	431	89	115	1835	446	30	61	4232	6
2010	84	191	403	108	171	1520	387	176	62	3805	4
2011	78	220	431	158	203	1533	338	240	64	3751	5
2012	92	192	439	162	203	1410	354	382	68	3306	2
2013	109	215	426	158	202	1392	364	318	73	3211	4
2014	109	211	415	162	367	1417	379	269	85	3274	5
2015	197	248	513	193	491	1379	348	340	74	3148	9
2016	310	304	494	172	474	1338	382	293	90	2977	11
2017	296	389	557	185	448	1164	381	306	90	2778	5
2018	336	451	433	244	475	243	437	325	102	2628	7

Примечание:

- выделенные цветом ячейки, указывают на положительный прирост заболеваемости за год;

- выделенный шрифт, указывает на значительный прирост заболеваемости за год.

По мере вступления определенной территории в эпидемию ВИЧ-инфекции можно выделить территории с ранним вхождением в эпидемию и наибольшей заболеваемостью - Калининградская область, Санкт-Петербург, Ленинградская и Мурманская области. Позже в эпидемию вошли – Архангельская, Вологодская, Новгородская, Псковская области, НАО, республики Коми и Карелия (таблица 11).

В период с 2009 г. и по настоящее время происходит увеличение регистрации случаев ВИЧ-инфекции на всех территориях СЗФО. Снижение социального уровня региона сопровождается ростом заболеваемости [19].

В период 1987-2018 гг. на территории СЗФО более 70% впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции приходится на субъекты с наибольшей численностью населения (Санкт-Петербург и Ленинградская область), где в течении нескольких последних лет четко наблюдается тенденция к снижению заболеваемости.

В целом развитие эпидемии ВИЧ-инфекции на различных территориях СЗФО характеризуется волнообразным течением. Для каждой территории характерна своя кривая роста и снижения заболеваемости (таблица 12).

Таблица 12 - Развитие эпидемического процесса в СЗФО.

	Архангельская область	Вологодская область	Калининградская область	Ленинградская область	Мурманская область	Новгородская область	НАО	Псковская область	Санкт-Петербург	Республика Карелия	Республика Коми
Первая волна - пик	-	-	2001	2001	2001	-	2007	-	2001	-	-
Вторая волна - начало	2013	2011	2015	2007	2007	2010	2011	2009	2006	2008	2010
Вторая волна - пик	2016	2017- по наст. время	2017 по наст. время	2009	2009	2015- по наст. время	2016- по наст. время	по наст. время	2008	2018 по наст. время	по наст. время

Внутри округа с 2001 г. постоянными лидерами по заболеваемости и распространенности являются Санкт-Петербург и Ленинградская область. До 2014 г. в тройку лидеров входила Калининградская область, которая в 2014 г. уступила место Мурманской области (рисунок 19).

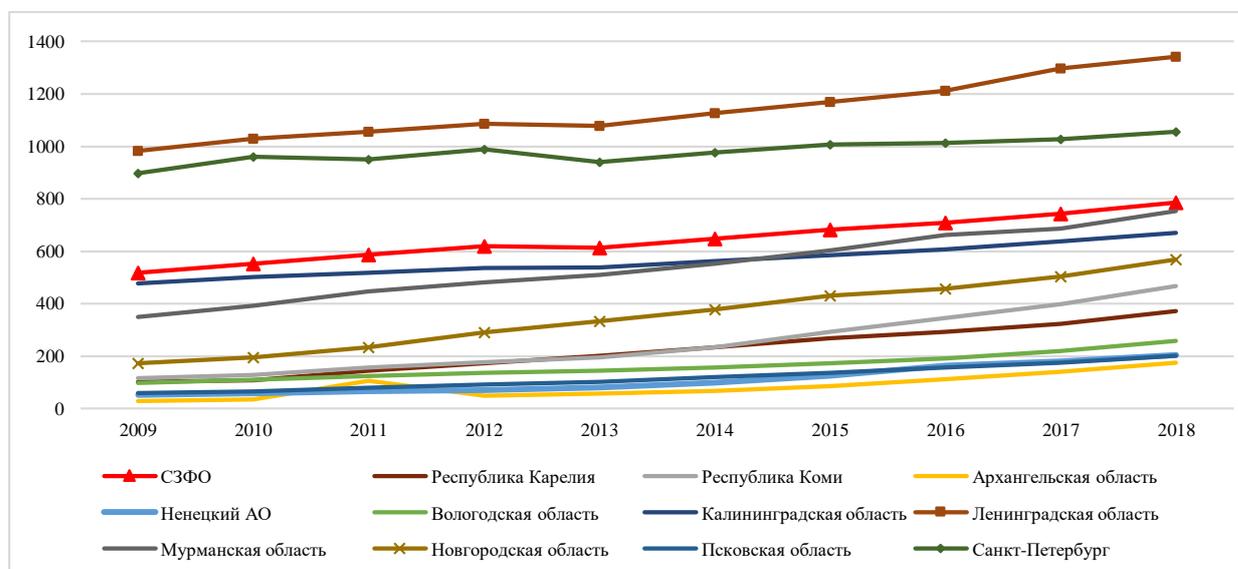


Рисунок 19. Распространенность ВИЧ-инфекции в СЗФО (на 100000 насел.).

В процессе развития эпидемии сменился основной путь передачи. Половой путь инфицирования вытеснил парентеральный путь заражения, который в начале эпидемии был доминирующим. Однако ПИН в настоящее время составляют опасное ядро, которое может проявить себя в формировании очередной волны эпидемии.

3.3. Оценка тяжести пациентов при первичном выявлении ВИЧ-инфекции

В СЗФО ежегодно увеличивается число пациентов с продвинутыми стадиями заболевания (рисунок 20), которые нуждаются в оказании высоко специализированной стационарной и паллиативной помощи.

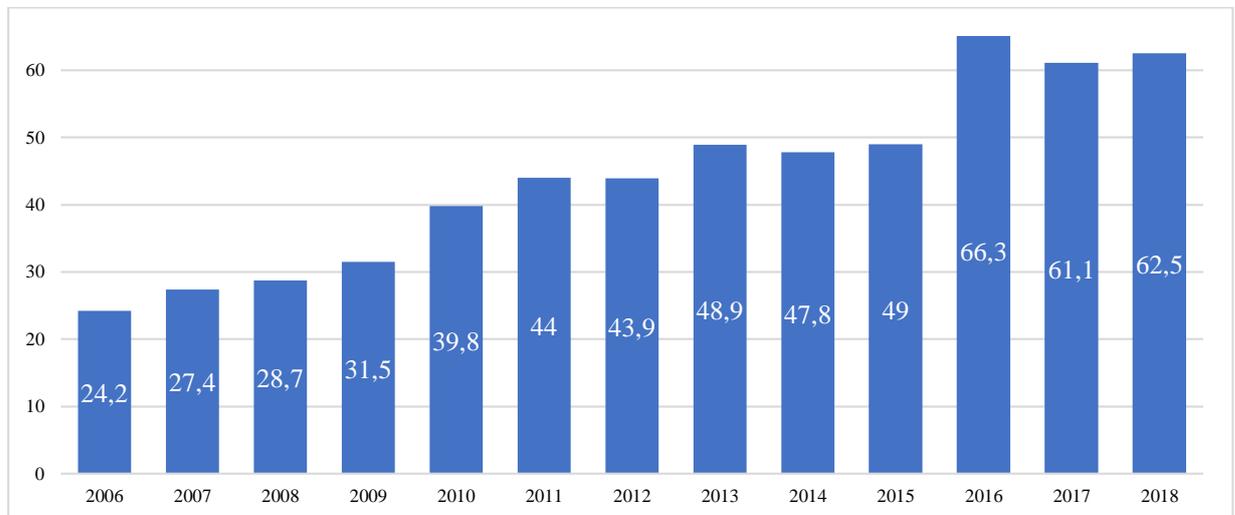


Рисунок 20. Удельный вес пациентов с тяжелыми стадиями заболевания в СЗФО (%).

Рост больных с тяжелыми стадиями ВИЧ-инфекции приводит к росту государственных расходов на их лечение, так как требуется дорогостоящее медикаментозное лечение, поэтому часто необходимо привлечение дополнительных материальных средств и/или перераспределение имеющихся [164].

В последние годы в СЗФО параллельно с ростом числа больных с тяжелыми стадиями заболевания происходит увеличение числа пациентов, получающих АРВТ (рисунок 21).

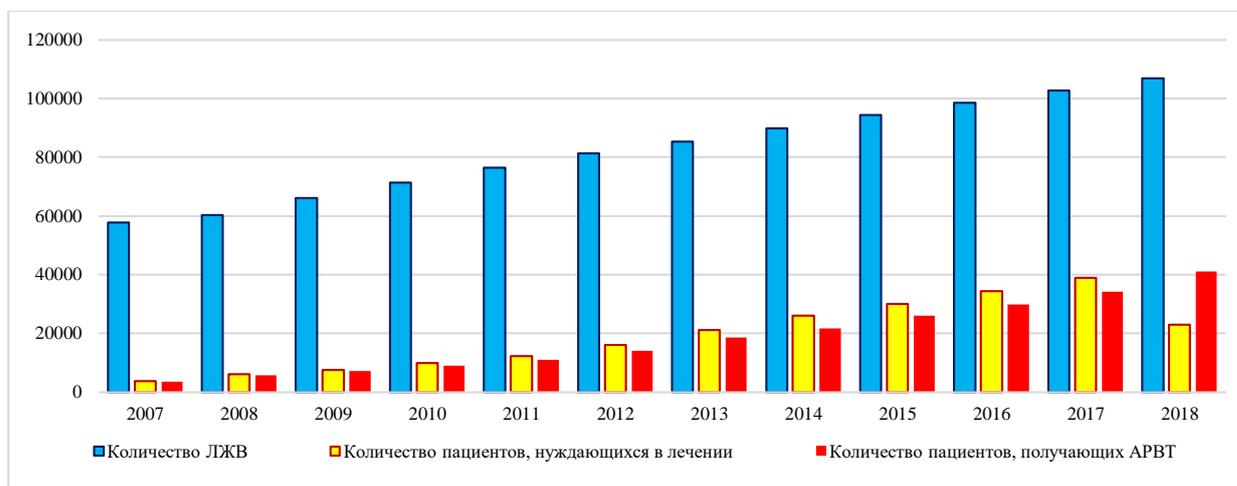


Рисунок 21. Количество ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете и получавших АРВТ в СЗФО (абс.ч.).

Пока в округе не все нуждающиеся больные обеспечены АРВТ (рисунок 21). Необходимо следовать рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «выявил-лечи», однако мы видим, что лишь 38,4% от всех ЛЖВ получали терапию в 2018 г. Низкий охват АРВТ приводит к прогрессии заболевания и значительно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания.

Следовательно, в настоящее время АРВТ не оказывает должного протективного действия на развитие и течение ВИЧ-инфекции, а также не влияет на продолжительность жизни больных.

Каскад медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным в СЗФО в 2018 г. составлял: ЛЖВ 106957 (100%), состояли на диспансерном учете 68264 (63,8%); получали АРВТ 41081 (38,4%) (рисунок 22).

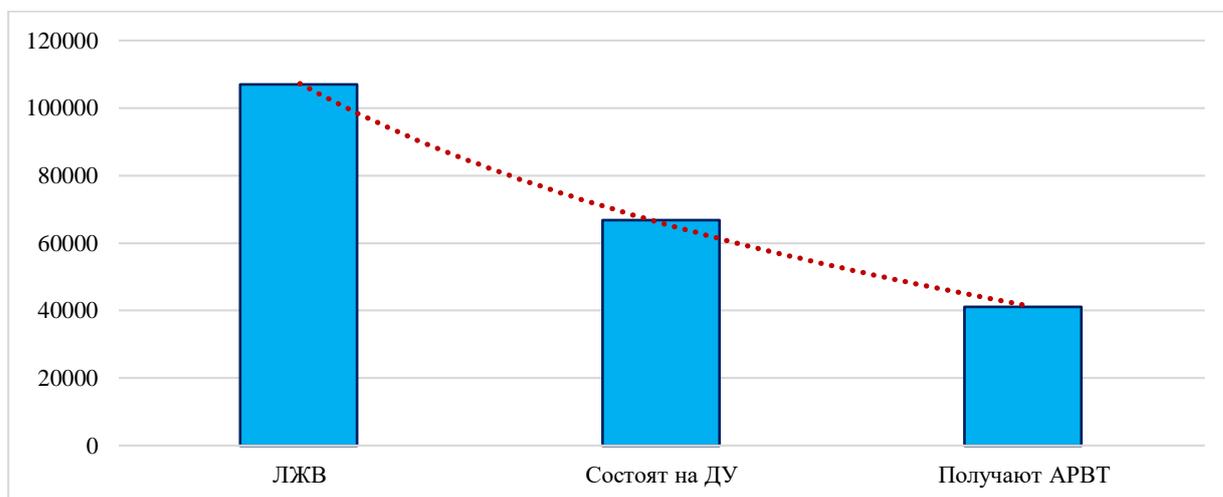


Рисунок 22. Каскад медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным в СЗФО в 2018 г. (..... - логарифмическая линия тренда).

Отчасти поэтому в последнее время эпидемия приобретает черты тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции [15, 42, 80, 81, 96, 140].

3.4. Развитие стадии СПИД у больных в процессе диспансеризации и АРВТ

Прогноз заболевания и летальность зависит от многих обстоятельств: от наличия оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов; уровня иммунодепрессии и вирусной нагрузки; применения АРВТ и степени приверженности к АРВТ и некоторых других.

Увеличение числа больных с продвинутыми стадиями заболевания неминуемо ведет к увеличению числа тяжелых и коморбидных форм заболевания и к увеличению летальных исходов среди данной группы больных.

Суммарно за весь период наблюдения в округе умерло почти 30 тыс. ВИЧ-инфицированных больных (рисунок 23).

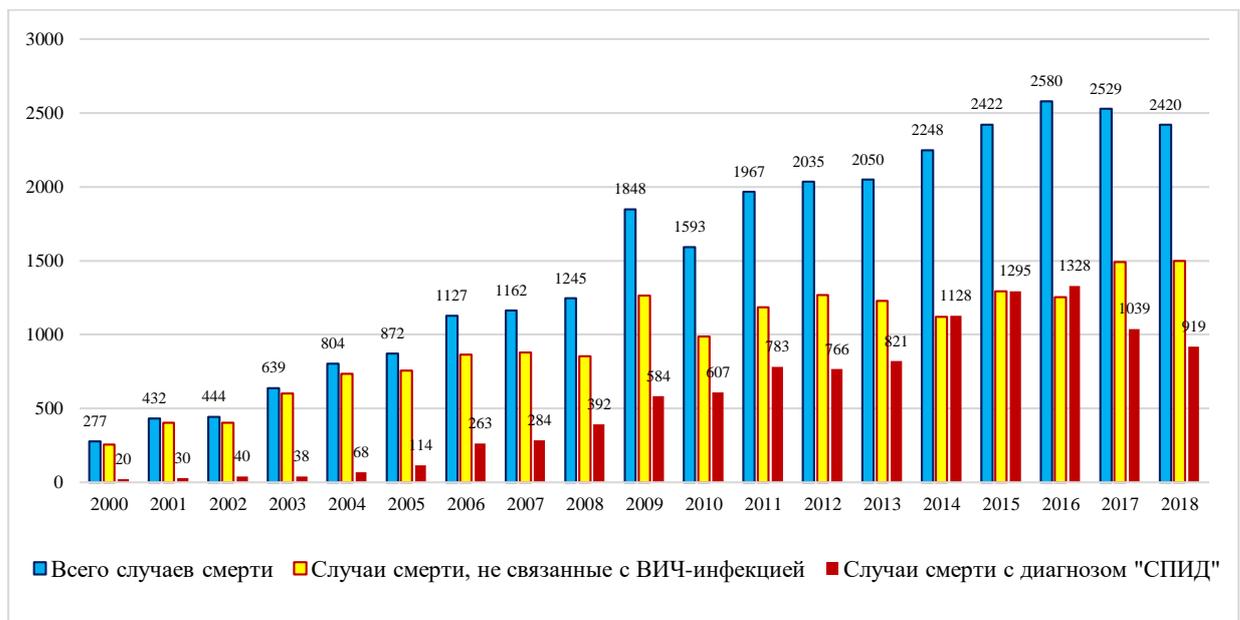


Рисунок 23. Число летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО (абс.ч.).

Следовательно, развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО характеризуется временной неоднородностью. Территории СЗФО входили в эпидемию в различные временные периоды. Первыми в эпидемию вошли территории с высокой численностью населения (Санкт-Петербург, Калининградская и Ленинградская области). Долгое время на данных территориях наблюдалась наибольшая пораженность населения. Несколько позже на других территориях СЗФО стал наблюдаться рост заболеваемости с последующим развитием второй волны эпидемии в 2009-2018 гг. В этот период на территориях с наибольшей пораженностью наоборот появилась тенденция к снижению заболеваемости, а на территориях с наименьшей заболеваемостью, значительный прирост числа новых случаев (таблица 11).

Учитывая существование общей тенденции развития эпидемии и региональные особенности территорий СЗФО, можно прогнозировать, что территории с низким уровнем пораженности могут повторить закономерности развития эпидемии территорий с более высоким уровнем пораженности.

В эволюции эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО менялась значимость основных путей передачи: доля парентерального пути постепенно снижалась, уступая место половому (гетеросексуальному) пути. Однако ПИН остаются основной движущей силой при формировании второй волны эпидемии.

К неблагоприятным факторам развития эпидемии относится возрастающая роль тяжелых форм заболевания.

Ухудшение эпидемиологической ситуации в СЗФО происходит за счет высокой заболеваемости, распространения заболевания в общую популяцию населения (выход из групп риска), а также большого количества больных с поздними стадиями заболевания.

В последние годы наблюдается перемещение эпидемии в старшие возрастные группы. Большое количество больных, нуждающихся в АРВТ. Охват АРВТ недостаточный, поэтому на текущий период времени АРВТ не носит противоэпидемический характер. Отмечается высокая доля поздно выявленных больных, ежегодно увеличивается число больных с

продвинутыми стадиями заболевания (4А, 4Б, 4В) у которых чаще развиваются коморбидные состояния.

Исходя из всего вышесказанного, становится понятно, что СЗФО в ближайшее время ожидает неблагоприятный прогноз по развитию эпидемии. С учетом высокой распространенности ВИЧ-инфекции, увеличением стажа заболевания будет наблюдаться рост пациентов с тяжелыми и коморбидными состояниями. На этом фоне будет ежегодно увеличиваться летальность ВИЧ-инфицированных больных. Рост летальности в группе ВИЧ-инфицированных больных является маркёром недостаточной эффективности мероприятий, направленных на сдерживание эпидемии [15, 134]. Таким образом, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в СЗФО показывает необходимость разработки принципиально новой стратегии по лечению и диспансеризации ВИЧ-инфицированных больных и последующую ее энергичную реализацию.

ГЛАВА 4. ТЯЖЕЛЫЕ И КОМОРБИДНЫЕ ФОРМЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, КАК ЭТАП КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. ВИЧ-ассоциированные заболевания у больных

ВИЧ-ассоциированные заболевания – это оппортунистические инфекции и вторичные заболевания, которые развиваются у ВИЧ-инфицированного больного на фоне снижения уровня CD4-лимфоцитов.

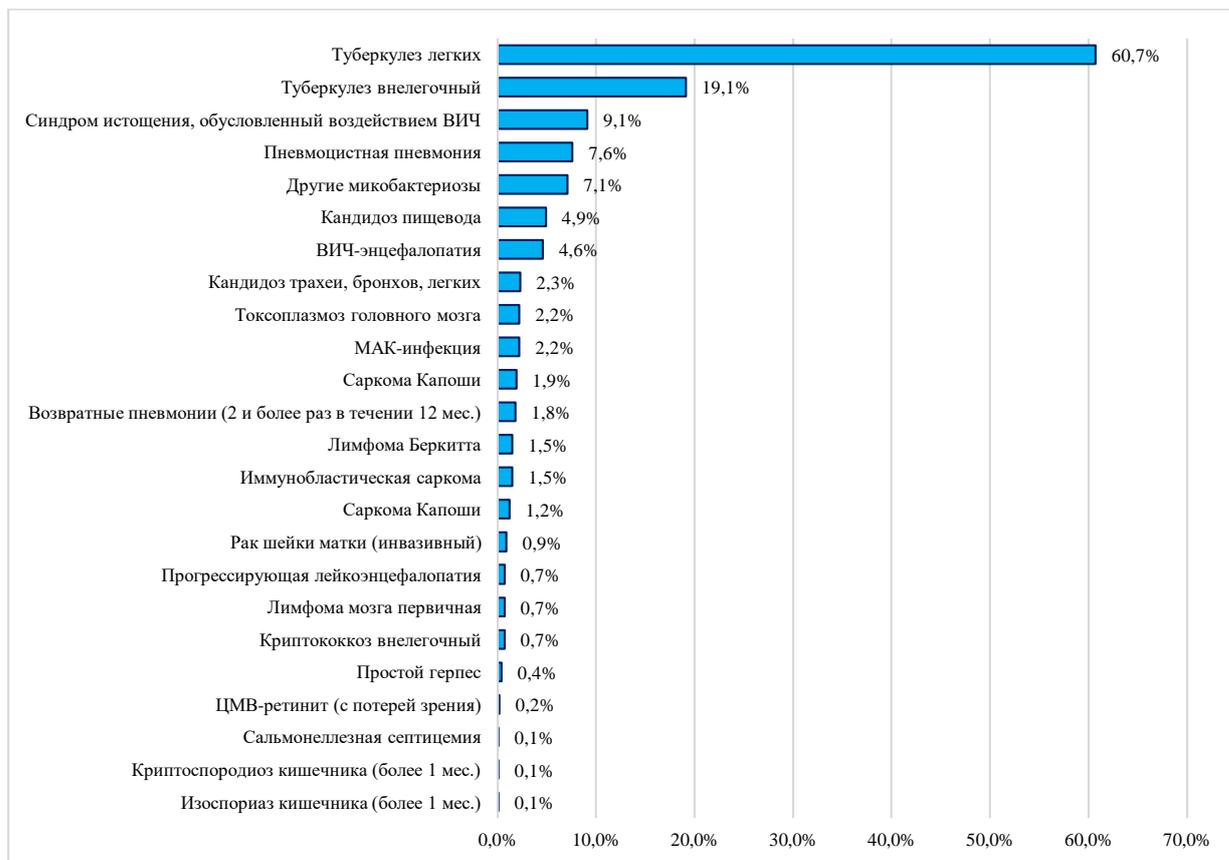


Рисунок 24. Структура СПИД-индикаторных заболеваний в Российской Федерации [125].

В Российской Федерации наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями и вторичными заболеваниями являются: ТБ, как локализованный, так и генерализованный; синдром истощения; пневмоцистная пневмония; кандидоз желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы; ВИЧ-энцефалопатия, токсоплазмоз головного мозга; Саркома Капоши; возвратные пневмонии и другие (рисунок 24).

4.2. Коморбидные состояния как причина неблагоприятного исхода заболевания

В последние годы изменился характер эпидемии ВИЧ-инфекции «в сторону развития коморбидных и тяжелых форм заболевания» [42]. В результате данных изменений возникают трудности с терапией пациентов.

Увеличение числа больных с тяжелыми и коморбидными формами заболевания приводит к повышению летальности. ВИЧ-инфицированные больные умирают в молодом трудоспособном репродуктивно активном возрасте.

Высокая летальность ВИЧ-инфицированных больных наблюдается на фоне ежегодно увеличивающегося охвата АРВТ [94, 142]. Хотя международная практика показывает снижение летальности ВИЧ-инфицированных больных и увеличение их продолжительности жизни на фоне приема АРВТ [181]. Это означает, что эффективность АРВТ во многом зависит от социально-личностного портрета ВИЧ-инфицированного больного и от качества медицинской помощи, которую он получает [37].

В работе представлен анализ основных причин смерти у ВИЧ-инфицированных больных, проведено сопоставление исхода заболевания со стадиями ВИЧ-инфекции, с наличием тяжелых и коморбидных заболеваний, с приемом АРВТ и некоторыми другими параметрами.

Согласно информационному бюллетеню за 2016 г. «ВИЧ-инфекция в Новгородской области» в регионе зарегистрировано 3187 случаев ВИЧ-инфекции. Согласно форме 61 на диспансерном учете в 2016 г. состояло 2170 ВИЧ-инфицированных больных (таблица 13), что составляет лишь 68,1% от общего количества выявленных больных. Данный показатель указывает на низкий уровень диспансерного учета. Из которого следует, что 31,9% ВИЧ-инфицированных больных либо умерли, либо находятся вне медицинского наблюдения.

Таблица 13 – Количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции и количество летальных исходов в Новгородской области (абс.ч.).

	Кол-во зарегистрир. случаев ВИЧ-инфекции	Кол-во пациентов, состоящих на ДУ	Кол-во летальных исходов
31.12.2016	3187	2170 (68,1%)	725 (22,7%)

Согласно информационному бюллетеню за 2016 г. «ВИЧ-инфекция в Новгородской области» из числа зарегистрированных больных умерли 725 пациента, значит за пределами медицинского наблюдения находятся 292 (9,1%) ВИЧ-инфицированных больных.

В Новгородской области с 2004 г. работает отделение по оказанию стационарной помощи ВИЧ-инфицированным больным. Данное отделение создано на базе Новгородской инфекционной больницы. Длительное наблюдение за пациентами (получающих медицинскую помощь в этом отделении) свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных с тяжелыми и коморбидными формами заболевания. На этом фоне увеличивается число госпитализаций. Растет смертность ВИЧ-инфицированных больных (таблица 14).

Таблица 14 – Анализ ключевых показателей работы специализированного отделения для ВИЧ-инфицированных больных.

	Количество госпитализированных больных (абс.ч.)	Количество летальных исходов (абс.ч.)	Летальность (%)
2004	97	-	-
2005	104	4	3,85
2006	86	6	6,98
2007	97	7	7,2
2008	91	6	6,6
2009	10	7	6,93
2010	132	17	12,88
2011	139	13	9,35
2012	91	9	9,89
2013	112	12	10,7
2014	105	17	16,2
2015	103	25	24,3
2016	164	20	12,2

Суммарно в период с 2004 г. по 2016 г. в отделении умерло 143 пациента. В последние годы «обрацает на себе внимание рост смертности среди госпитализированных на фоне стабилизации показателей первичной выявляемости» [2] (таблица 13, 14).

Доля больных с впервые выявленным диагнозом составила 14,7% (таблица 15). Наличие летального исхода у пациентов с впервые выявленным диагнозом ВИЧ-инфекция указывает на факт позднего выявления заболевания.

Таблица 15 – Доля поздно выявленных больных (%).

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

Лечение поздно выявленных больных чрезвычайно проблематичная задача, так как оно малоэффективное и крайне дорогостоящее [199]. В исследовании наблюдались пациенты, которым диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен за несколько дней до летального исхода или даже после смерти, так как на момент смерти лабораторное подтверждение диагноза находилось в процессе выполнения.

Доля пациентов, находящихся на АРВТ до поступления в стационар, составила 11,2% (длительность приема АРВТ составила $34,8 \pm 18,02$ мес.), 9,09% больных АРВТ была назначена в ходе последней госпитализации.

Подавляющее число пациентов (85,9%) умирали в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (таблица 16).

Таблица 16 – Доля умерших пациентов в стадии СПИДа (n=143).

Стадии	4А	4Б	4В	5
Частота встречаемости (%)	0,69	13,3	44,7	41,2
			85,9	

Таким образом, причинами утяжеления больных и рост летальных исходов происходит вследствие: позднего выявления; низкого охвата АРВТ, прогрессирования заболевания до стадии СПИДа.

Учитывая тяжесть состояния, 34,9% больных получали медицинскую помощь в отделении реанимации. Каждый пятый (19,6%) пациент поступал в реанимацию из приемного покоя. Другая часть пациентов были переведены в реанимацию в процессе лечения.

У 69,2% больных наблюдалась ассоциация нескольких патогенов и очагов поражения.

Ведущими причинами смерти были: пневмонии, в том числе пневмоцистная пневмония; ТБ; цирроз печени; сепсис; токсоплазмоз; ЦМВ-инфекция; криптококкоз головного мозга (таблица 17).

Проведем сопоставление причин летального исхода к уровню CD4-лимфоцитов при котором развился летальный исход. Наиболее низкий уровень CD4-лимфоцитов наблюдался в группах больных, умерших от церебрального токсоплазмоза, пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (пневмоцистной пневмонии) и церебрального криптококкоза (таблица 17, рисунок 25). Основной причиной смерти у пациентов, умерших от пневмоцистной пневмонии являлась дыхательная недостаточность и отек легких, у больных церебральным токсоплазмозом и церебральным криптококкозом - отек мозга. У пациентов этих групп также наблюдалась высокая доля позднего выявления ВИЧ-инфекции (100% в группе больных с церебральным криптококкозом, 25% в группе больных с пневмоцистной

пневмонией и 20% в группе больных с церебральным токсоплазмозом) (таблица 17).

Таблица 17 – Сопоставление причин летальных исходов к уровню CD4-лимфоцитов.

	Относительное количество больных (%)	Количество CD4-лимфоцитов (кл/мкл)	Доля поздно выявленных больных (%)
ТБ	20,9	103,9±15,6	13,3
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>	19,6	39,5±19,4	25
Цирроз печени	14,7	293,7±33,2	-
Сепсис	11,2	74,4±22,9	18,7
Церебральный токсоплазмоз	6,99	36,7±9,09	20
ЦМВ-инфекция	4,19	87,2±58,8	16,6
Церебральный криптококкоз	0,69	56±0	100

В группе пациентов, умерших от цирроза печени, наблюдалось высокое количество CD4-лимфоцитов (таблица 17, рисунок 25). В данную группу входили преимущественно пациенты имеющие вирусное поражение печени, также пациенты имеющих токсическое поражение печени (28,6%) на фоне потребления наркотических веществ и алкоголя. Основными причинами смерти у пациентов с циррозом печени являлись: печеночная недостаточность, на фоне которой развивался выраженный геморрагический синдром; перитонит; бактериальные инфекции.

Графически параллель причин летального исхода к уровню CD4-лимфоцитов представлена на рисунке 25.

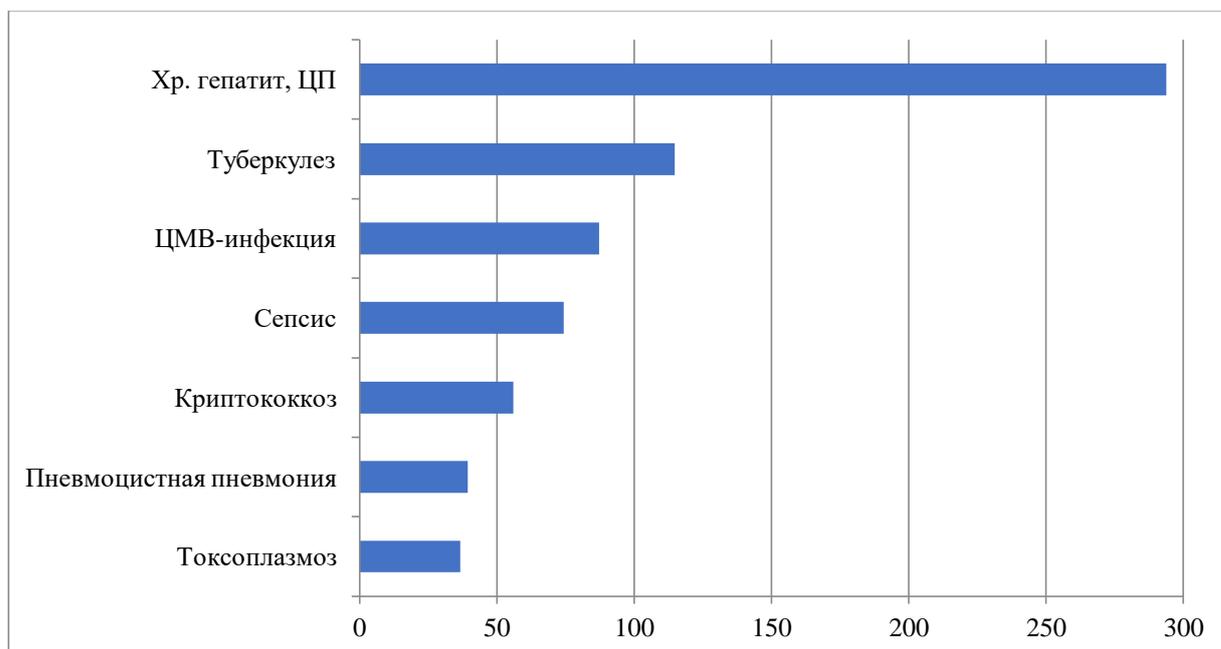


Рисунок 25. Параллель причин летального исхода к уровню СД4-лимфоцитов (кл/мкл).

При анализе причин смерти и их сопоставление с уровнем СД4-лимфоцитов, было выявлено, что у пациентов, умерших от легочной формы ТБ уровень СД4-лимфоцитов был ниже уровня СД4-лимфоцитов в группе больных, умерших от генерализованного ТБ (таблица 18).

Таблица 18 - ТБ как причина летального исхода и уровень СД4-лимфоцитов.

	Относительное количество больных (%)	Доля поздно выявленных больных (%)	Количество СД4-лимфоцитов (кл/мкл)
ТБ общий	20,9	13,3	103,9±15,6
В том числе: ТБ легких	20	-	50,5±15,7
Генерализованный ТБ	80,6	16,7	114,6±17,4

«Подобные результаты были получены в исследовании М.Р. Lee и соавторов» [220].

4.3. Особенности патоморфологической картины СПИД-индикаторных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных

При ведении коинфицированных больных часто возникают трудности в постановке диагноза, так как для уточнения диагноза необходимы: высокая квалификация врача, по знанию сопутствующей патологии; лабораторные и инструментальные мощности; быстрота проведенных исследований.

В данной работе изучено разнообразие патоморфологических проявлений при оппортунистических инфекциях у ВИЧ-инфицированных больных и особенности их развития.

Патогистологические исследования проведены всем коинфицированным больным, умершим в период с 2016 г. по 2018 г. (n=74).

Как видно из таблицы 19 среди умерших больных высокая доля поздно выявленных больных (практически у каждого третьего больного смерть наступила в течении года от постановки диагноза, у каждого пятого больного основное заболевание было впервые выявлено).

Таблица 19 – Влияние стажа ВИЧ-инфекции на частоту летального исхода (n=74).

Показатели	Частота встречаемости (%)	
Мужчины	60,8	
Женщины	39,2	
Длительность ВИЧ-инфекции:		
впервые выявлена	18,9	28,4
до 1 года	9,46	
1-4 лет	25,7	
5-10 лет	32,4	45,9
Более 10 лет	13,5	

При этом в группе умерших больных наблюдалась высокая доля ВИЧ-инфицированных, имеющих длительный стаж заболевания (5-10 лет, 10 и более лет). Несмотря на данный факт лишь 24,3% больных получали АРВТ (таблица 20).

Таблица 20 –Зависимость исхода заболевания от приема АРВТ и количества CD4-лимфоцитов (n=74).

	2016 г. n=19	2017 г. n=31	2018 г. n=24	Итого n=74
АРВТ				
АРВТ-	63,2%	74,2%	87,5%	75,7%
АРВТ+	36,8%	25,8%	12,5%	24,3%
в т.ч. АРВТ+ при последней госпитализации	42,9%	50%	33,3%	44,4%
CD4-лимфоциты кл/мкл				
среднее	35,4±10,8	47,9±12, 3	63,3±20, 9	51,1±14,6
менее 50	84,2%	77,4%	41,7%	67,6%
50-199	15,8%	12,9%	41,7%	22,9%
200-349	-	6,45%	12,5%	6,76%
350-499	-	3,23%	4,16%	2,71%
500 и более	-	-	-	-

Что указывает на низкий охват высокоактивной АРВТ.

При последующем анализе выявлено, что 44,4% больных, из числа получающих АРВТ, терапия была назначена поздно (при данной госпитализации).

В работе доказана прямая зависимость летального исхода от степени иммуносупрессии (таблица 20). Пациентов с высоким уровнем CD4-лимфоцитов (количество CD4-лимфоцитов 500 и более кл/мкл) среди умерших больных не наблюдалось. При крайне выраженной иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл) наблюдалось развитие летального исхода в 67,6%.

По данным комплексного обследования в качестве основных причин смерти доминировала патология легких и головного мозга (таблица 21).

Таблица 21 – Структура оппортунистических инфекций (%).

	Частота встречаемости (%) n=74
Поражения легких	86,5
Бактериальная пневмония	82,4
Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>	24,3
ТБ	12,2
ЦМВ поражение легких	1,35
Кандидоз дыхательной системы	1,35
Аспергиллез дыхательной системы	4,05
Поражения головного мозга	77,02
Церебральный токсоплазмоз	22,9
Нейроинфекция н/у	22,9
Герпесвирусная инфекция	9,45
Туберкулез	6,75
Церебральный криптококкоз	2,70
В-клеточная лимфома (экстранодальное расположение – метастазы)	2,70
Церебральный кандидоз	6,75
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	2,70

Патологические состояния, как основные причины смерти, были вызваны различными микроорганизмами (бактериальные инфекции - *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis* и другие; вирусные инфекции - *Herpes simplex*, *Varicella Zoster Virus*, *Virus Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*, HHV-6, HHV-7, HHV-8, JC- virus; грибковые инфекции - *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*; протозойные инфекции - *Toxoplasma gondii*). В работе наблюдались больные, имеющие несколько воспалительных процессов, которые были обусловлены разными возбудителями одновременно.

Наиболее часто, у умерших больных, наблюдалось поражение легких (86,5%) (таблица 21). Данные поражения были переменными: по локализации

патологического процесса; по этиологическому агенту; нередко наблюдались ассоциации нескольких микробных агентов.

Бактериальные пневмонии доминировали в группе «поражения легких» (таблица 21). Наиболее частыми возбудителями являлись: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*.

В работе наблюдались пневмонии, протекающие в виде коинфекции (например, пневмококковая пневмония в сочетании с ТБ, стафилококковая пневмония в сочетании с аспергиллёзом и различные другие сочетания).

У ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях заболевания преимущественно встречались бактериальные пневмонии с абсцедированием. При таком течении пневмонии ткани легких имели уплотненные сливные очаги серовато-желтого цвета (рисунок 6).



Рисунок 26. Абсцедирующая пневмония у ВИЧ-инфицированного больного на поздних стадиях заболевания.

При гистологическом исследовании при бактериальных пневмониях определялся обильный воспалительный инфильтрат, просветы альвеол были заполнены экссудатом (рисунок 27).

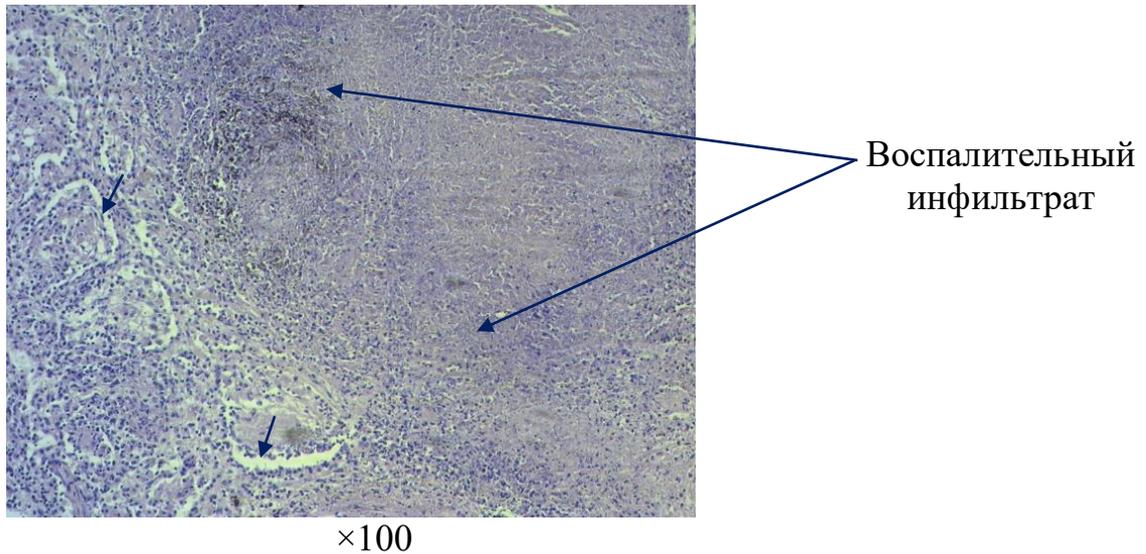


Рисунок 27. Бактериальная пневмония у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

Гнойные-некротические очаги, окруженные капсулой, встречались при абсцедирующих пневмониях (рисунок 28).

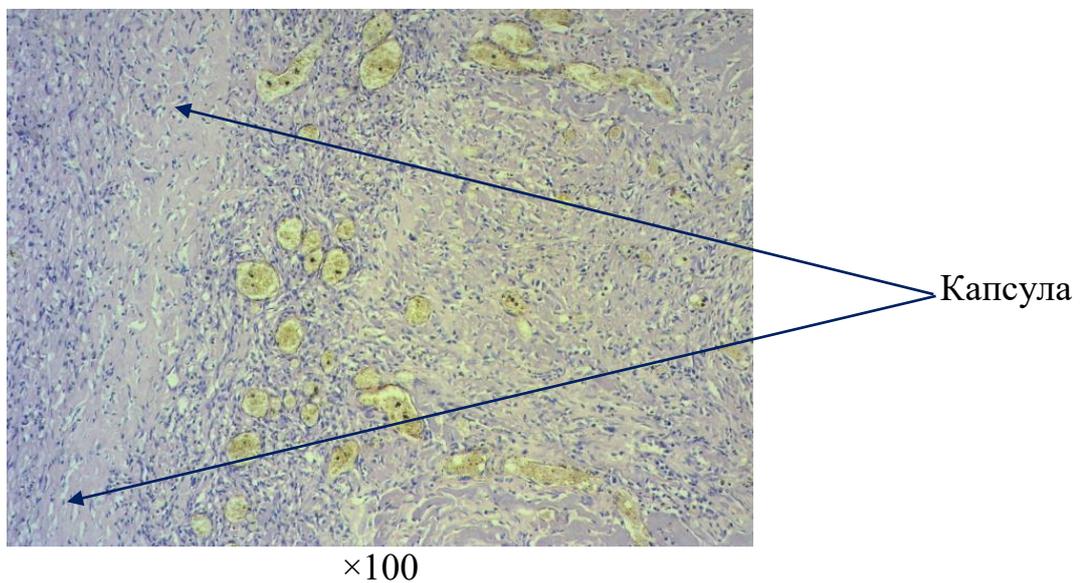
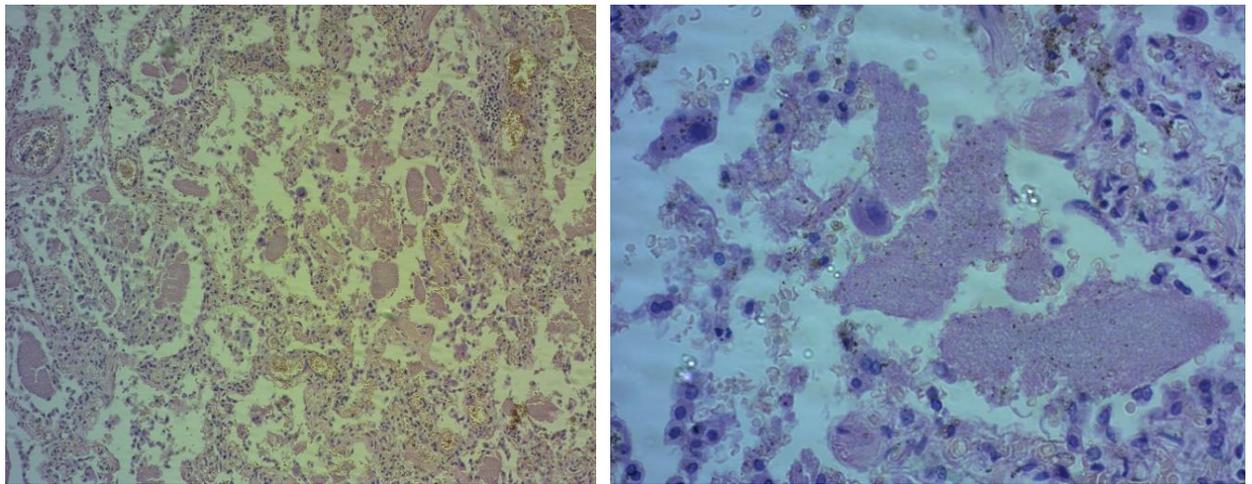


Рисунок 28. Абсцедирующая пневмония у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, ткани легких были безвоздушные, при надавливании обнаруживался слизистый экссудат. При гистологическом исследовании в просвете альвеол определялся розовый экссудат (рисунок 29).

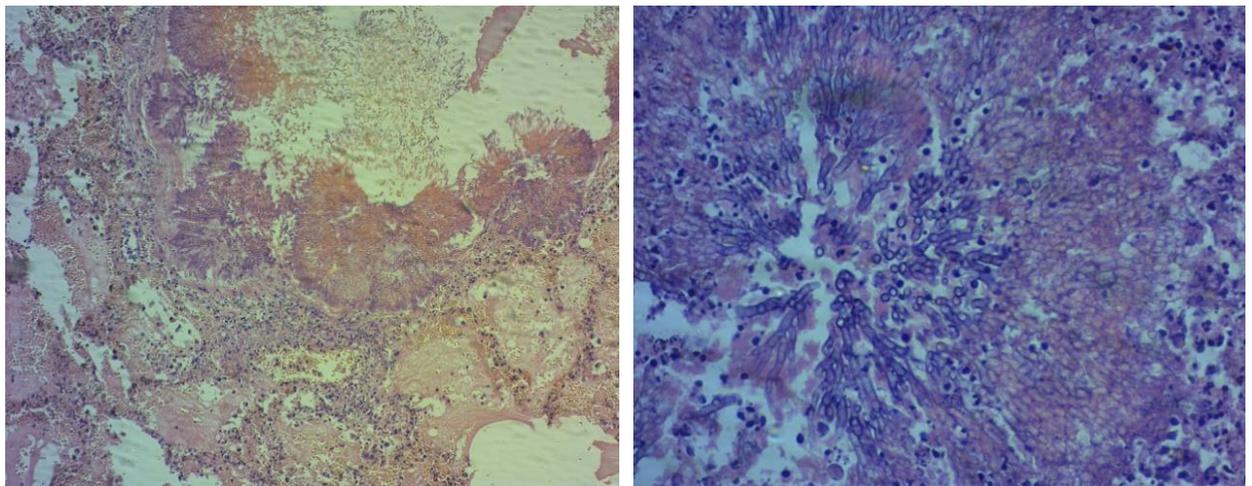


×100

×400

Рисунок 29. Пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

При аспергиллезе - легкие были практически бурой окраски. При гистологическом исследовании обнаруживались гнойно-некротические очаги, в центре которых определялись скопления псевдомицелия (рисунок 30).



×100

×400

Рисунок 30. Аспергиллез легких у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

При кандидозе легких в гистологических препаратах обнаруживались очаги воспалительной инфильтрации, в центре которых, определялись псевдомицелии гриба рода *Candida* (рисунок 31).

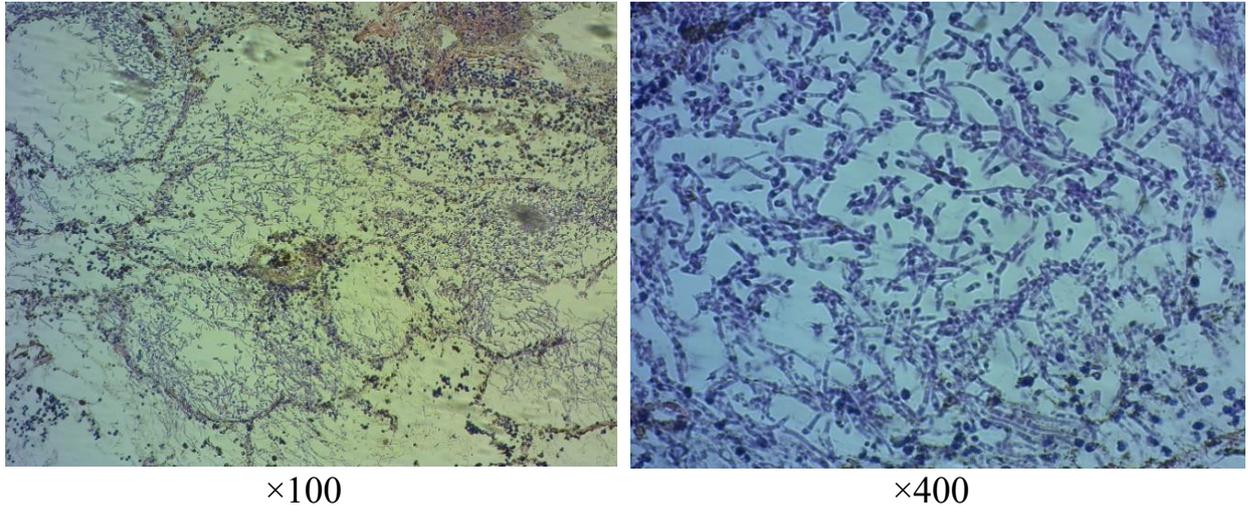


Рисунок 31. Кандидоз легких у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

При ЦМВ-поражении ткани легких были безвоздушными. При гистологическом исследовании определялись крупные одиночные или как на рисунке сгруппированные крупные цитомегалические клетки в виде «совиного глаза» с большим ядром (рисунок 32).

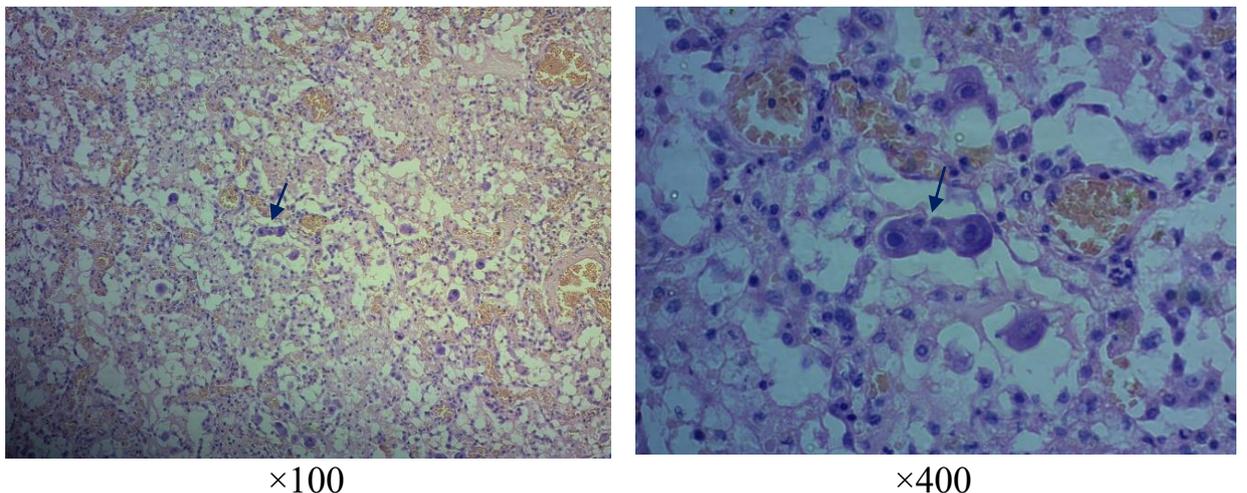


Рисунок 32. ЦМВ-поражение легких у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

Морфологическая картина туберкулезного воспаления легких и головного мозга представлена в главе 5.

Второй системой, которая наиболее часто поражалась у умерших больных (таблица 21) являлся головной мозг (ГМ).

При церебральном токсоплазмозе определялись единичные или множественные очаги некроза тканей мозга. При гистологическом

исследовании на фоне умеренно выраженной экссудативно-некротической реакции обнаруживались цисты токсоплазм (рисунок 33).

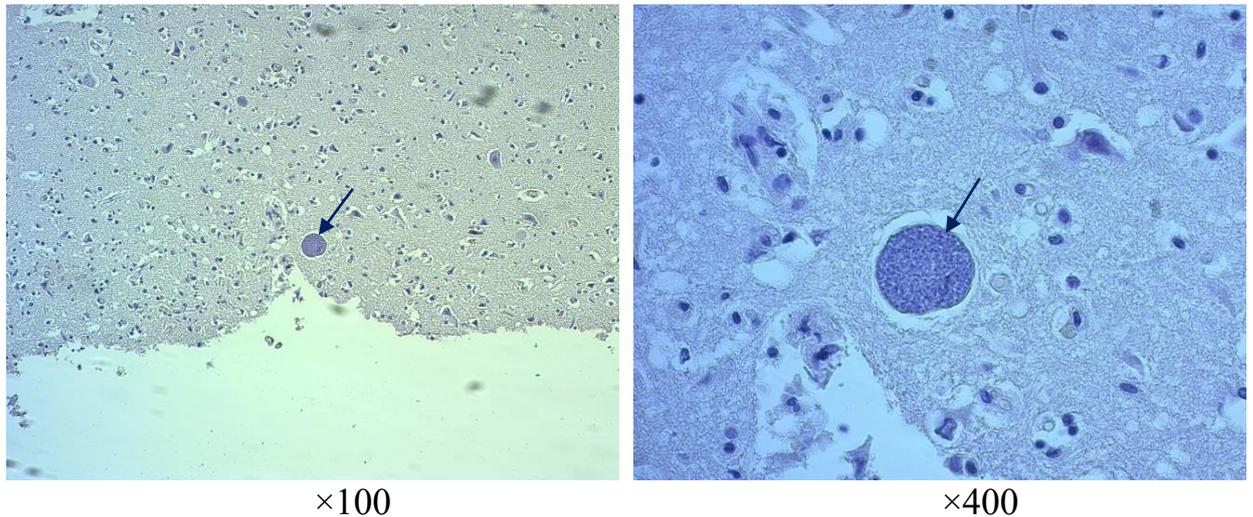


Рисунок 33. Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилин-эозин).

При герпесвирусном поражении ГМ патоморфологическая картина была малоспецифична. Постановка диагноза базировалась на определении ДНК герпес вирусов в ликворе больного.

При церебральном кандидозе макроскопическая картина также была малоспецифичной. При гистологическом исследовании определялась умеренно выраженная экссудативно-некротическая реакция в центральной зоне которой обнаруживались мицелии гриба рода *Candida* (рисунок 34).

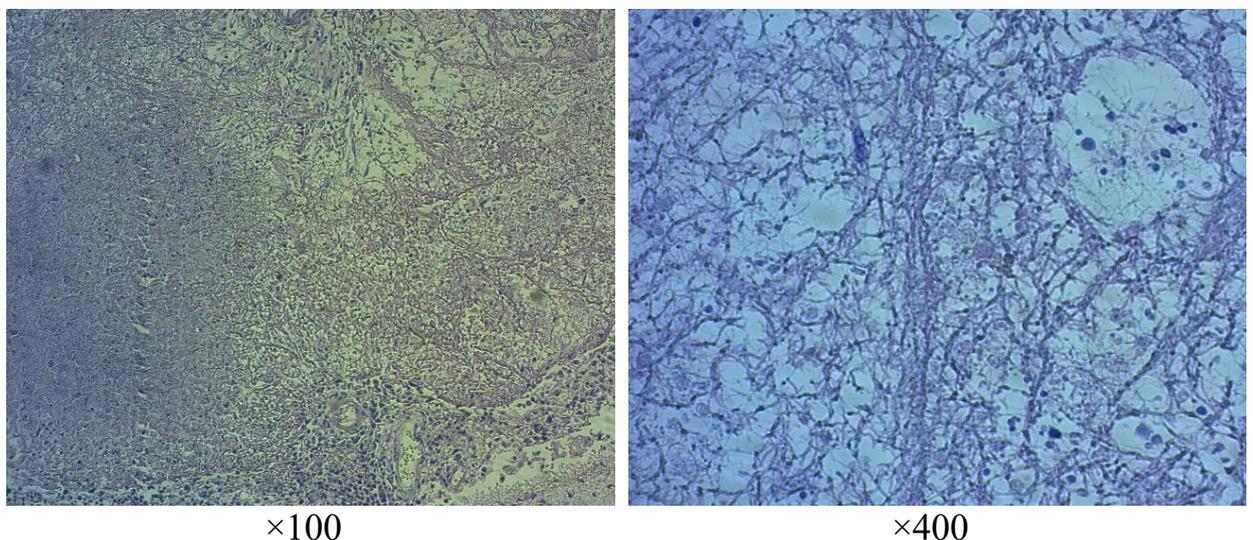
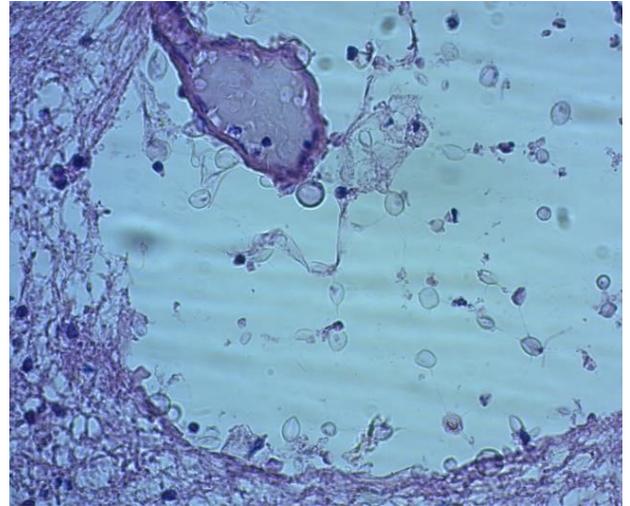


Рисунок 34. Церебральный кандидоз у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилин-эозин).

При церебральном криптококкозе при гистологическом исследовании обнаруживалось наличие слабовыраженного воспалительного инфильтрата, формирование микрокисты заполненной сферами криптококка (рисунок 35).



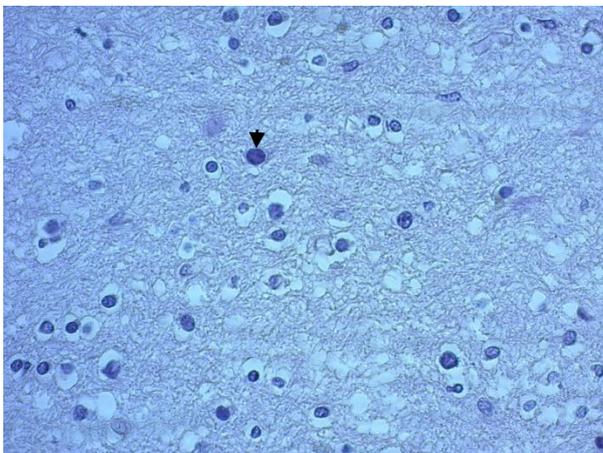
×100



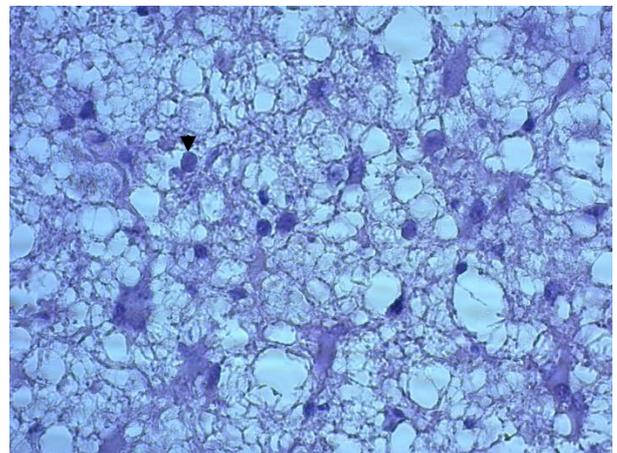
×400

Рисунок 35. Церебральный криптококкоз у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилин-эозин). В центре показана сформированная микрокиста, заполненная сферами криптококка.

При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) макроскопическая картина была представлена участками размягчения белого вещества ГМ. При гистологическом исследовании определялись разрежения мозговой ткани, периваскулярный и перичеллюлярный отек, очажки воспалительной инфильтрации (рисунок 36).



×400



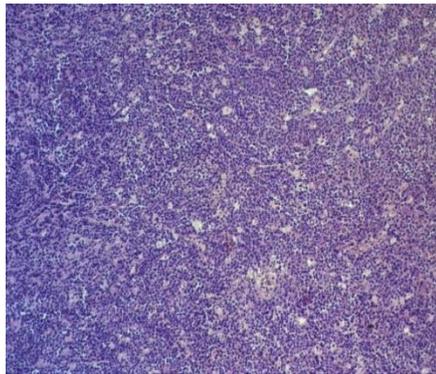
×400

Рисунок 36. ПМЛ у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилин-эозин).

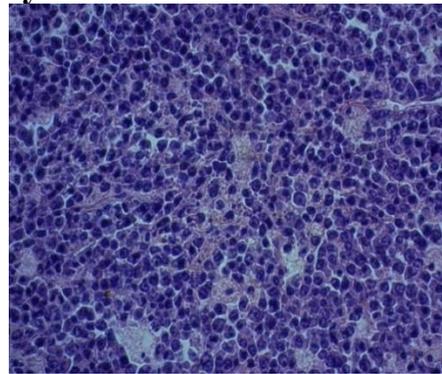
ВИЧ-ассоциированные опухоли (ВАО) в работе были представлены 2-я видами: В-клеточной лимфомой и саркомой Капоши.

В-клеточная лимфома была склонна к поражениям нелимфотических структур и тканей. Часто в патологический процесс были вовлечены печень, селезенка, ГМ, в тканях которых при гистологическом исследовании обнаруживались многочисленные опухолевые клетки (рисунок 37).

Лимфатический узел

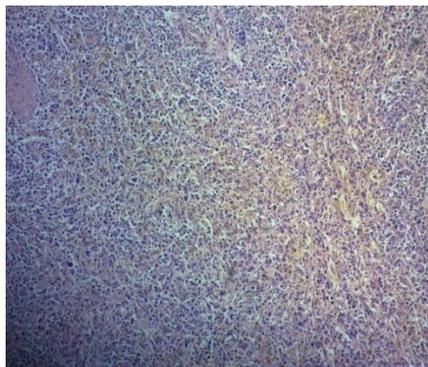


×100

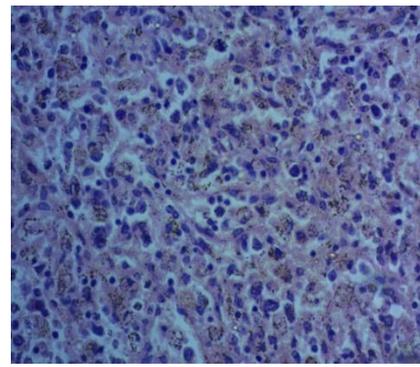


×400

Селезенка

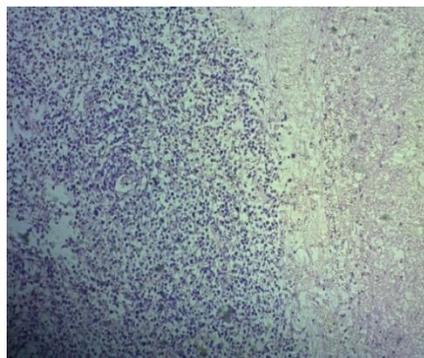


×100

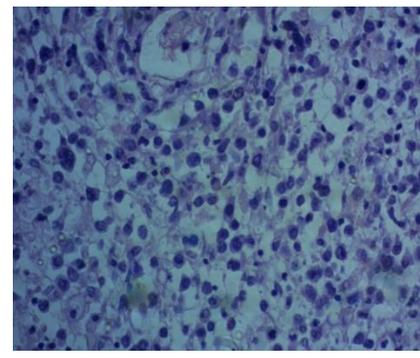


×400

ГМ



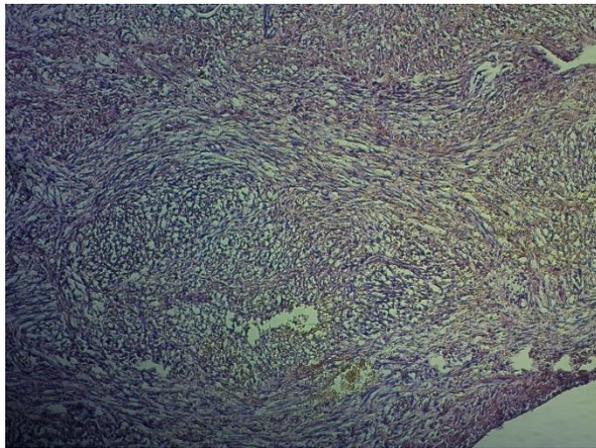
×100



×400

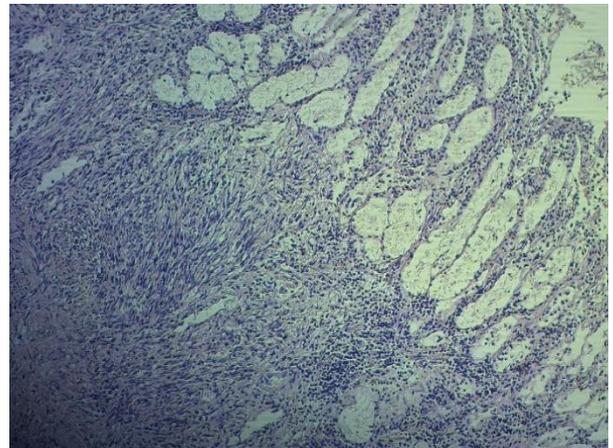
Рисунок 37. В-клеточная лимфома с экстранодальными поражениями у ВИЧ-инфицированного больного на поздних стадиях заболевания (окраска гематоксилином и эозином).

Саркома Капоши представляла собой опухоль сосудистого генеза, которая преимущественно поражала у ВИЧ-инфицированных больных кожу, печень, легкие, кишечник. При гистологическом исследовании обнаруживались хаотично расположенные сосудистые новообразования и их умеренная инфильтрация (рисунок 38).



×100

Печень



×100

Толстый кишечник

Рисунок 38. Саркома Капоши у ВИЧ-инфицированного больного (окраска гематоксилином и эозином).

Таким образом, проведенное исследование показало, что среди умерших ВИЧ-инфицированных больных высокая доля поздно выявленных больных, низкий охват АРВТ, позднее начало АРВТ.

По клиническим и морфологическим данным у умерших больных доминировала тяжелая патология легких и ГМ, которые были вызваны различными микроорганизмами. У 69,2% больных наблюдались ассоциации нескольких патогенов и очагов поражения.

Учитывая разнообразие оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний при проведении патоморфологического исследования у ВИЧ-инфицированных больных необходимо использовать большое количество патологического материала, взятого из разных локализаций, для детального изучения морфологических изменений.

ГЛАВА 5. ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

ТБ, ВИЧ-инфекция и особенно ВИЧ-ассоциированный ТБ являются «главными медицинскими и социальными проблемами во всем мире» [194]. Тема коинфекции, развитие ВИЧ-ассоциированного ТБ, имеет большую актуальность, так как в последние годы увеличивается количество коинфицированных больных и происходит утяжеление их состояния.

5.1. Эпидемиологический анализ коинфекции в СЗФО

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2018 г. в мире более 10 млн. человек (диапазон значений 9,0–11,1 млн.) были больны ТБ, из них более 1 млн. больных имели положительный ВИЧ-статус и около четверти из них умерли [208].

В Российской Федерации ежегодно наблюдается снижение заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ (рисунок 39).

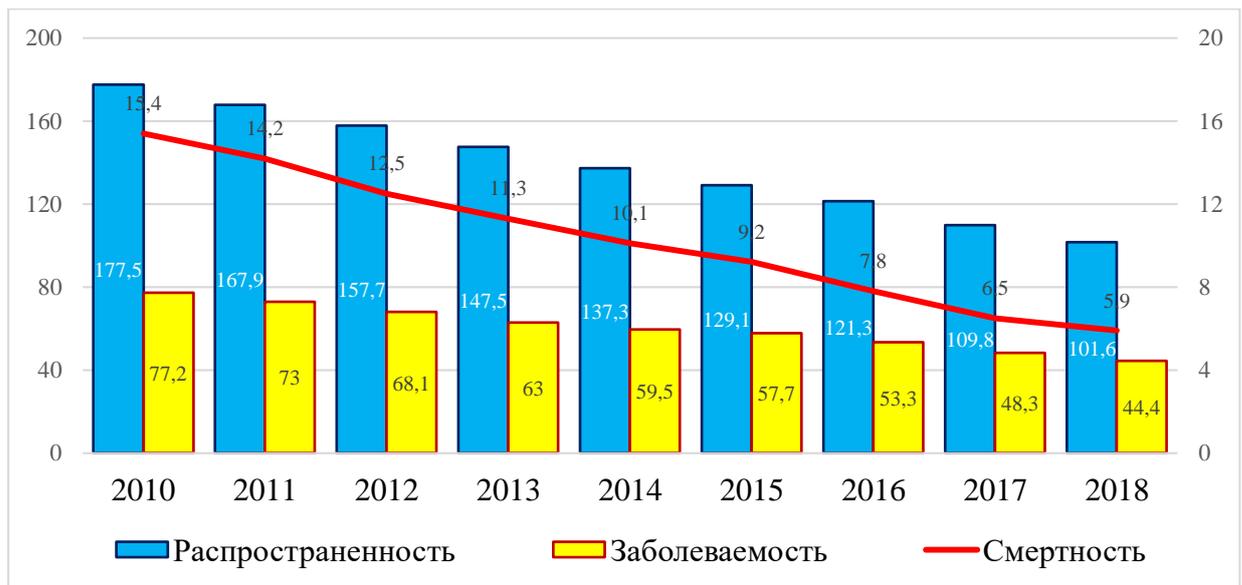


Рисунок 39. Основные эпидемиологические показатели по ТБ в Российской Федерации (на 100000 насел.).

В 2018 г. в сравнении с предыдущим годом (рисунок 39) наблюдается снижение показателей по ТБ (заболеваемость снизилась на 8,1%, распространенность - на 7,5%, смертность – на 9,2%).

Одновременно со снижением заболеваемости ТБ в стране ежегодно увеличивается заболеваемость ВИЧ-инфекцией (рисунок 40).

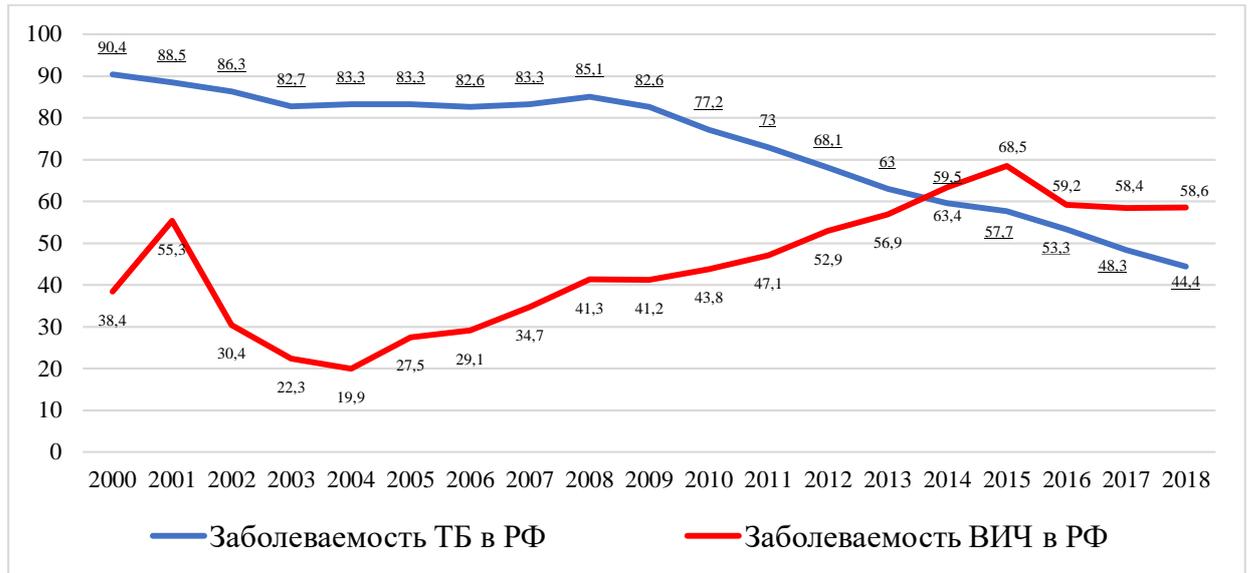


Рисунок 40. Заболеваемость ТБ и ВИЧ (на 100000 насел.).

При ВИЧ-инфекции поражаются СД4-лимфоциты, именно те клетки, которые активно учувствуют в противотуберкулёзной защите, поэтому при ВИЧ-инфекции латентный ТБ легко переходит в стадию активного заболевания [253]. В стране ежегодно увеличивается число ЛЖВ, параллельно с этим наблюдается ежегодный рост заболеваемости и распространенности коинфекции (рисунок 41, 42).

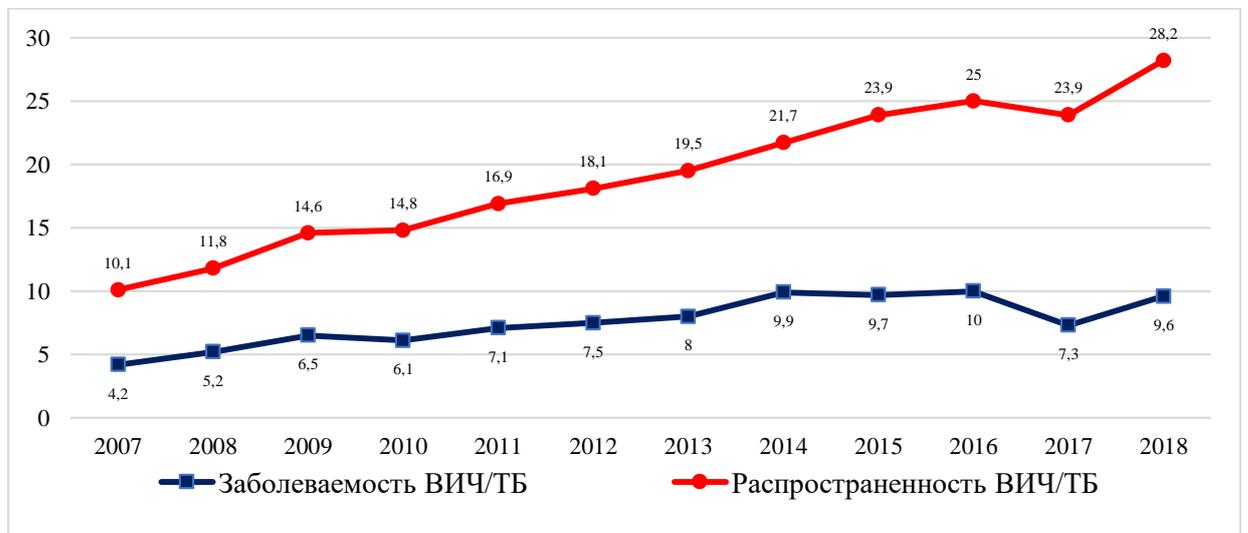


Рисунок 41. Заболеваемость и распространенность коинфекции в Российской Федерации (на 100000 населения).

Отличительными особенностями эпидемии коинфекции являются: поражение социально-незащищенных лиц — безработных, лиц, без определенного места жительства, мигрантов и некоторых других; вовлечение людей молодого возраста, а также потребителей наркотических веществ [117], у которых имеется повышенный риск развития ВГ, что отягощает течение ТБ и осложняет противотуберкулёзную терапию.

«Эпидемическая роль коинфекции неравнозначна для регионов с разной распространённостью ТБ и ВИЧ-инфекции» [172]. «В странах с низким уровнем распространения этих заболеваний доля коинфекции не превышает 30%» [158]. «В неблагополучных регионах ТБ развивается у 50-78% больных ВИЧ-инфекцией» [258].

На территории СЗФО показатели заболеваемости и распространенности коинфекции в период 2007-2018 гг. непрерывно увеличивались, однако в последние годы замечено небольшое снижение как заболеваемости, так и распространенности коинфекции (рисунок 42).

Снижение заболеваемости коинфекции в СЗФО 2015-2018 гг. было умеренным. Показатель распространенности коинфекции, в отличие от показателя заболеваемости, имел скачкообразную динамику с периодами его снижения и роста. Снижение распространенности коинфекции было более выраженным, с уменьшением показателя в два раза, с 29,2 в 2015 г. до 13,9 в 2018 г. (рисунок 42).

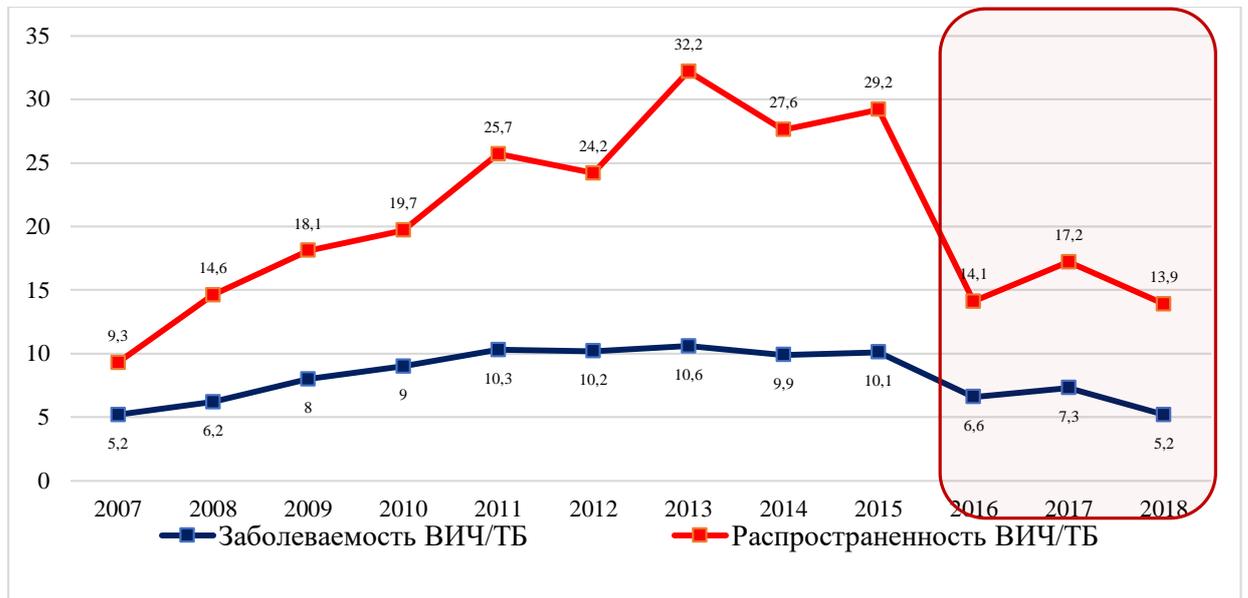


Рисунок 42. Заболеваемость и распространенность ТБ у ВИЧ-инфицированных больных в СЗФО (на 100000 населения, ф. № 61).

В Российской Федерации ежегодно растет доля коинфицированных больных в структуре ТБ, растёт смертность коинфицированных больных (рисунок 43).

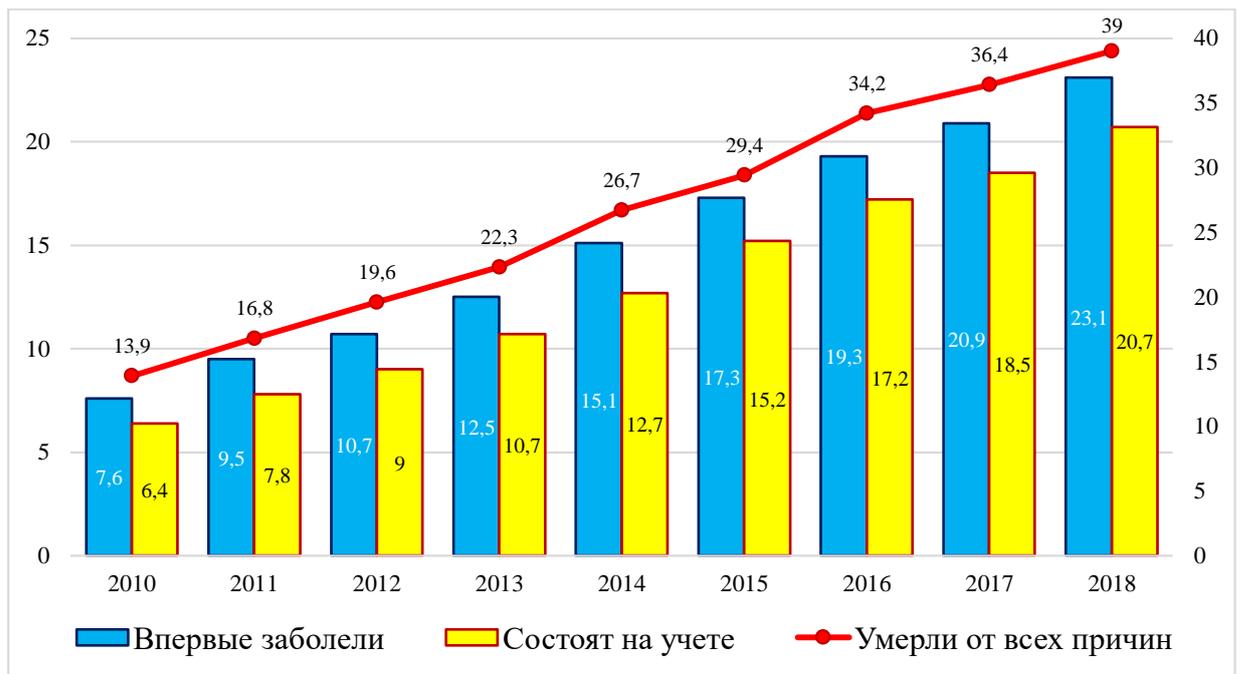


Рисунок 43. Доля коинфекции в структуре больных ТБ в Российской Федерации (%).

Подобный рост наблюдается и на территории СЗФО (рисунок 44).

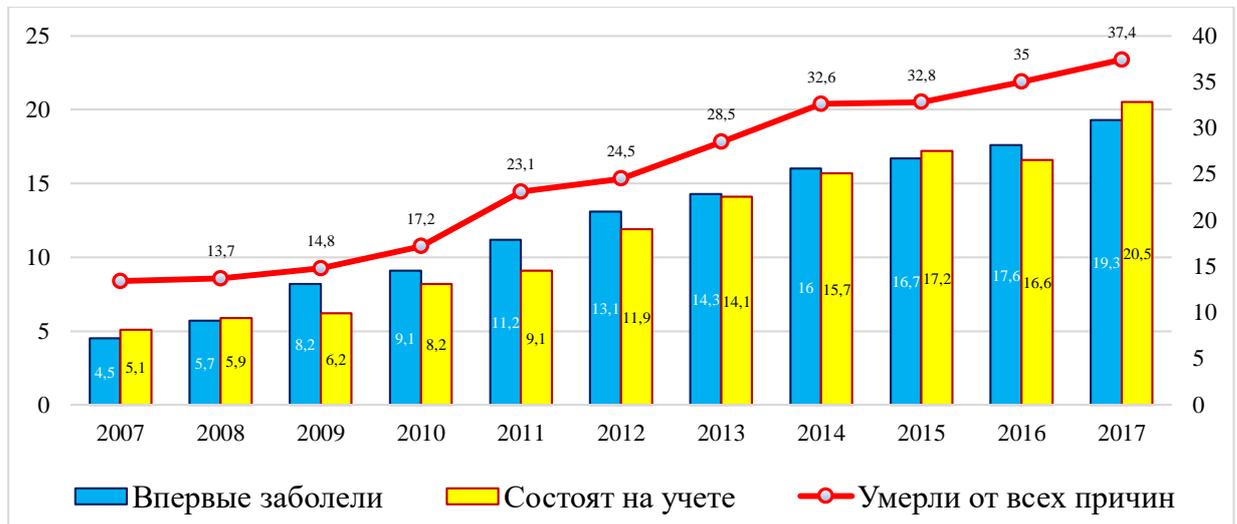


Рисунок 44. Доля коинфекции в структуре больных ТБ в СЗФО (%), ф. №33).

В СЗФО в 2017 г. почти каждый пятый (19,3%) впервые выявленный больной ТБ имел ВИЧ-инфекцию и каждый пятый пациент (20,5%), состоящий на диспансерном учете в противотуберкулезных организациях был инфицирован ВИЧ. 37,4% умерших больных с ТБ имели ВИЧ-положительный статус (рисунок 44).

На территории СЗФО коинфекция более всего распространена в Ленинградской области и Санкт-Петербурге. В Ленинградской области каждый третий (35,1%) впервые выявленный случай ТБ имеет ВИЧ-положительный диагноз, в Санкт-Петербурге каждый четвертый (23,7%) больной с впервые выявленным ТБ имеет сочетание с ВИЧ (рисунок 45).

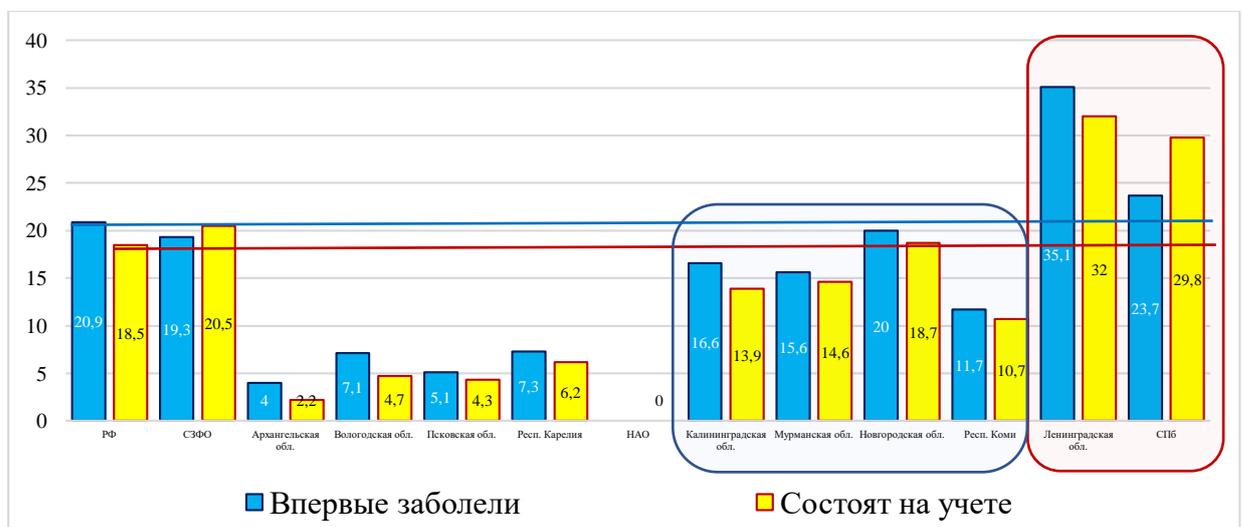


Рисунок 45. Доля коинфицированных пациентов в структуре больных ТБ в СЗФО в 2017 г. (%), ф. №33).

Также достаточно высокая доля коинфекции отмечена в Новгородской, Калининградской, Мурманской областях и Республике Коми (рисунок 45).

Заболеваемость ТБ среди ВИЧ-положительной популяции, многократно превосходит таковую среди постоянного ВИЧ-негативного населения. В динамике это превышение ежегодно возрастает, с наметившимся снижением с 2014 г. с 46,7 до 44,8 в 2017 г. (рисунок 46).

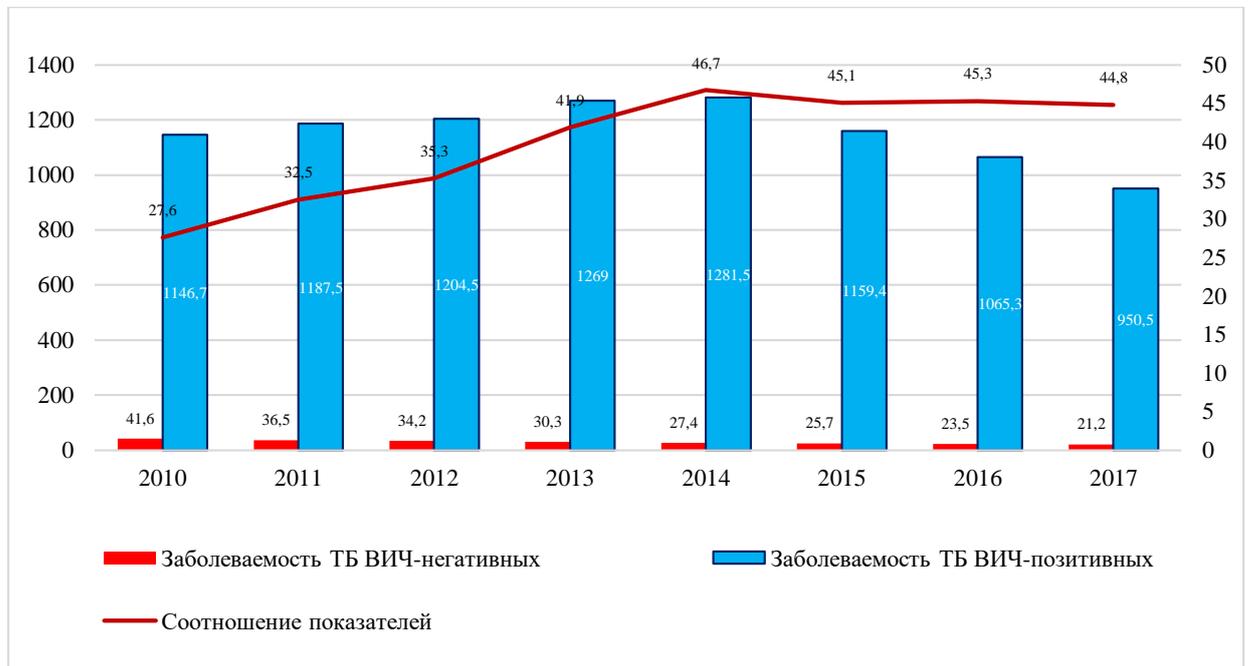


Рисунок 46. Заболеваемость ТБ у ВИЧ-негативных и ВИЧ-положительных лиц (ф. №33 и ф. № 61).

Заболеваемость ТБ у ВИЧ-негативного населения в 2017 г. в СЗФО составила 21,2. Данный показатель соответствует заболеваемости ТБ в 1987 г. (24,5), в период начала развития эпидемии ВИЧ-инфекции в стране.

В СЗФО по данным 2017 г. наибольшая разница между заболеваемостью ТБ среди ВИЧ-положительной популяции и ВИЧ-негативного населения отмечена в Ленинградской области (1542,7/20,7) с кратностью в 74,6 раз. Высокая разница двух показателей наблюдается в Новгородской, Вологодской областях, в Санкт-Петербурге и Республике Коми, что указывает на лидирующую роль ВИЧ-инфекции в распространении ТБ (рисунок 47).

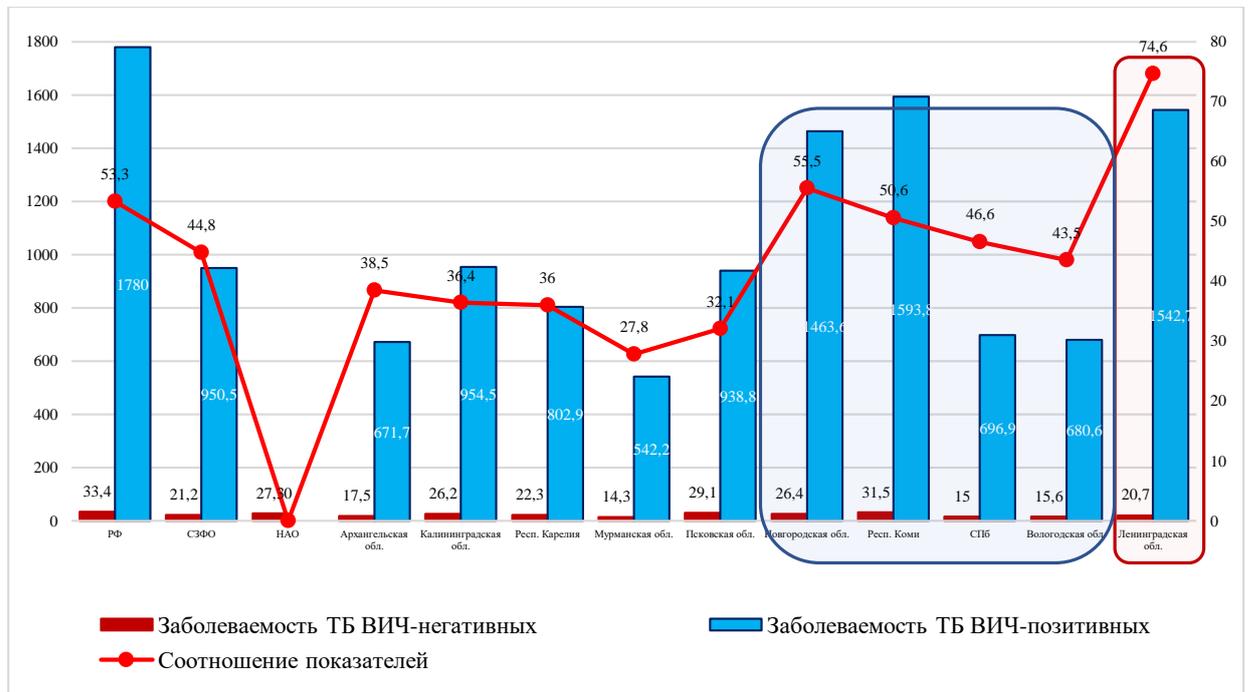


Рисунок 47. Заболеваемость ТБ ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного населения СЗФО в 2017 г. (на 100000 населения, ф. №33)

«В последние годы в России наметилась тенденция к изменению характера эпидемии коинфекции из-за роста количества больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции» [158]. ТБ у ВИЧ-инфицированных больных развивается преимущественно при выраженной иммуносупрессии [111, 117]. Поэтому, очевиден рост количества новых случаев коинфекции на фоне увеличения числа ВИЧ-инфицированных больных с продвинутыми стадиями заболевания.

За последнее десятилетие в СЗФО увеличилось число ВИЧ-инфицированных больных с поздними стадиями заболевания в 7,7 раза (с 3331 в 2007 г. до 25580 человек в 2017 г.), а показатель заболеваемости коинфекцией увеличился лишь в 1,4 раза (с 5,2 в 2007 г. до 7,3 в 2017 г.) (рисунок 48).

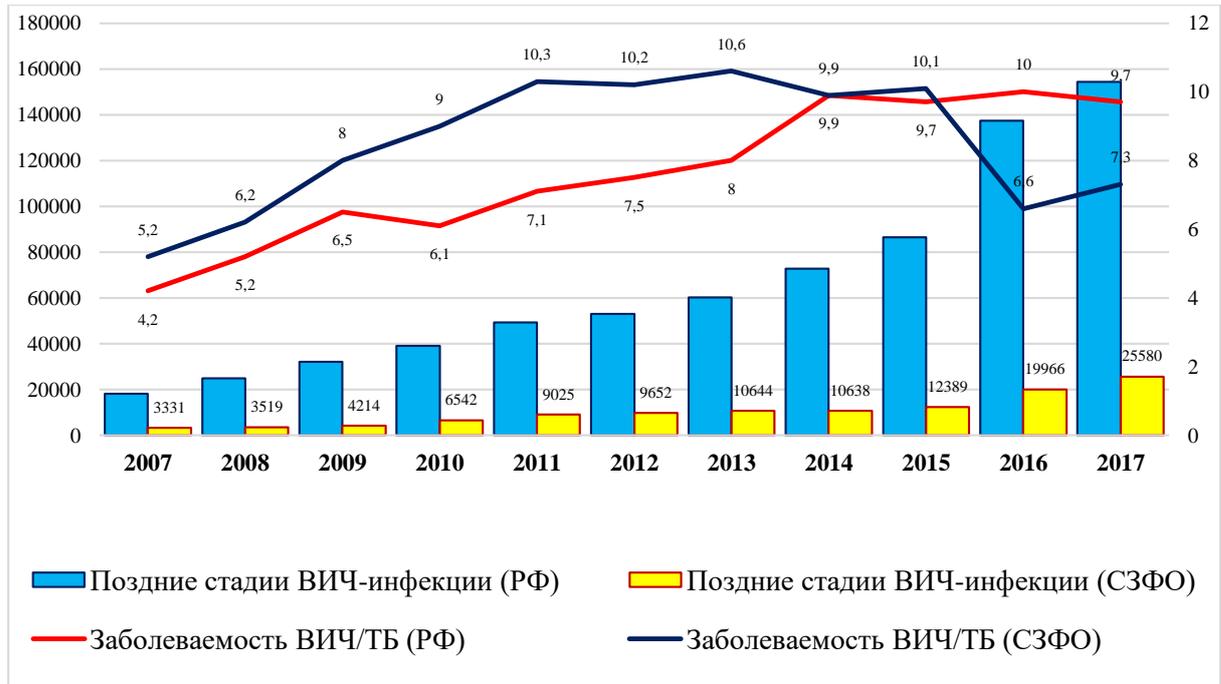


Рисунок 48. Соотношение количества прогрессирующих стадий ВИЧ-инфекции к заболеваемости коинфекцией (абс.ч., на 100000 населения, ф.№61).

В Российской Федерации также увеличилось число лиц с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции за период с 2007-2017 гг. в 8,5 раз, с 18206 до 154357 человек на фоне неуклонного роста показателя заболеваемости с 4,2 в 2007 г. до 9,7 в 2017 г. (рисунок 48).

ВИЧ-инфицированные пациенты с продвинутыми стадиями заболевания сконцентрированы в 2-ух субъектах: в Санкт-Петербурге (66,9%) и Ленинградской области (15,2%), отсюда и преобладание на данных территориях высокой доли впервые выявленных случаев коинфекции (рисунок 49).

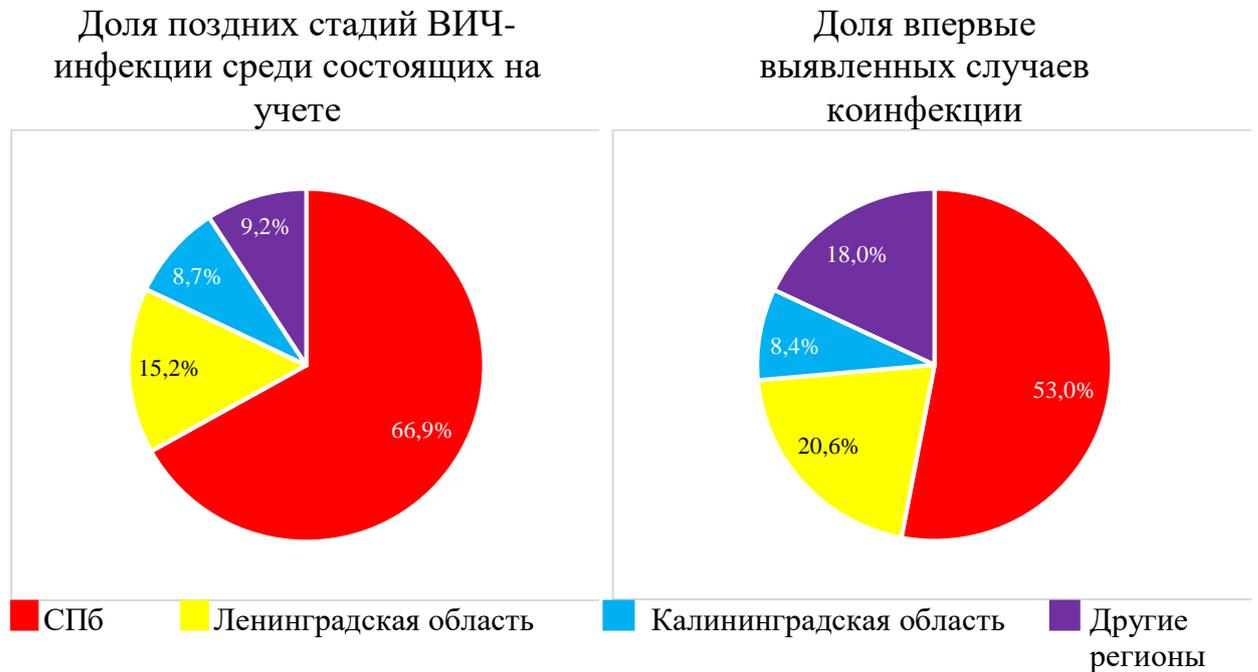


Рисунок 49. Общая доля поздних стадий ВИЧ-инфекции и доля впервые выявленных случаев коинфекции в период с 2007 г. по 2017 г. в СЗФО (%), ф. №61).

При сравнении уровня заболеваемости коинфекцией с частотой поздних стадий ВИЧ-инфекции было выявлено, что на некоторых территориях наблюдается прямая зависимость уровня заболеваемости. Данная зависимость наблюдалась в Ленинградской и Новгородской областях (рисунок 50), что указывает на несовершенство проводимых профилактических мер в отношении ТБ на данных территориях и о необходимости их усиления.

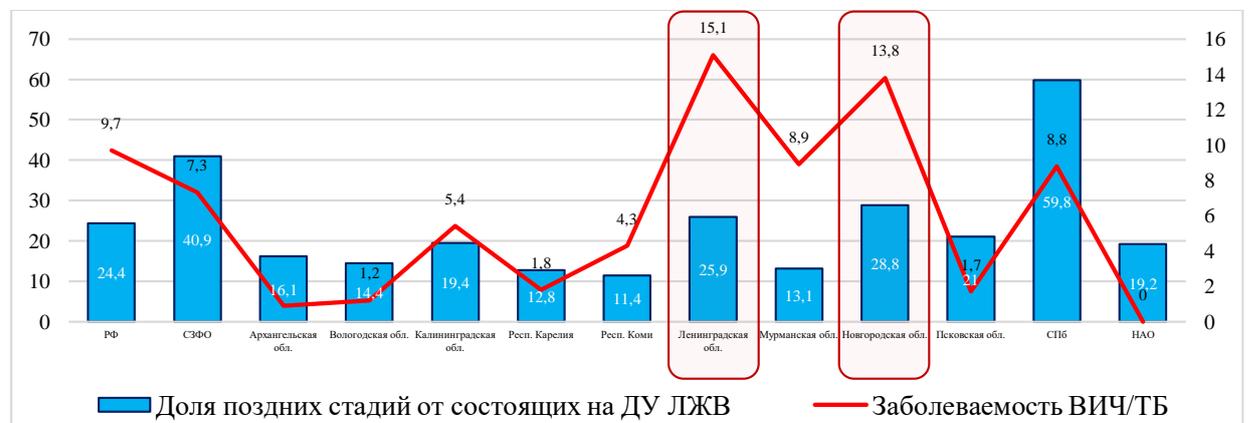


Рисунок 50. Сопоставление уровня заболеваемости коинфекцией к доли поздних стадий ВИЧ-инфекции в 2017 г. в СЗФО (на 100000 населения к %, ф. №61).

Обратная зависимость наблюдалась в Санкт-Петербурге, где на фоне высокой доли ВИЧ-инфицированных больных регистрировался невысокий уровень заболеваемости коинфекцией (рисунок 50), что указывает на эффективность проводимых противотуберкулезных и других мер противодействия распространению коинфекции.

Смертность коинфицированных пациентов значительно выше, чем смертность ВИЧ-инфицированных больных без ТБ (рисунок 51).

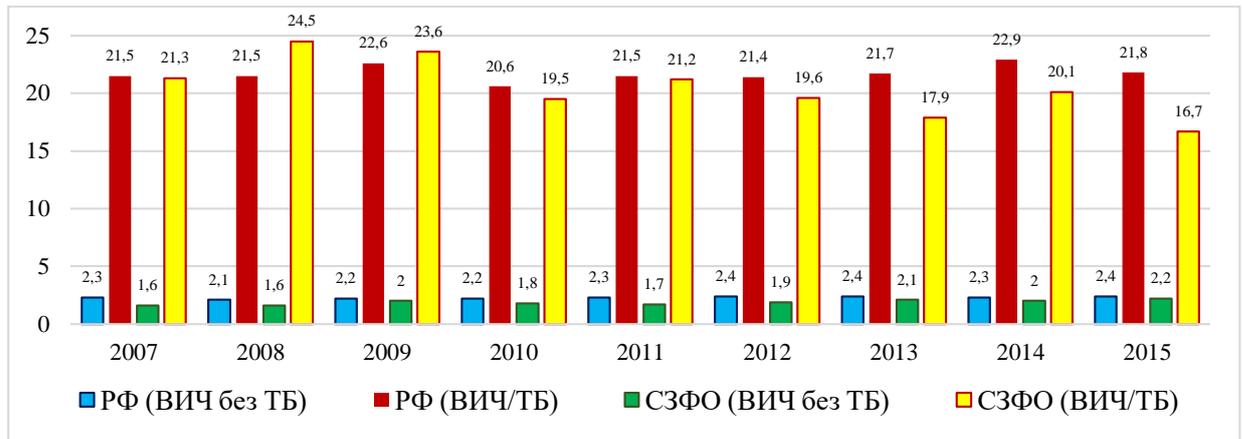


Рисунок 51. Летальность коинфицированных больных и ВИЧ-инфицированных больных без ТБ (%), ф. №61).

Значительная доля умерших больных от коинфекции также регистрируется в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (рисунок 52). Так как на данных территориях регистрируется высокая плотность распространения ВИЧ-инфекции и коинфекции.

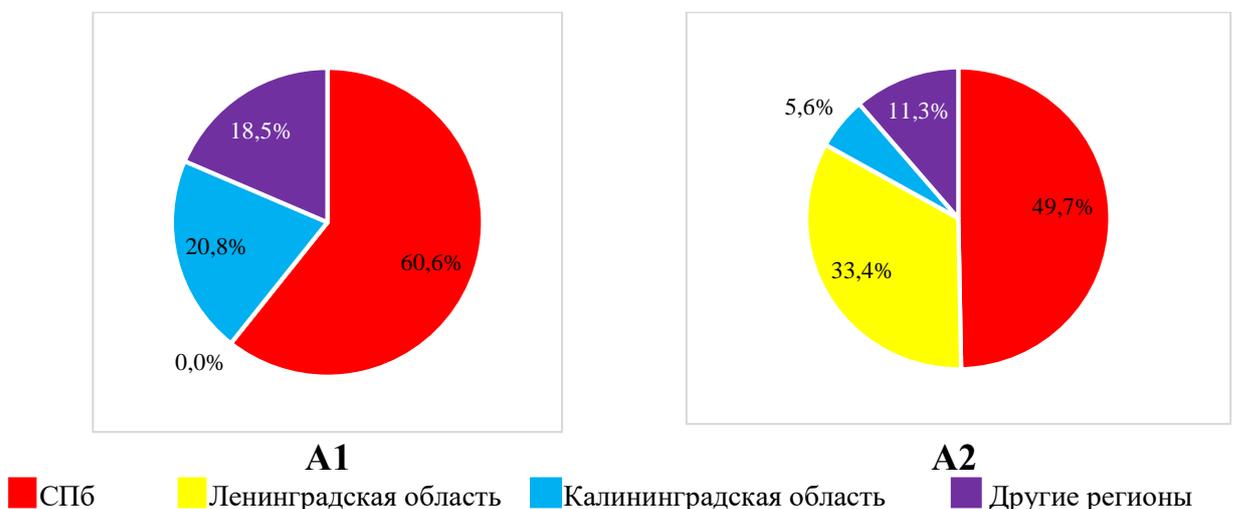


Рисунок 52. Доля умерших от ТБ людей, живущих с ВИЧ на территориях СЗФО в 2007 (A1) и 2015 (A2) гг. (%), ф. №61).

В Калининградской области наблюдается снижение доли умерших (рисунок 52).

Обобщая все вышесказанное можно сделать вывод, что ТБ в данный момент времени следует рассматривать как проблему коморбидных состояний.

Основные этапы развития коинфекции представлены на рисунке 53.



Рисунок 53. Этапы развития коинфекции в Российской Федерации.

Как мы видим, в 2001 г. в нашей стране впервые появились коинфицированные больные, так как именно в это время произошло проникновение ВИЧ-инфекции в популяцию больных с хроническими формами ТБ. В последние 2-4 года наблюдается развитие тяжелых случаев генерализованного ТБ с развитием тяжелых форм ОИ, характерных для поздних стадий ВИЧ-инфекции (рисунок 53).

В итоге в настоящее время в Российской Федерации, каждый 4-й больной ТБ является коинфицированным больным (рисунок 54).

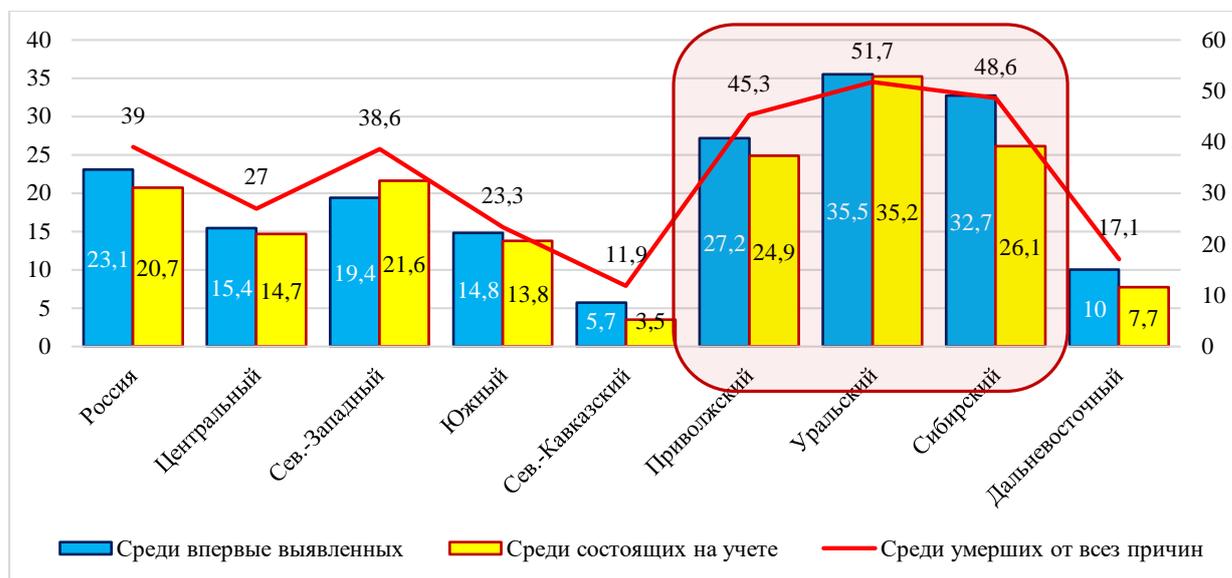


Рисунок 54. Доля ВИЧ-инфицированных больных в структуре больных ТБ в Российской Федерации в 2018 г. (%).

В ряде округов страны превышены общероссийские показатели. Это традиционные для ВИЧ-медицины регионы – Уральский ФО, Сибирский ФО, Приволжский ФО. На данных территориях каждый третий случай ТБ это коинфекция.

Таким образом, проблема коинфекции для СЗФО и Российской Федерации в целом крайне актуальна. На показатели заболеваемости и распространенности коинфекции существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. В эпидемию коинфекции втянуты лица молодого возраста, наиболее трудоспособные и репродуктивно активные лица, а также социально-дезадаптированные лица, среди которых высокая доля ПИН. Рост числа больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции приводит к росту заболеваемости коинфекцией. Преобладающая часть коинфицированных пациентов сконцентрирована в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. В последнее время наблюдается развитие тяжелых форм ТБ у ВИЧ-инфицированных больных с тяжелым иммунодефицитом. При отсутствии адекватных профилактических и лечебных мероприятий рост распространенности коинфекции может ежегодно продолжаться. Высокая распространенность коинфекции будет способствовать увеличению летальности в группе коинфицированных больных, расширению резервуара

для развития ВИЧ-инфекции и ТБ, увеличению риска передачи ВИЧ-инфекции и ТБ в общую популяцию людей.

5.2. Клинические формы и проявления коинфекции, медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания.

Клинические формы и проявления коинфекции разнообразны, зависят от уровня CD4-лимфоцитов. Вариабельность течения коинфекции порой затрудняет своевременное выявление больных. Поздняя диагностика коинфекции и тяжёлое течение повышают риск летального исхода.

В работе изучены факторы, влияющие на развитие, течение и исход коинфекции (для этого проанализированы 137 случаев коинфекции).

Среди наблюдаемых больных преобладали мужчины 69,3%. Средний возраст коинфицированных пациентов составил $37,4 \pm 0,71$ лет. Доля не работающих больных составила 88,3%.

В работе у половины больных (55,5%) наблюдалось первичные выявление ТБ. Контакт с больными ТБ наблюдался у 40,9% больных, в том числе у 71,4% в пенитерциальных учреждениях.

В работе было доказано, что развитие коинфекции усугубляет степень иммуносупрессии (таблица 22). Преобладающая часть коинфицированных больных (56,2%) имела крайне низкое количество CD4-лимфоцитов.

Таблица 22 - Количество CD4-лимфоцитов у коинфицированных больных (n=137).

Количество CD4-лимфоцитов (кл/мкл)	более 500	499-350	349-200	199-50	Ниже 50
Относительный показатель (%)	11,7	13,1	18,9	26,3	29,9

У пациентов с выраженной иммуносупрессией имелся повышенный риск развития генерализованного ТБ (таблица 23).

Таблица 23 – Зависимость формы туберкулезного процесса от уровня CD4-лимфоцитов (n=137).

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

Пациенты с выраженной иммуносупрессией, имеют повышенный риск развития оппортунистических инфекций. В работе практически у каждого третьего больного (28,4%) помимо ВИЧ-инфекции и активного ТБ наблюдалось развитие и/или течение оппортунистических инфекций (рисунок 55), что суммарно утяжеляло течение заболевания и требовало от специалистов дополнительной подготовки по сопутствующей патологии, а также специального лабораторно-инструментального оснащения.

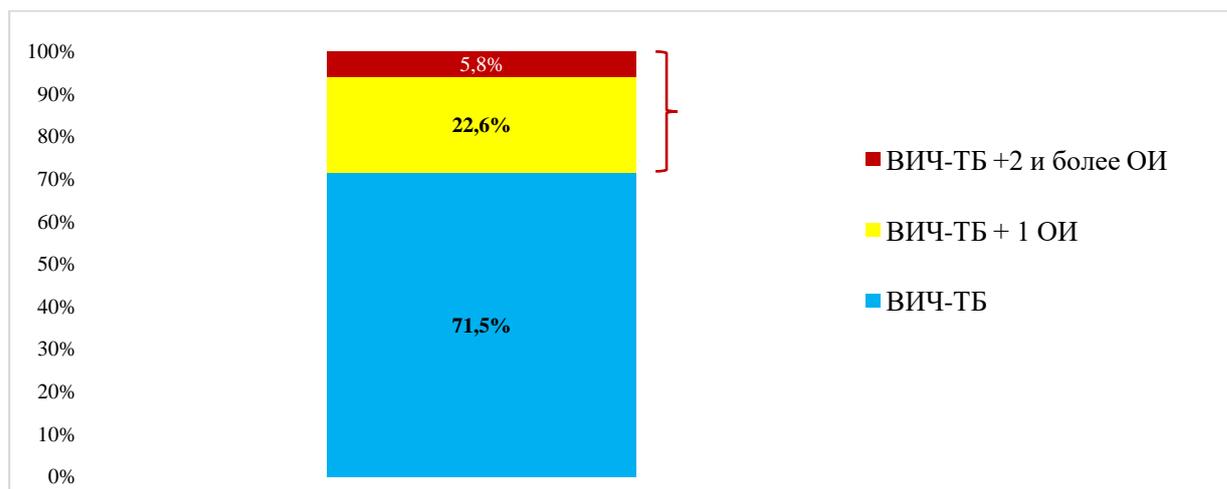


Рисунок 55. Структура коморбидных состояний у наблюдаемых больных (n=137).

ОИ - оппортунистическая инфекция.

Высокую частоту генерализованных форм ТБ можно объяснить неспособностью иммунной системы локализовать патологический очаг, и как следствие развитие лимфогенной и гематогенной диссеминации возбудителя

[128].

В 73,4% у коинфицированных больных генерализованный ТБ протекал со специфическим поражением легких (таблица 24).

Таблица 24 – Особенности клинического течения генерализованного ТБ у коинфицированных больных (n=64).

	n	%	
Генерализованный ТБ + туберкулезное поражение легких	34	53,1	73,4
Генерализованный ТБ + туберкулезное поражение легких+ ВГЛУ*	13	20,3	
Генерализованный ТБ + ВГЛУ*	11	17,2	
Генерализованный ТБ без поражения легких и ВГЛУ*	6	9,37	

*ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

У коинфицированных больных достоверно чаще наблюдался ТБ лимфатических узлов (75%), мочеполовой системы (29,7%), ГМ и его оболочек (23,5%), селезенки (14,1%), опорно-двигательного аппарата (14,1%), кишечника (12,5%) и печени (9,4%) (рисунок 56).

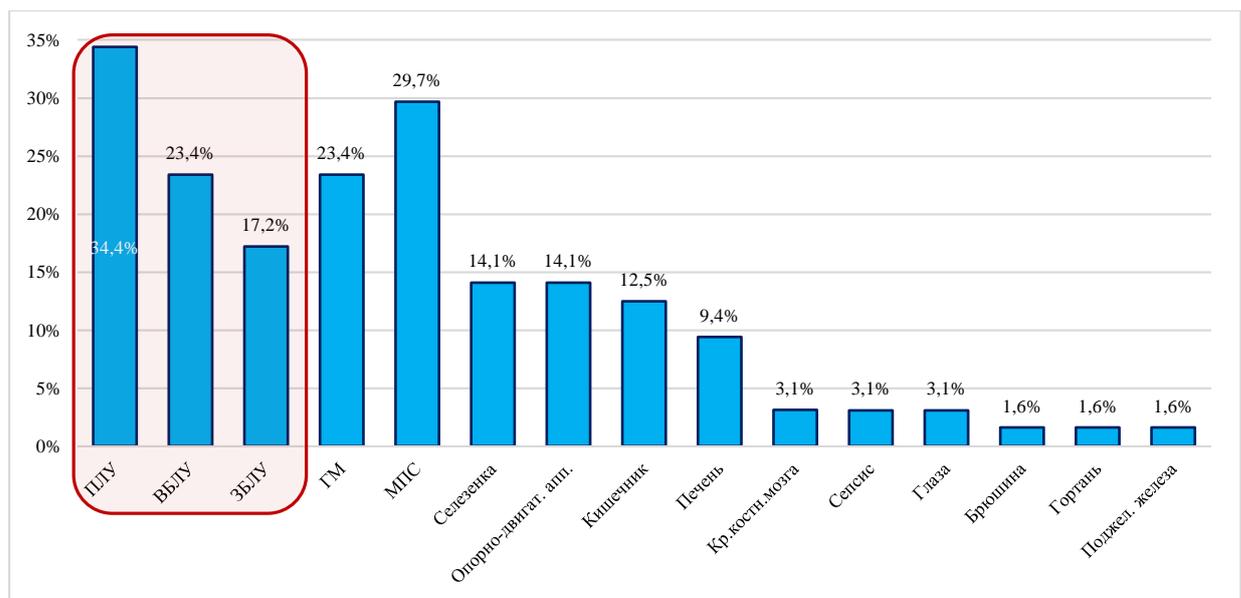


Рисунок 56. Структура генерализованного ТБ у ВИЧ-инфицированных больных (n=64).

ПЛУ – периферические лимфатические узлы

ВБЛУ – внутрибрюшные лимфатические узлы

ЗБЛУ – забрюшинные лимфатические узлы

МПС - мочеполовая система

Высокая доля вовлечения в туберкулезный процесс органов лимфоидной системы, свидетельствует о преобладании лимфогенного распространения МБТ над гематогенным. Преимущественно поражались ПЛУ (34,4%), ВБЛУ (23,4%) и ЗБЛУ (17,2%).

Вторым по частоте встречаемости был ТБ почек. В клинической картине преобладал интоксикационный синдром, постановка диагноза осуществлялась по данным лабораторного обследования. Летальность при данной патологии составила 21%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $168 \pm 64,7$ кл/мкл.

Несколько реже встречался ТБ ГМ. В клинической картине преобладал интоксикационный синдром, а также признаки отека ГМ. Летальность при данной патологии составила 33%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $165 \pm 50,3$ кл/мкл.

Диагноз ТБ селезенки и печени устанавливался по клиническим и морфологическим данным. По клиническим данным ТБ селезенки был заподозрен лишь у 55,6% больных, а ТБ печени у 33,3%, в других случаях данные диагнозы были выявлены только при аутопсии. Летальность при данной патологии составила 31,6%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $171 \pm 45,4$ кл/мкл.

Туберкулезное поражение опорно-двигательной системы наблюдалось в 14,1% случаев, протекало в виде спондилитов, поражения тазобедренных и коленных суставов. Летальность при данной патологии отсутствовала, среднее количество CD4-лимфоцитов - $103 \pm 83,4$ кл/мкл.

Генерализованный ТБ преимущественно развивался у коинфицированных больных с крайне низким уровнем CD4-лимфоцитов (менее 50 кл/мкл) (рисунок 57).

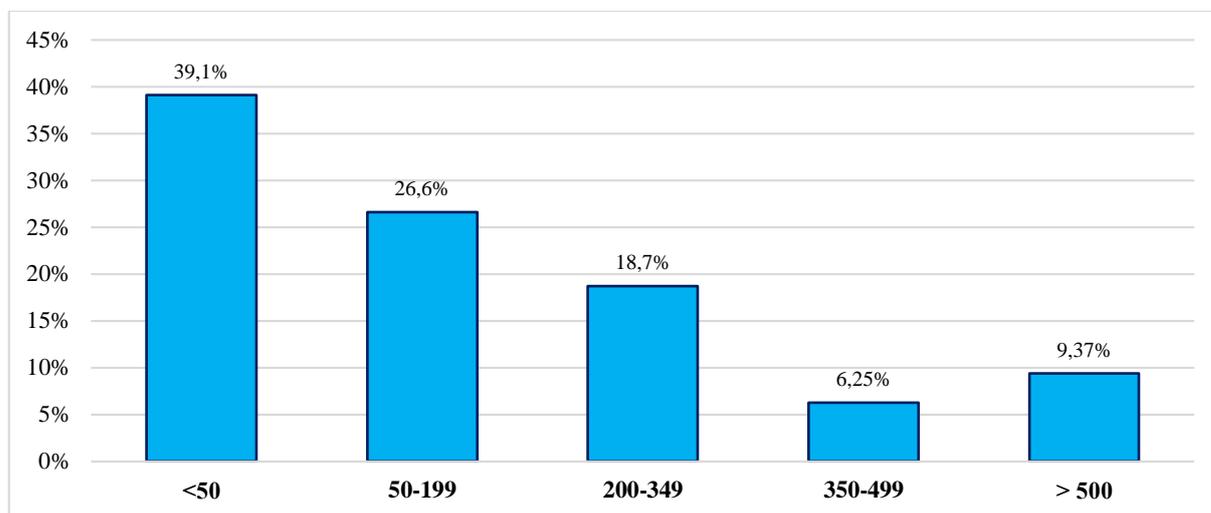


Рисунок 57. Частота развития генерализованного ТБ при разных уровнях иммунодефицита (%) (n=64).

В группе коинфицированных больных регистрировалось позднее начало АРВТ, несмотря на длительный срок инфицирования ВИЧ. В 60,8% случаев больные начинали принимать АРВТ после выявления туберкулезного процесса (рисунок 58, таблица 25). Таким образом, сделать вывод о влиянии высоко специфичной АРВТ на развитие туберкулезного процесса у ВИЧ-инфицированных больных не представляется возможным.

Таблица 25 – Длительность ВИЧ-инфекции у коинфицированных больных и охват АРВТ (n=137).

	Генерализованный ТБ (n=64)		ТБ ОГК (n=73)
	Относит.ч.		Относит.ч.
Стаж ВИЧ-инфекции			
до 12 месяцев	18,75		15,07
1 - 5 лет	15,6		19,2
6 - 10 лет	29,7	65,6	36,9
более 10 лет	35,9		28,8
АРВТ			
Да	68,7		79,4
Нет	31,2		20,5
Сроки назначения АРВТ, у тех больных, кто получал АРВТ (n=44; n=58)			
до ТБ	43,2		36,2
после ТБ	56,8		63,8
Длительность АРВТ, у тех больных, кто получал АРВТ (n=44; n=58)			
< 12 мес.	56,8		72,4
от 1 до 4 лет	22,7		18,9
5 и более лет	20,4		8,62

Ситуацию необходимо координально менять в сторону раннего начала АРВТ и при этом обязательно повышать приверженность пациентов как к АРВТ, так и к ДУ и химиопрофилактике ТБ, при необходимости ее применения.

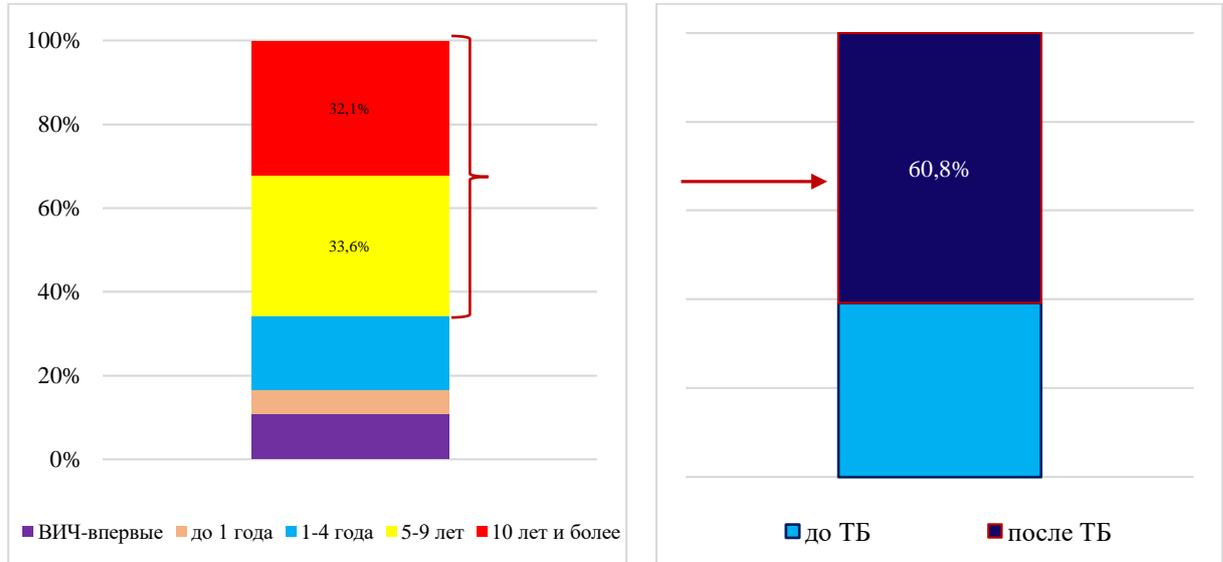


Рисунок 58. Стаж ВИЧ-инфекции и сроки назначения АРВТ (n=137).

Летальность в группе больных генерализованным ТБ была выше, чем летальность в группе больных с легочной формой ТБ. В данной работе показано, что присоединение к противотуберкулезной терапии АРВТ снижает летальность в 8 раз даже в группе больных с генерализованным ТБ (таблица 26).

Таблица 26 - Летальность у коинфицированных пациентов ВИЧ-ТБ (n=137).

	Генерализованный ТБ (n=64)	ТБ ОГК (n=73)
Летальность	9 (14,1%)	1 (1,37%)
Летальность на АРВТ	1 (1,56%)	1 (1,37%)
Летальность без АРВТ	8 (12,5)	-

По данным Б.Дж. Нгови у коинфицированных больных наблюдается невысокая частота бактериовыделения [511].

В работе было выявлено, что у коинфицированных больных частота бактериовыделения увеличивается по мере снижения количества СД4-лимфоцитов. При крайне выраженной иммуносупрессии (количество СД4-

лимфоцитов меньше 50 кл/мкл) частота бактериовыделения вновь снижается. (рисунок 59).

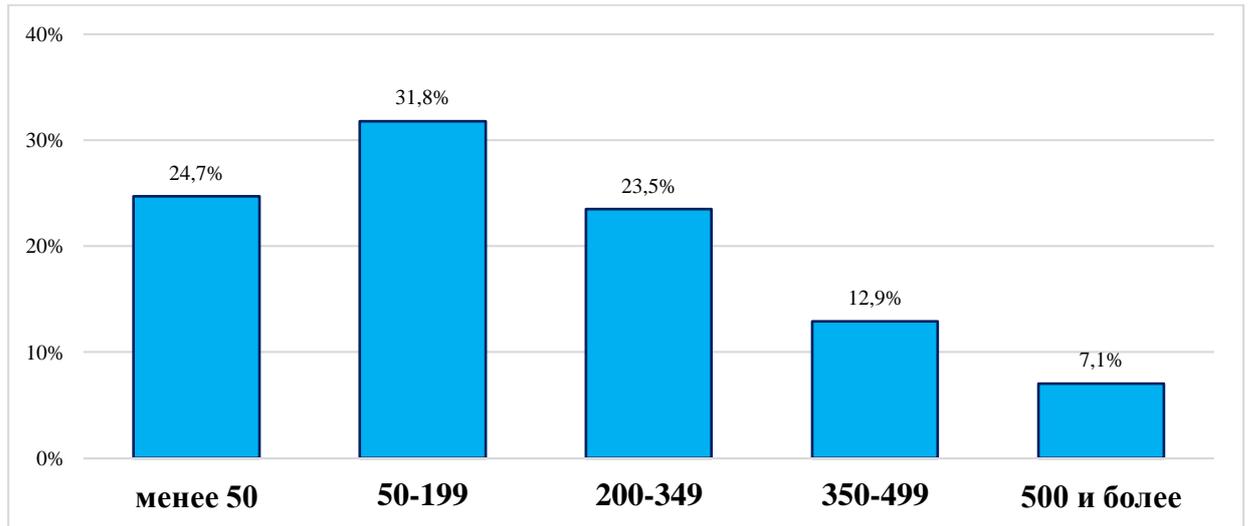


Рисунок 59. Бактериовыделение у коинфицированных больных в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов (n=85).

Доля ЛУ МБТ у коинфицированных больных составила 56,2%. В представленной работе частота ЛУ МБТ не зависела от факта пребывания больного в пенитенциарных учреждениях (49,3% против 50,6%), с увеличением иммуносупрессии наблюдалось увеличение частоты ЛУ МБТ (рисунок 60).

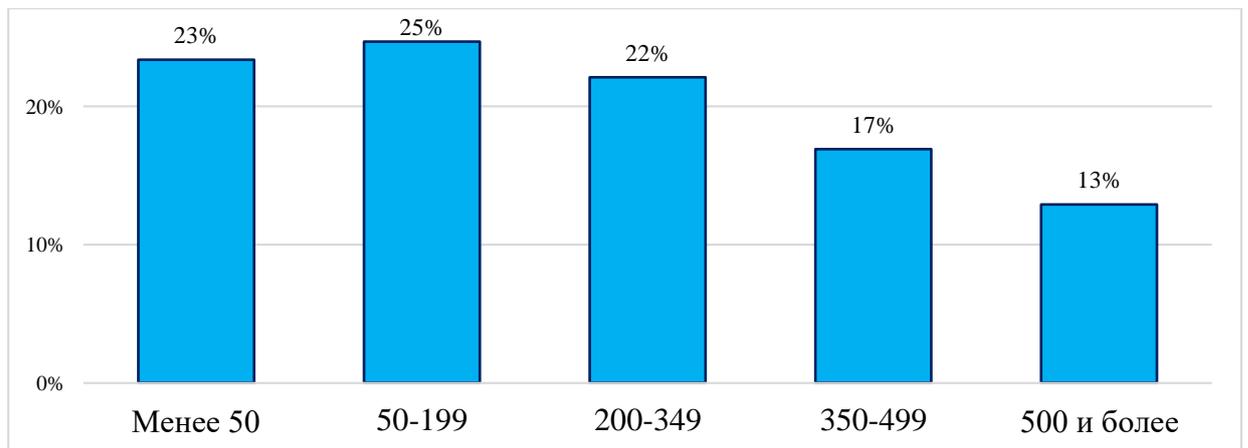


Рисунок 60. Зависимость частоты ЛУ формы ТБ от уровня CD4-лимфоцитов (n= 77).

При проведении корреляционного анализа не выявлено влияние ЛУ МБТ на форму туберкулезного процесса (46,7% при генерализованном ТБ) и частоту летального исхода.

Таким образом, у 40,9% коинфицированных больных имелся контакта по ТБ, который наиболее часто происходил в местах лишения свободы.

Клинические формы и проявления ТБ у коинфицированных больных зависят от уровня CD4-лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммуносупрессией имеется повышенный риск развития внелегочных форм ТБ (65,7% против 47,9%).

Ведущей клинической формой ТБ являлся генерализованный ТБ, который наиболее часто протекал с поражением лимфатических узлов (75%), ГМ и его оболочек (23,5%), мочеполовой системы (29,7%), селезенки (14,1%), кишечника (12,5%), печени (9,4%). Летальность в группе больных генерализованным ТБ была выше, чем летальность в группе больных с легочной формой ТБ, присоединение к противотуберкулезной терапии АРВТ снижает летальность в 8 раз даже в группе больных с генерализованным ТБ.

5.3. Морфологические изменения при ТБ у коинфицированных больных

По данным Зюзя Ю.Р., 2012 г. «морфологическая картина туберкулезного воспаления по мере развития иммунодефицита теряет черты специфичности» [71].

В работе проведено патоморфологическое исследование 74 ВИЧ-инфицированных пациентов, у 16,2% наблюдалось развитие ТБ (таблица 27). На долю генерализованного ТБ приходилось 66,7%. В 33,3% наблюдался ТБ ОГК.

Таблица 27 - Частота развития коинфекции у умерших больных (n=74).

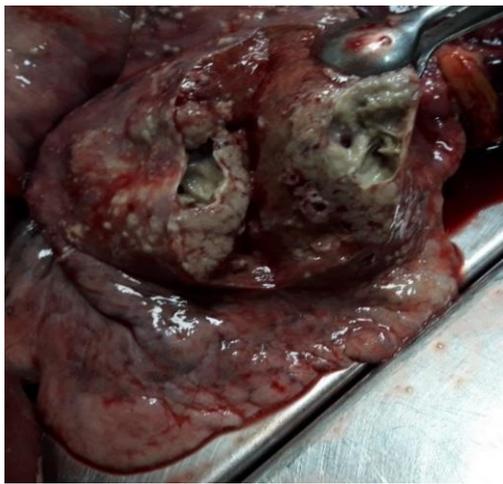
	Частота встречаемости (%)
Общее количество больных туберкулезом:	16,2
из них ТБ органов грудной клетки	33,3
из них генерализованные формы ТБ	66,7

Указанная летальность от ТБ не является истинной. Так как в работе приведен анализ умерших больных в условия специализированного отделения

Новгородской областной инфекционной больницы. Данное отделение не является профильным для коинфицированных больных.

Клинические формы и морфологические изменения при ТБ у коинфицированных больных зависели от уровня CD4-лимфоцитов.

При уровне CD4-лимфоцитов выше 350 кл/мкл наблюдалось преимущественное поражение легочной ткани. При макроскопическом исследовании в легких обнаруживались инкапсулированные очаги казеозного некроза (рисунок 61).



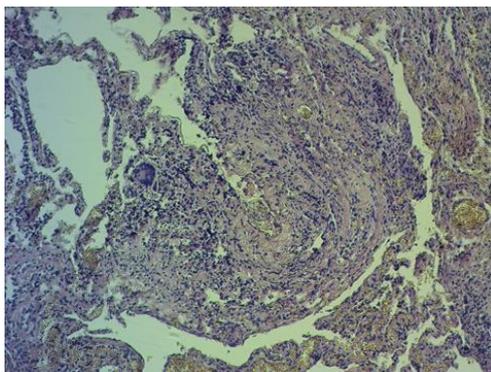
А



Б

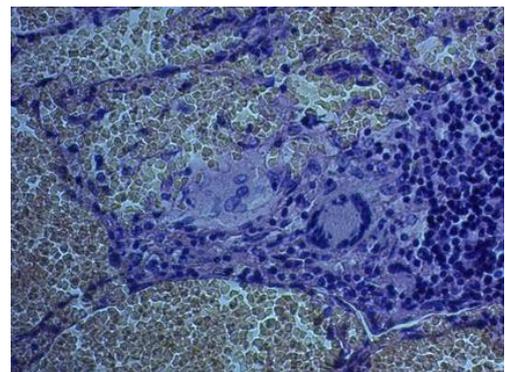
Рисунок 61. Инкапсулированный очаг туберкулезного некроза (А) в легком, распространение туберкулезного воспаления (Б).

При гистологическом исследовании наблюдалось типичное гранулематозное воспаление с центральной зоной казеозного некроза, с наличием гигантских клеток Лангханса (рисунок 62).



×100

Туберкулезная гранулема

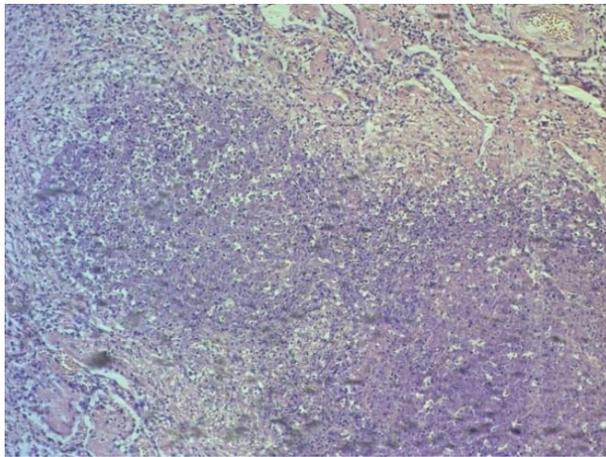


×400

Гигантская клетка Лангханса

Рисунок 62. ТБ легких у коинфицированных больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

При уровне CD4-лимфоцитов ниже 350 кл/мкл (на поздних стадиях ВИЧ-инфекции) ТБ преимущественно протекал в генерализованной форме с поражением различных органов и систем. При гистологическом исследовании наблюдалась смена гранулематозного воспаления на развитие экссудативно-некротической реакции при полном отсутствии клеток Лангханса. (рисунок 63).



Экссудативно-некротическое воспаление, отсутствии клеток Лангханса.

×100

Рисунок 63. ТБ легких у коинфицированных больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Патогмоничным признаком туберкулезного воспаления у коинфицированных больных является развитие ТБ ВГЛУ, который развивается уже на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. При этом ВГЛУ увеличены, имеют утолщенную плотную капсулу, внутри лимфатического узла определяется тотальный казеозный некрозом паренхимы (рисунок 64).



Рисунок 64. ТБ ВГЛУ у коинфицированного больного.

Как видно из таблицы 28 у умерших коинфицированных больных превалировал генерализованный ТБ.

Таблица 28 – Структура поражения органов при генерализованном ТБ у умерших коинфицированных больных (n=74).

	Частота встречаемости (%)
ТБ ОГК	5,41
ТБ генерализованный	10,8
В том числе:	
ТБ селезенки	75
ТБ легких	62,5
ТБ ГМ и его оболочек	50
ТБ печени	37,5
ТБ лимфатических узлов	25
ТБ почек	25

Преобладающее развитие генерализованных форм ТБ объяснялось низким уровнем CD4-лимфоцитов (у 90,5% больных уровень CD4-лимфоцитов на момент заболевания был ниже 200 кл/мкл). Низкий уровень CD4-лимфоцитов у умерших объяснялся отсутствием АРВТ (75,7% умерших больных, не применяли АРВТ) (таблица 29).

Таблица 29 – Зависимость исхода коинфекции от степени иммуносупрессии и приема АРВТ (n=74)

	Частота встречаемости (%)
Количество CD4-лимфоцитов (кл/мкл)	
менее 50	67,6%
50-199	22,9%
200-349	6,76%
350-499	2,71%
500 и более	-
Прием АРВТ	
АРВТ-	75,7%
АРВТ+	24,3%
в том числе, назначенная АРВТ, при последней госпитализации	44,4%

У 75% умерших больных от генерализованного ТБ наблюдалось развитие ТБ селезенки. При макроскопическом исследовании селезенки всегда была увеличена в размерах, в разрезе определялись множественные очаги некроза (рисунок 65).

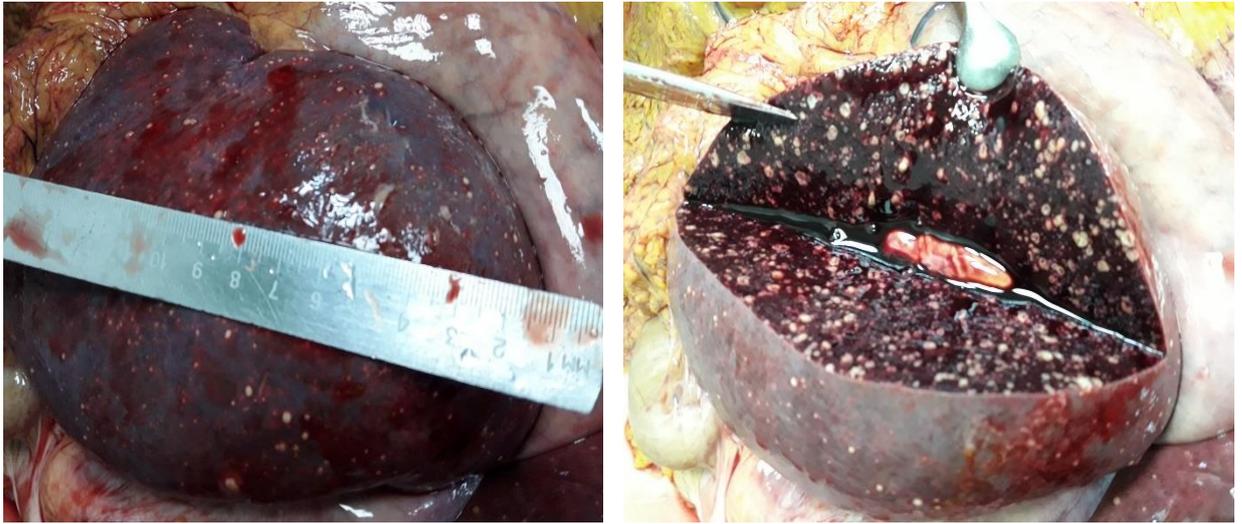


Рисунок 65. ТБ селезенки у коинфицированного больного.

У 50% коинфицированных больных, умерших от генерализованного ТБ, наблюдалось развитие туберкулеза ГМ и его оболочек, в виде менингита и менингоэнцефалита. При туберкулезном поражении ГМ макроскопически определялся выраженный отек ГМ (рисунок 66), полнокровие сосудов оболочек ГМ.

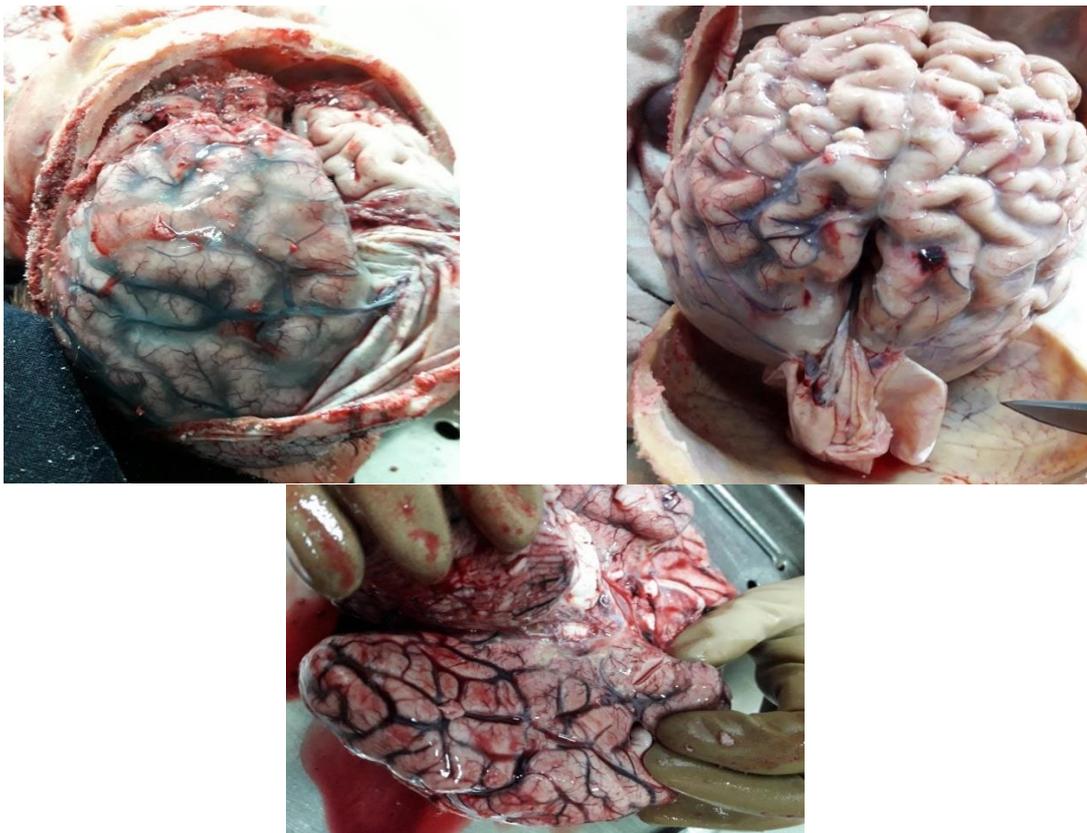


Рисунок 66. ТБ ГМ у коинфицированного больного.

ТБ печени развивался у 37,7% умерших от генерализованного ТБ коинфицированных больных. В печени визуализировались множественные мелкие очаги казеозного некроза (рисунок 67).



Рисунок 67. ТБ печени у коинфицированного больного.

Таким образом, проведенное патоморфологическое исследование выявило:

1. наличие разных типов клеточной реакций (типичное гранулематозное воспаление (с центральной зоной казеозного некроза, с наличием гигантских клеток Лангханса) и наличие экссудативно-некротической реакции с большим количеством нейтрофилов и отсутствием специфических гигантских клеток Лангханса), которые напрямую зависят от уровня CD4-лимфоцитов;
2. ведущей клинической формой ТБ являлся генерализованный ТБ, частота развития которого напрямую зависит от уровня CD4-лимфоцитов (генерализованный ТБ развивался в 90,5% случаев при уровне CD4-лимфоцитов менее 200) и приема АРВТ (в 75,7% случаев генерализованный ТБ развивался в отсутствии АРВТ);
3. генерализованный ТБ наиболее часто протекал с поражением селезенки (75%), ГМ и его оболочек (50%), печени (37,5%), лимфатических узлов (25%) и почек (25%);
4. при генерализованном ТБ наблюдалось одновременное поражение нескольких органов.

5.4. Медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход «тройной» коинфекции (ВИЧ-туберкулез-хронический вирусный гепатит)

Настоящий этап развития эпидемии ВИЧ-инфекции приобретает новое качество - развитие тяжелых и коморбидных форм заболевания [15, 37, 42]. Происходит это потому, что в Российской Федерации в 90-х гг. две эпидемии развивались одновременно (наркомании и ВИЧ-инфекции), при этом две эпидемии оказывали взаимное влияние друг на друга. В результате этого среди ВИЧ-инфицированных больных большая доля больных, инфицированных ВГ.

В данной работе частота встречаемости ВГ у коинфицированных больных составила 77,4%.

В структуре ВГ доминировал хронический гепатит С 87,8% (рисунок 68).

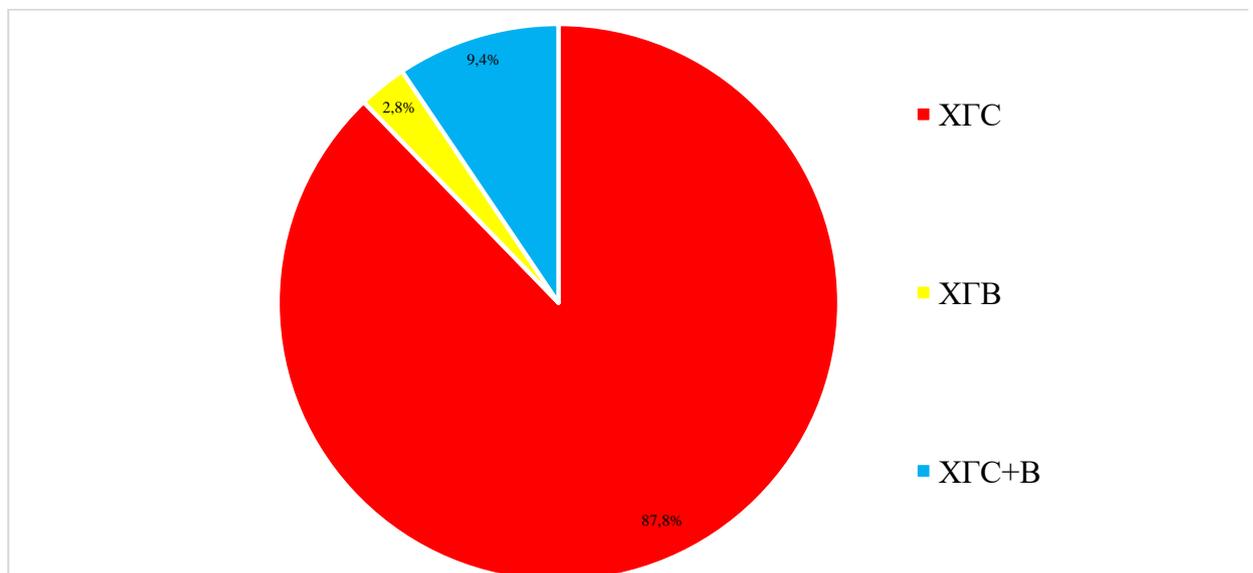


Рисунок 68. Доля ВГ у больных с «тройной» инфекцией (n=106).

Высокая встречаемость ВГ у коинфицированных больных связана с социальными факторами. В группе больных с «тройной инфекцией» преобладают пациенты, имеющие опыт потребления наркотических веществ, алкоголя, а также опыт нахождения в пенитенциарных учреждениях (таблица 30).

Таблица 30 - Социальный уровень коинфицированных больных по группам наблюдения.

	ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)	ВИЧ-ТБ без ВГ(n=31)	ВИЧ-ТБ±ВГ (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%

Анализ структуры туберкулезного поражения и летальности коинфицированных больных показал, что у пациентов с «тройной» коинфекцией наблюдались более тяжелое течение туберкулезного воспаления (таблица 31).

Таблица 31 - Структура туберкулезного поражения и летальность в группе коинфицированных больных с ВГ и без него (%).

	ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)	ВИЧ-ТБ без ВГ (n=31)
ТБ ОГК	49,1	67,7
ТБ генерализованный	50,9	32,2
Летальность	7,55	3,22

В группе больных с «тройной» коинфекцией наблюдалось более выраженное развитие иммунодефицита, на этом фоне более частое развитие оппортунистических инфекций и специфическое поражение ВГЛУ (таблица 32). Следовательно, ВГ отрицательно влияют на течение и проявления «тройной» коинфекции, способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции и ТБ.

Данные по развитию лекарственно-индуцированного поражения печени при проведении противотуберкулезной терапии и АРВТ противоречивы [74, 154, 227, 244].

Поэтому в данном исследовании изучен вопрос развития лекарственно-индуцированного поражения печени у коинфицированных больных.

Таблица 32 - Зависимость некоторых клинических характеристик от наличия у коинфицированных гемоконтактных ВГ

	ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)	ВИЧ-ТБ без ВГ(n=31)
Бактериовыделение	64 (60,4%)	21 (67,7%)
	p>0,05	
Вовлечение ВГЛУ	27 (25,5%)	5 (16,1%)
	p>0,05	
CD4-лимфоциты	189 ± 22	238 ± 47
	p>0,05	
Оппортунистические заболевания	17 (16%)	4 (12,9%)
	p>0,05	

В работе на фоне противотуберкулезной терапии у коинфицированных больных наблюдалось умеренное снижение уровня АЛТ (с 37,1±2,6 до 32,9±4,1 МЕ/л) и АСТ (с32,9±3,8 до 30,2±3,9 МЕ/л) (таблица 33).

Таблица 33 - Уровень АЛТ и АСТ у коинфицированных больных ВИЧ-ТБ±ВГ на фоне противотуберкулезной терапии (n=137)

	АЛТ		АСТ	
	до	после	до	после
Уровень в пределах нормы (N)	81%	84,7%	75,2%	80,3%
1,25-2,5 N	15,3%	11,7%	19,7%	16%
2,6-5 N	3,65%	3,65%	4,38%	3,65%
5,1-10 N	-	-	0,73%	-
более 10 N	-	-	-	-
Среднее значение	37,1 ± 2,6	32,9 ± 4,1	32,9 ± 3,8	30,2 ± 3,9

При детальном анализе динамики уровней АЛТ и АСТ, с ранжированием по степеням гепатотоксичности, выявлено, что у 75,2-84,7% коинфицированных больных, как на старте, так и по окончании противотуберкулезной терапии, не наблюдалось повышения уровня АЛТ и АСТ (таблица 33). На старте противотуберкулезной терапии I степень гепатотоксичности имели 15,3-19,7%; II степень гепатотоксичности - 3,65-4,38%; III степень гепатотоксичности – 0,73%. По окончании терапии уровень АЛТ и АСТ были ниже, чем на старте: I степень – 11,7-16%; II степень - 3,65%;

III степень – не наблюдалась.

Для оценки влияния ВГ на переносимость противотуберкулезной терапии был проведен анализ уровня АЛТ. У пациентов с «тройной» инфекцией на старте противотуберкулезной терапии уровень АЛТ был различным, как и в группе больных ВИЧ-ТБ без ВГ. Однако, на фоне терапии, у пациентов с «тройной» инфекцией наблюдалась менее выраженная тенденция к восстановлению уровня АЛТ в сравнении с группой больных ВИЧ-ТБ без ВГ (таблица 34).

Таблица 34 – Анализ уровня АЛТ у коинфицированных больных на фоне противотуберкулезной терапии (n=137).

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

Коинфицированные больные вынуждены принимать комбинированную лекарственную терапию с использованием противотуберкулезных препаратов в сочетании с АРВТ. В работе проведен сравнительный анализ уровня АЛТ, у пациентов, получавших и не получавших комбинированную терапию.

Таблица 35 - Уровень АЛТ у коинфицированных больных на фоне комбинированной терапии и противотуберкулезной терапии.

	ВИЧ-ТБ без ВГ (n=31)			ВИЧ-ТБ+ВГ (n=106)		
	АЛТ			АЛТ		
	до	АРВТ- (n=7)	АРВТ+ (n=24)	До	АРВТ- (n=28)	АРВТ+ (n=78)
		после	после		после	после
Норма (N)	77,4%	71,4%	91,6%	82,1%	67,8%	84,6%
1,25-2,5 N	19,3%	14,3%	8,33%	14,1%	25%	10,2%
2,6-5 N	3,22%	14,3%	-	3,77%	7,14%	5,13%
5,1-10 N	-	-	-	-	-	-
более 10 N	-	-	-	-	-	-

Уровень АЛТ у больных, получавших комбинированное лечение, был более высоким, чем у больных, принимавших только противотуберкулезные препараты, однако достоверно значения не различались (таблица 35). III и IV степень гепатотоксичности у пациентов, получавших комбинированную терапию, не наблюдалась.

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 среди коинфицированных больных доля больных с циррозом печени невысокая (рисунок 69).

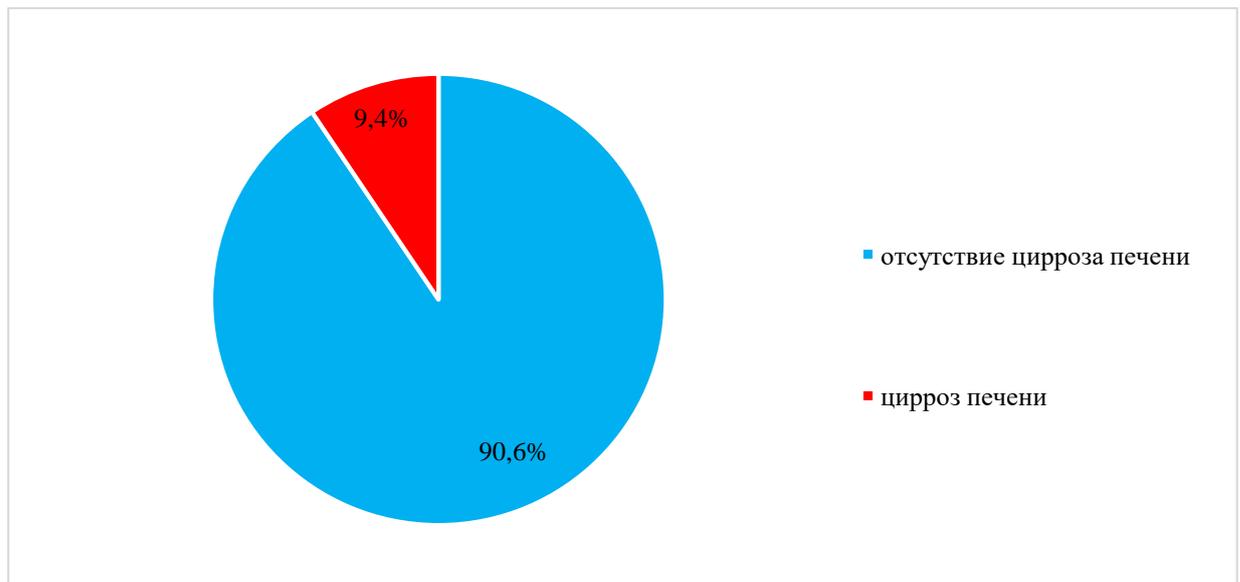


Рисунок 69. Доля коинфицированных больных с циррозом печени (n=106).

С увеличением количества больных с циррозом печени появятся большие трудности в лечении ТБ у коинфицированных больных, связанные с затрудненным подбором препаратов и их тяжелой переносимостью.

ГЛАВА 6. ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

«Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в настоящее время является большое количество коморбидных и тяжелых форм заболевания» [15, 42, 80, 81, 96, 140], «с частым вовлечением в патологический процесс ГМ» [114, 163].

Вирус распространяется в организме больного с клетками крови, в том числе через гематоэнцефалический барьер, а также посредством иных механизмов транспорта через клеточные мембраны [109, 140, 157]. В распространении вируса принимают участие макрофаги и лимфоциты.

«Вирус поражает клетки микроглии, астроциты и олигодендроциты» [1], клетки капиллярного эндотелия, нейроны, которые имеют на своей поверхности CD4-рецептор и один из двух корецепторов — CCR5 и CXCR4.

Вирусный белок gp120 нарушает работу ионных каналов [219], инфицированные вирусом клетки ГМ вырабатывают медиаторы воспаления, которые обладают цитотоксическими свойствами, которые приводят к разрушению клеточных контактов, к появлению дефектов в гематоэнцефалическом барьере, к разрушению миелиновых оболочек [168]. Запущенный каскад биохимических реакций в итоге приводит к гибели нервных клеток.

Известно, что астроциты ГМ могут быть резервуаром вируса [13, 228], что необходимо учитывать при лечении больных и в эпидемиологической настороженности.

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции осуществляется активная репликация вируса в микроглии. В результате этого в достаточно ранние сроки после инфицирования вирус может находиться в спинномозговой жидкости (СМЖ) больных. В 10% случаев поражения ГМ являются первыми клиническими симптомами заболевания [9, 20, 51].

Особенно часто поражения ГМ выявляются у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [9]. Так как для пациентов с выраженной иммуносупрессией характерно повышение проницаемости

гематоэнцефалического барьера [2, 232], что в последующем приводит к развитию оппортунистических инфекций ГМ.

Таким образом, «поражения ГМ могут быть первичными, вызванные самим вирусом иммунодефицита человека» [80, 163] и «вторичными, обусловленные развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, а также новообразований и сосудистых поражений» [80, 81, 109].

«Выраженные нарушения функций ГМ могут приводить к потере профессиональных навыков, социальной дестабилизации и ранней инвалидизации больных» [15, 80, 81, 140].

Клинический диагноз, поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных, всегда должен дополняться лабораторными и радиологическими методами [42, 163].

6.1. Структура поражений головного мозга по данным радиологических и клинических наблюдений

Для изучения структуры поражения ГМ было проведено 410 магнитно-резонансных томографий ГМ ВИЧ-инфицированным пациентам, имеющим признаки поражения ГМ. А также у 74 больных подробно проанализирована клинико-лабораторная картина поражения ГМ.

При радиологическом исследовании поражения ГМ выявлены у 379 (92,4%) пациентов (рисунок 70).

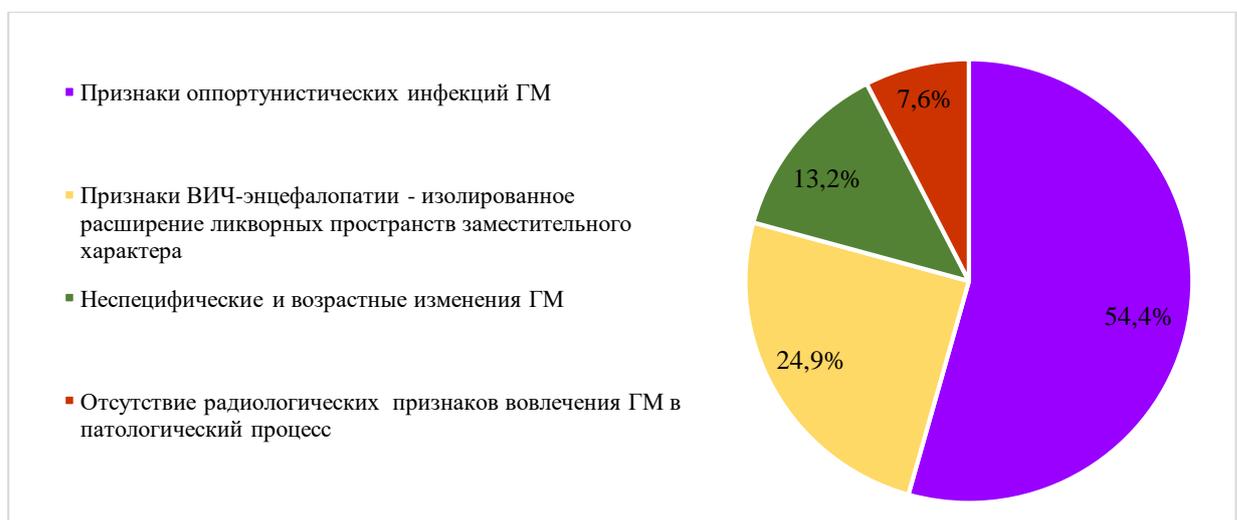


Рисунок 70. Структура поражения ГМ (n=410).

Структура поражения ГМ была различной. У половины больных (54,4%) были обнаружены признаки оппортунистических инфекций (рисунок 70). У четверти больных (24,9%) обнаружены признаки ВИЧ-энцефалопатии, у 13,2% - неспецифические изменения сосудов ГМ.

У 54,4% ВИЧ-инфицированных больных при радиологическом исследовании выявлено признаки наличия оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, в том числе 14,8% выявлена микст-инфекция (таблица 36).

Таблица 36 - Структура поражения ГМ, обусловленного наличием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний (n=410).

Заболевания ГМ	Частота встречаемости (%)
Токсоплазмоз	18,3
Герпесвирусное поражение	12,2
ПМЛ	10,2
Криптококкоз	4,39
Туберкулез	2,44
МАК-инфекция	0,24
Лимфома	2,44
Нейроинфекция неуточненной этиологии	12,2

Наиболее часто у больных выявлялись: токсоплазмоз ГМ - 18,3%; герпесвирусное поражение ГМ - 12,2%; нейроинфекции неуточненной этиологии - 12,2 и ПМЛ - 10,2% (таблица 36). Реже выявлялись: криптококкоз ГМ - 4,39%; туберкулез ГМ- 2,44%; лимфома ГМ - 2,44%.

В работе было проведено сравнение частоты поражения ГМ оппортунистическими инфекциями у ВИЧ-инфицированных больных Великого Новгорода (n=74, таблица 21) и Санкт-Петербурга (n=410, таблица 36). Проведенный анализ показал, что у больных разных регионов имеются одностипные поражения ГМ, которые являются полиэтиологическими (рисунок 71).

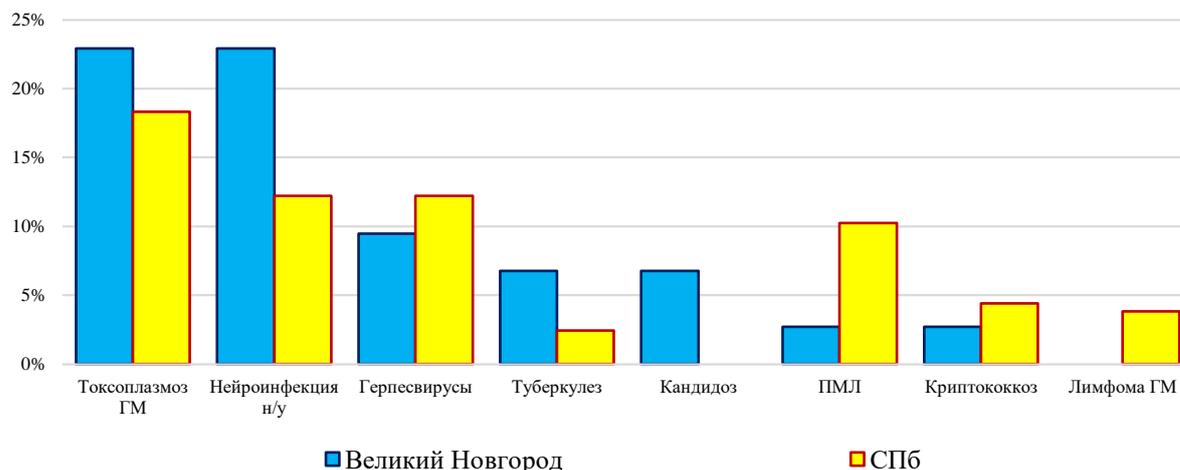


Рисунок 71. Структура поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных (%).

Токсоплазмоз ГМ у ВИЧ-инфицированных больных характеризовался развитием токсоплазменного менингоэнцефалита или энцефалита. Развивался при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 25 ± 5 кл/мкл).

В клинической картине доминировали очаговые симптомы, когнитивные нарушения и интоксикационный синдром у всех наблюдаемых больных. Несколько реже наблюдались: общемозговой (88,2%) и менингеальный (70,6%) симптомы.

В ликворе при менингоэнцефалитической форме наблюдался лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение уровня белка.

Лабораторным подтверждением диагноза являлось определение специфического IgG у всех наблюдаемых больных, определение геномного материала *Toxoplasma gondii* в ликворе наблюдалось только у 35,3%.

Радиологическая картина характеризовалась наличием единичных, как на данном рисунке (рисунок 72), или множественных абсцессов, а также выраженного перифокального отека.

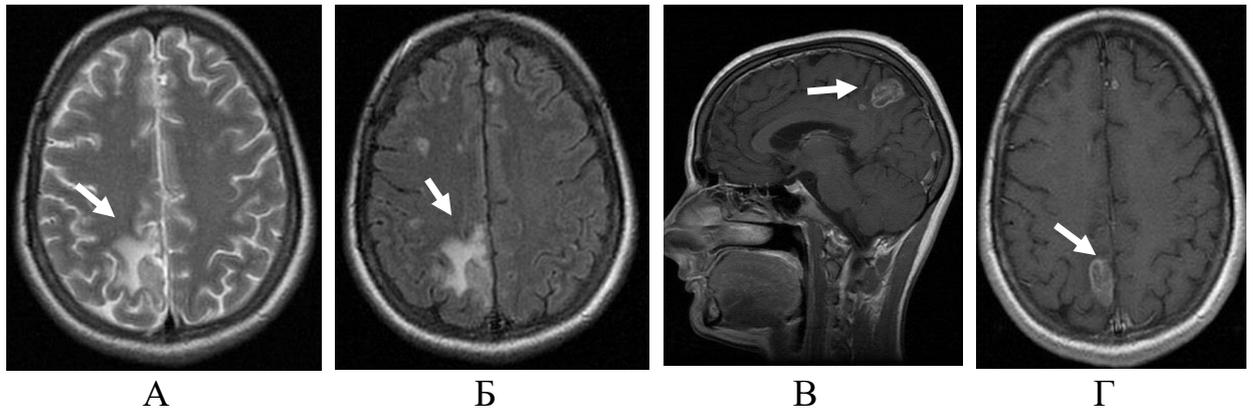


Рисунок 72. Токсоплазмоз ГМ у ВИЧ-инфицированного больного.
А — Т2-ВИ; Б — Т2 FLAIR; В, Г — постконтрастные Т1-ВИ.

Герпесвирусное поражение ГМ характеризовалось развитием энцефалита, реже менингоэнцефалита. Из всех типов герпесвирусов в поражениях ГМ участвовали: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1,2 (ВПГ1,2). В работе нередко наблюдались микст-инфекции в различных сочетаниях герпесвирусов (например, ЦМВ+ВЭБ, ЦМВ+ВПГ1,2, ЦМВ+ВЭБ+ВПГ1,2). Герпесвирусное поражение ГМ развивалось при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество СД4-лимфоцитов составляло 28 ± 7 кл/мкл).

В клинической картине доминировали интоксикационный, общемозговой и очаговый симптомы у всех наблюдаемых больных. Несколько реже наблюдались когнитивные нарушения (71,4%) и симптомы поражения оболочек ГМ (28,6%).

В ликворе при менингоэнцефалитической форме герпесвирусного поражения ГМ у всех больных наблюдался лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение уровня белка.

МР-картина герпетического поражения ГМ была малоспецифична, в основном представлена явлениями энцефалита, реже менингоэнцефалита (рисунок 73, 74, 75).

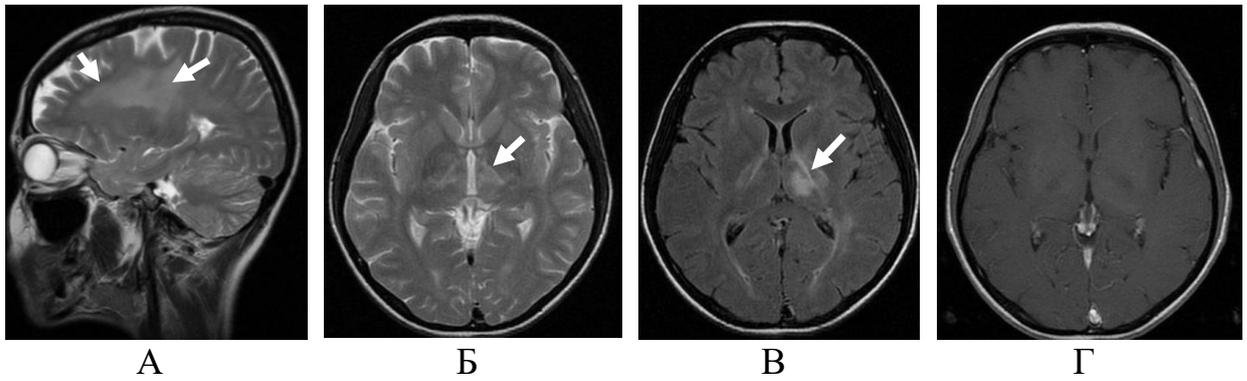


Рисунок 73. ВЭБ-энцефалит у ВИЧ-инфицированного больного.
А,Б – T2-ВИ, В- FLAIR, Г – T1+С.

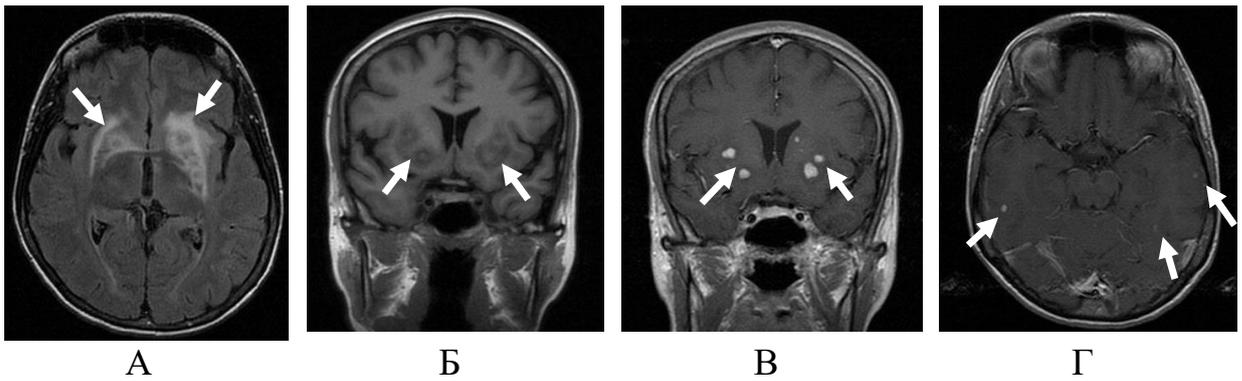


Рисунок 74. Микст-инфекция: ЦМВ+ВЭБ у ВИЧ-инфицированного больного.
А- FLAIR, Б – T1-ВИ, В, Г – T1+С.

На МР-картине при герпетическом энцефалите обнаруживались накопления контрастного вещества в веществе ГМ с наличием умеренно выраженного перифокального отека (рисунок 75).

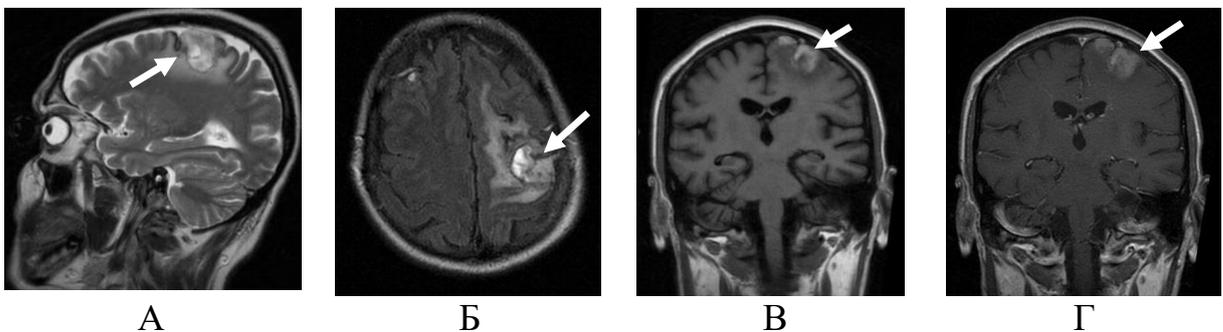


Рисунок 75. Герпетический энцефалит у ВИЧ-инфицированного больного.
А – T2-ВИ, Б - Flair, В – T1-ВИ, Г – T1 с контрастированием.

Постановка диагноза герпесвирусного поражения ГМ в основном базировалась на клинических и лабораторных данных (определение геномного материала представителей семейства герпесвирусов в СМЖ методом ПЦР).

Туберкулезное поражение ГМ характеризовалось развитием менингита или менингоэнцефалита. Развивалось при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 36 ± 11 кл/мкл).

В клинической картине у всех больных доминировали выраженный интоксикационный синдром, менингеальные и очаговые симптомы.

В СМЖ у всех больных с менингеальной или менингоэнцефалитической формой наблюдался лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное снижение уровня сахара, обнаружение кислотоустойчивых бактерий.

У всех больных в СМЖ определено наличие геномного материала МБТ.

МР-картина туберкулезного поражения ГМ характеризовалась разнообразием радиологических проявлений (менингит, менингоэнцефалит, туберкулома, туберкулезный абсцесс).

МР-картина при туберкулезном менингите была представлена базальным лептоменингитом (рисунок 76).

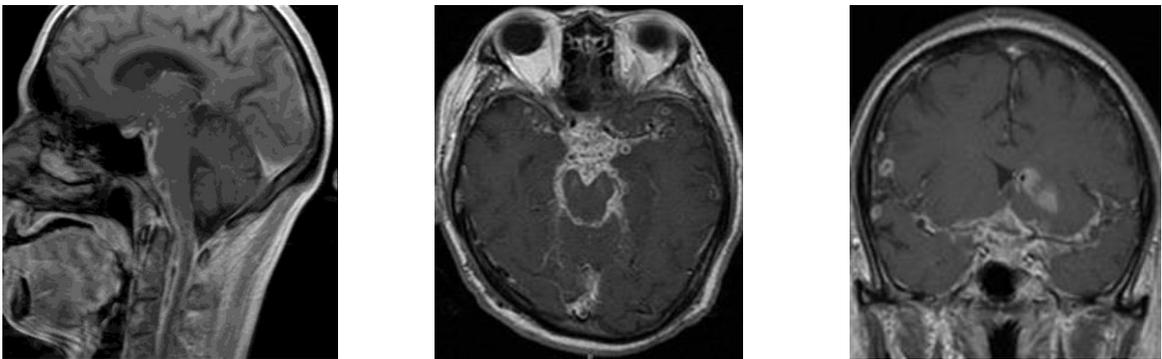


Рисунок 76. Туберкулезный менингит у ВИЧ-инфицированного больного.

МР-картина при туберкулезном менингоэнцефалите была представлена явлениями менингита и очаговыми изменениями в белом веществе ГМ с умеренно выраженным перифокальным отеком (рисунок 77).

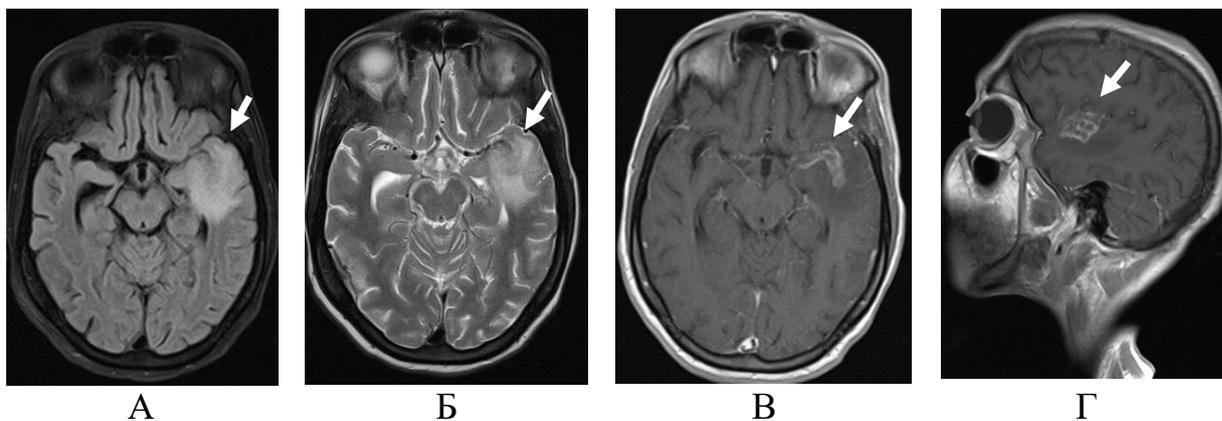


Рисунок 77. Туберкулезный менингоэнцефалит у ВИЧ-инфицированного больного.

А- T2-FLAIR, Б - T2-ВИ, В, Г - T1+С.

Туберкулома ГМ у ВИЧ-инфицированных больных чаще имеет высокий сигнал на T2-ВИ, характеризовалась наличием кольцевидного усиления и перифокального отека (рисунок 78).

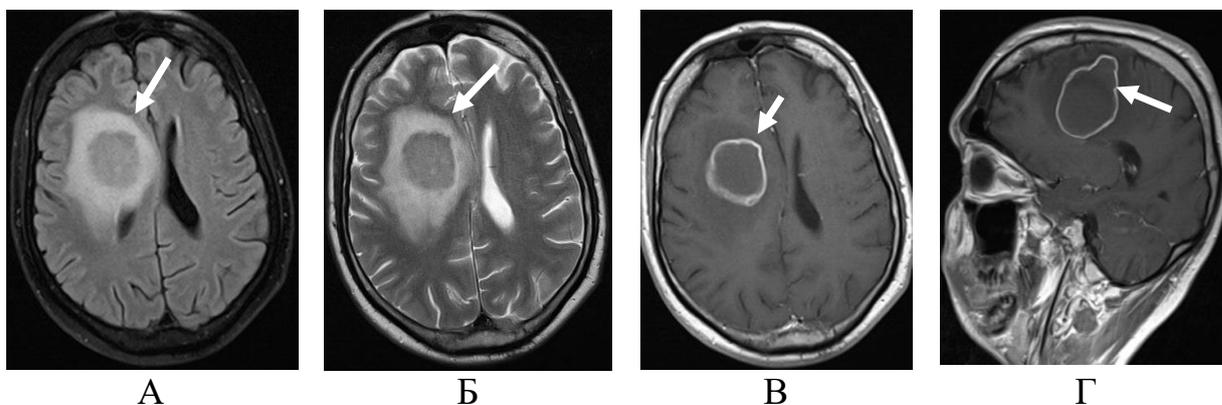


Рисунок 78. Туберкулома ГМ у ВИЧ-инфицированного больного. А- T2-FLAIR, Б - T2-ВИ, В, Г - T1+С.

Туберкулезный абсцесс характеризовался наличием высокого сигнала на T2-ВИ и низкого на T1-ВИ, накоплением контрастного вещества в капсуле (рисунок 79).

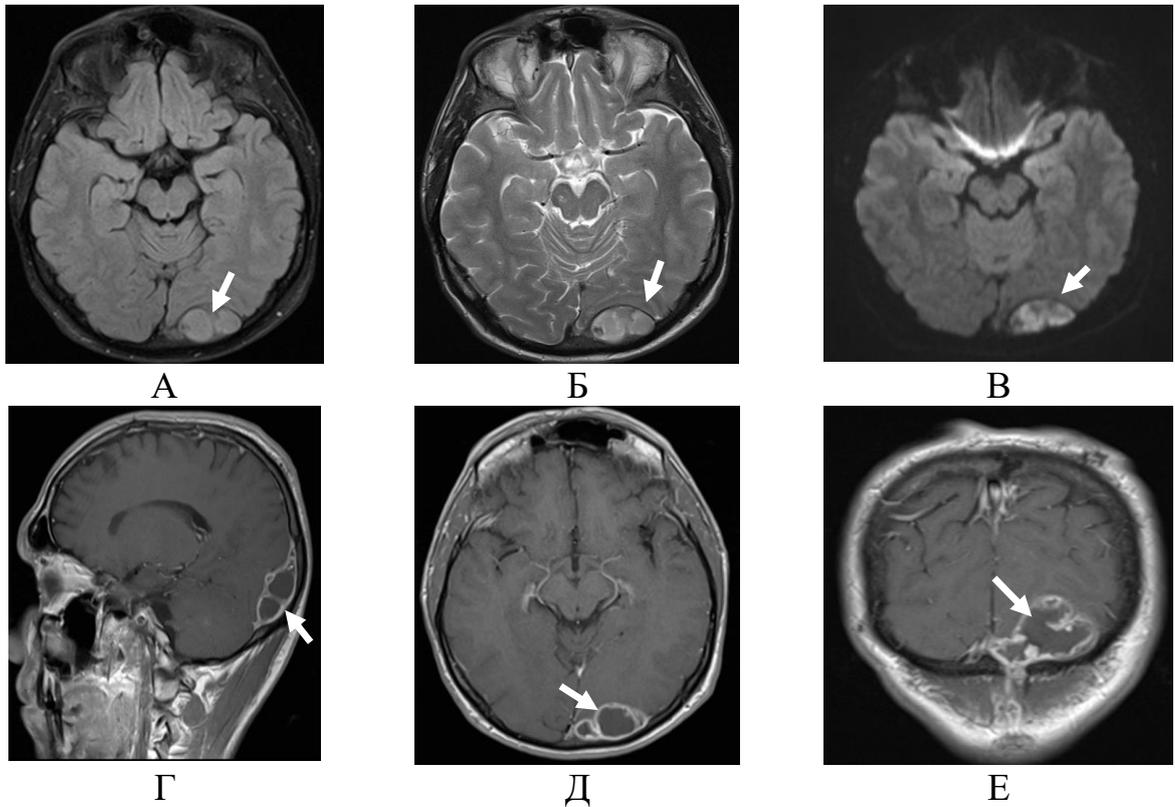


Рисунок 79. Туберкулезный абсцесс затылочной области у ВИЧ-инфицированного больного.
А-Т2 FLAIR; Б-Т2-ВИ; В-DWI; Г, Д, Е – Т1+С.

Кандидозное поражение ГМ характеризовалось развитием менингита и менингоэнцефалита. Развивалось при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 8 ± 3 кл/мкл).

Клиническая и радиологические картины были малоспецифичны, характеризовались признаками менингита и менингоэнцефалита.

Постановка диагноза кандидозного поражения ГМ в основном базировалась на клинических и лабораторных данных (бактериологическое выделение *Candida albicans* из ликвора больного и/или определение геномного материала *Candida albicans* в ликворе методом ПЦР).

Криптококкоз ГМ характеризовался развитием менингита, реже менингоэнцефалита. Развивался при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 39 ± 31 кл/мкл).

В клинической картине криптококкоза ГМ у всех больных доминировал выраженный менингеальный синдром и интоксикационный синдром. У половины больных наблюдались очаговые симптомы.

У всех больных наблюдалось резкое повышение внутричерепного давления. У половины больных в ликворе отмечался лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение уровня белка.

Постановка диагноза криптококкоза ГМ в основном базировалась на клинических и лабораторных данных (обнаружение геномного материала *Cryptococcus neoformans* в ликворе методом ПЦР).

Радиологическая картина криптококкоза ГМ характеризовалась расширением периваскулярных пространств, которые были заполнены *Cryptococcus neoformans* (рисунок 80).

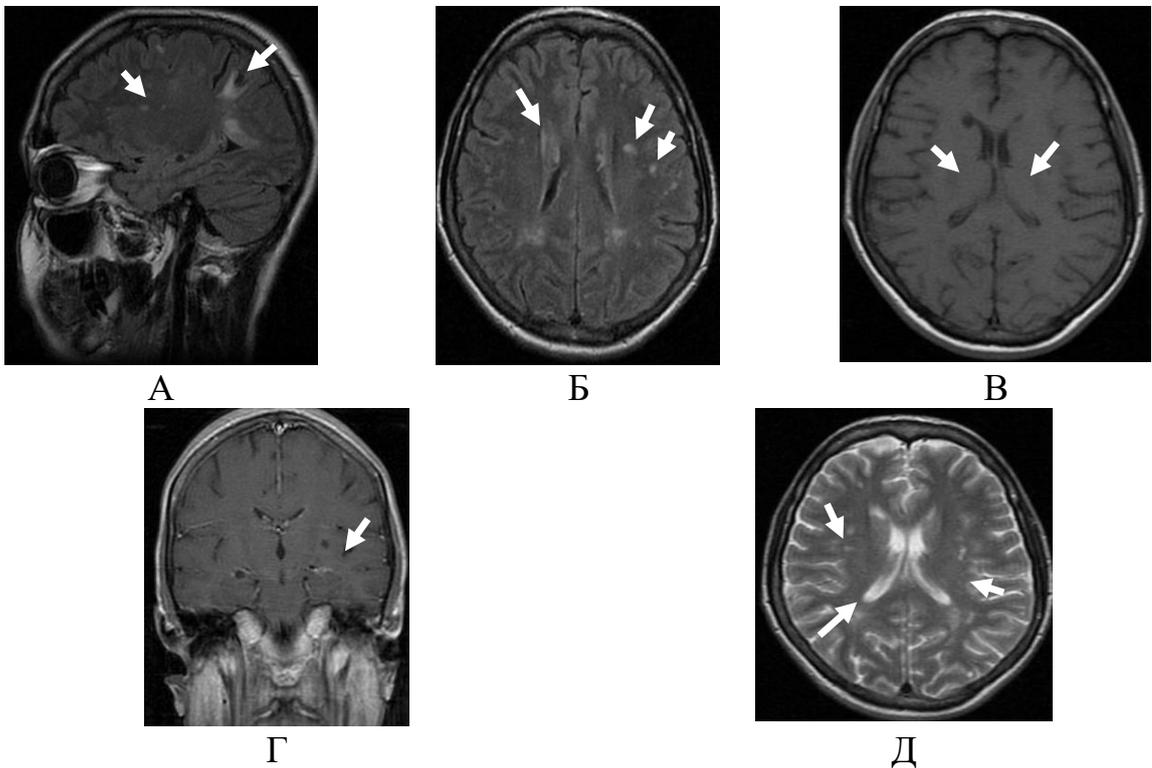


Рисунок 80. Криптококкоз ГМ у ВИЧ-инфицированного больного. А-Т2-ВИ, Б, В-Т2-FLAIR, Г-Т1-ВИ, Д-Т1+С.

ПМЛ характеризовалась развитием энцефалита при полном отсутствии признаков воспаления. Развивалась при крайне выраженном иммунодефиците (среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 4 ± 0 кл/мкл).

В клинической картине доминировали когнитивные нарушения и очаговые симптомы различной степени выраженности. Заболевание развивалось постепенно, но неуклонно прогрессировало.

В ликворе отсутствуют признаки воспаления.

Постановка диагноза ПМЛ базировалась на клинических, радиологических и лабораторных данных (обнаружение геномного материала в ликворе ДНК JC-вируса методом ПЦР).

Радиологическая картина ПМЛ весьма специфична. В ГМ обнаруживались объемные очаги поражения, не имеющие четких границ, отсутствие перифокального отека вокруг очагов (рисунок 81).

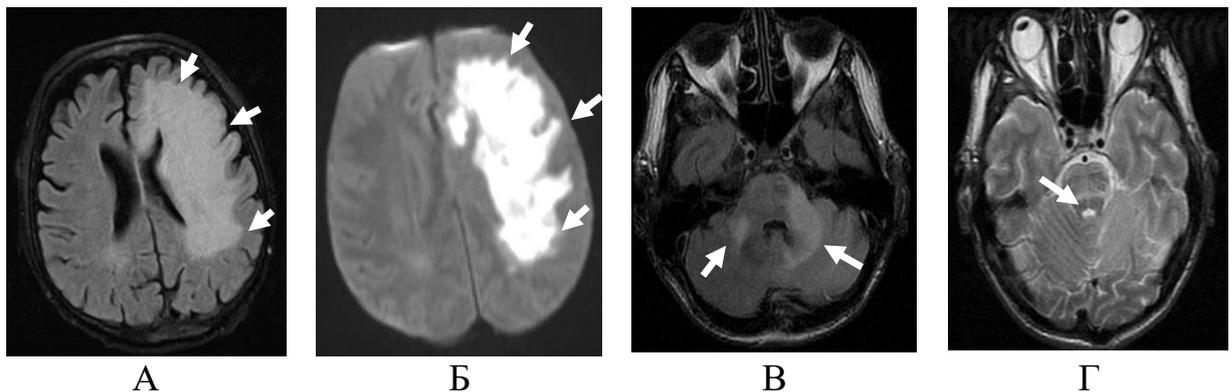


Рисунок 81. ПМЛ у ВИЧ-инфицированного больного.
А, В - T2-FLAIR , Б - DWI, Г - T2-ВИ.

Первичная лимфома ГМ характеризовалась подострым течением.

В клинической картине доминировали когнитивные нарушения и очаговые и общемозговые симптомы различной степени выраженности. Заболевание развивалось при отсутствии общеинтоксикационного синдрома.

В ликворе отсутствовали признаки воспаления.

Радиологическая картина первичной лимфомы ГМ характеризовалась множественными опухолевыми узлами (рисунок 82), которые имели накапливали контрастное вещество в центре и имели гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ.

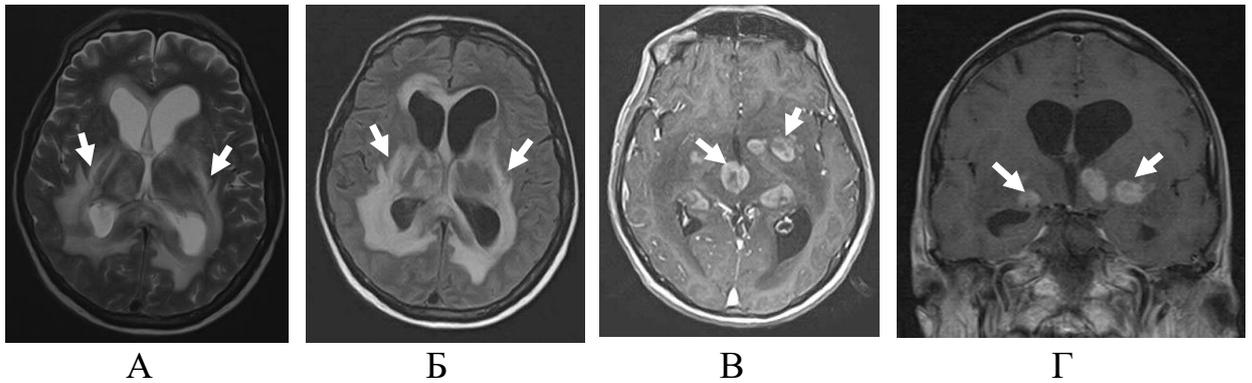


Рисунок 82. Лимфома ГМ у ВИЧ-инфицированного больного.
А - T2-ВИ, Б – FLAIR, В,Г- T1-ВИ +С.

В работе наблюдалась высокая доля больных, имеющих диагноз нейроинфекция неуточненной этиологии. В некоторых случаях данное поражение было ассоциировано с развитием ВИЧ-энцефалопатии, которая при радиологическом исследовании была представлена церебральной атрофией (рисунок 83), поражением белого вещества ГМ, наличием гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR-ИП и гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ (рисунок 84).

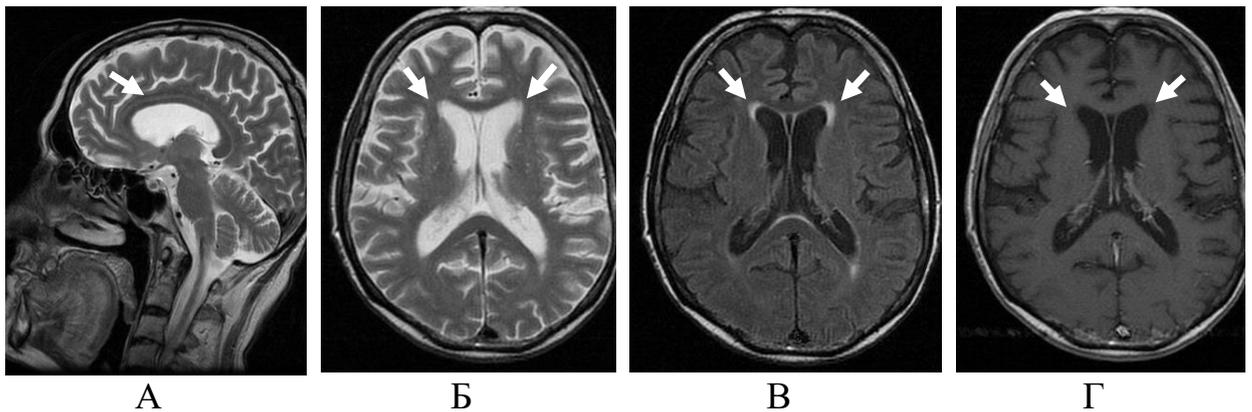


Рисунок 83. ВИЧ-энцефалопатия у ВИЧ-инфицированного больного.
А, Б — T2-ВИ, В - FLAIR; Г — T1-ВИ после внутривенного контрастирования.

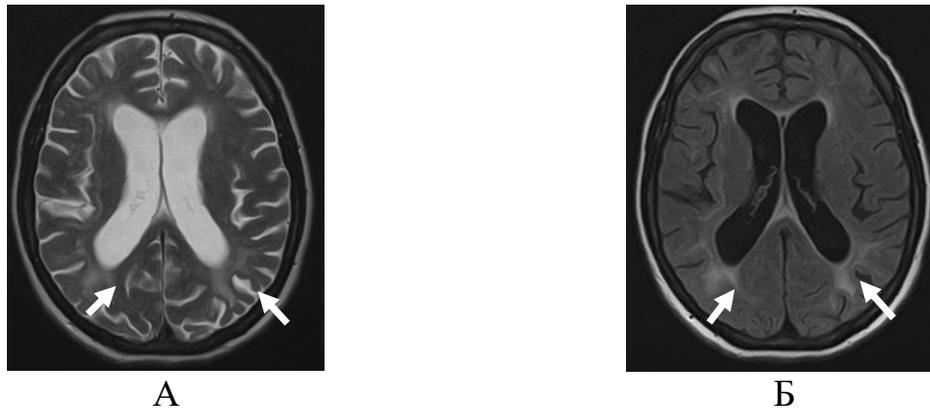


Рисунок 84. ВИЧ-энцефалопатия у ВИЧ-инфицированного больного. А — T2-ВИ; Б — T2 FLAIR.

6.2. Факторы, способствующие развитию поражений головного мозга и их роль в прогрессировании заболевания

В работе факторы, способствующие развитию поражения ГМ, изучены на группе умерших больных.

Поражения ГМ развивались у ВИЧ-инфицированных больных при крайне выраженном иммунодефиците (рисунок 85).

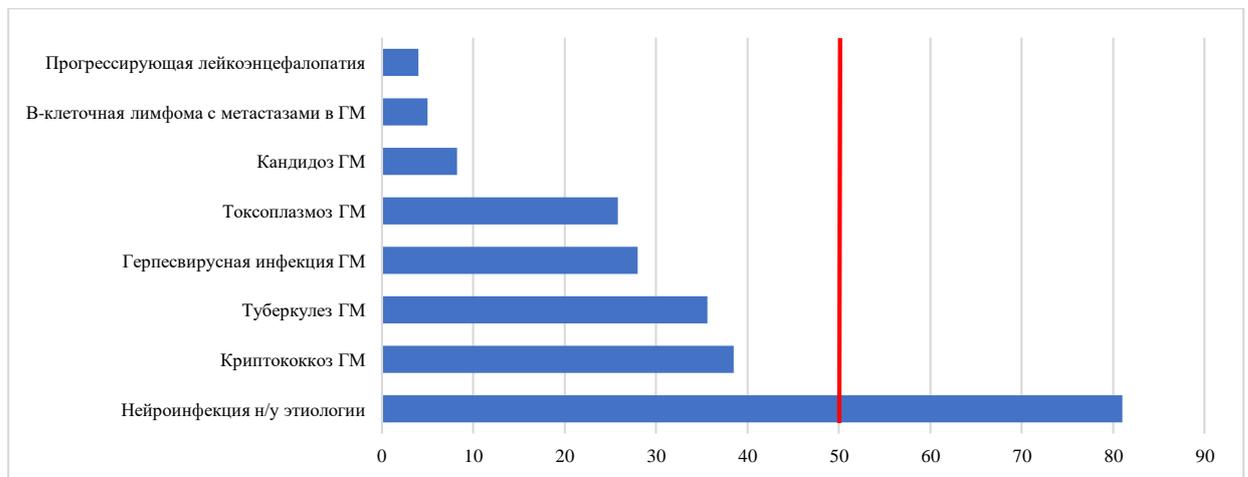


Рисунок 85. Количество СД4-лимфоцитов в крови у больных с поражением ГМ (кл/мкл).

Все больные с поражением ГМ находились в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (таблица 37). При этом практически каждый третий (27,8%) был

поздно выявленный больной. У каждого пятого больного (19,3%) ВИЧ-инфекция была выявлена впервые.

Таблица 37 – Факторы, способствующие развитию поражений ГМ и их роль в прогрессировании заболевания (n=57).

	Относительный показатель (%)	
Длительность ВИЧ-инфекции		
выявлена впервые	19,3	27,8
до 1 года	8,77	
1-4 лет	26,3	
5-10 лет	-	45,6
Более 10 лет	14,03	
АРВТ		
АРВТ-	75,4	
АРВТ+	24,6	
в том числе АРВТ, назначена при последней госпитализации	50	

Несмотря на высокую долю больных с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией, в работе практически половина больных имела стаж инфицирования ВИЧ более 5 лет, только четверть (24,6%) больных с терминальными стадиями ВИЧ-инфекции получали АРВТ, причем из них 50% начали получать АРВТ в последнюю госпитализацию, которая закончилась летальным исходом.

Данный факт доказывает, что у ВИЧ-инфицированных имеет место позднее выявление и позднее начало АРВТ именно поэтому в настоящее время мы не можем говорить о протективном действии АРВТ, в том числе в качестве профилактики поражения ГМ.

Таким образом, поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных могут быть связаны с различными причинами, как с поражением самим ВИЧ, так и связаны с развитием оппортунистических инфекций.

Поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных зависит от стажа инфицирования, степени иммуносупрессии, приема АРВТ.

В некоторых случаях возможно развитие микст-инфекций, что утяжеляет течение заболевания и повышает риск летального исхода.

Для расшифровки природы поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных необходимо использовать комплексные методы исследования (клинических, лабораторных, нейрорадиологических) [109, 157].

ГЛАВА 7. АНАЛИЗ ДОМИНИРУЮЩИХ ПРИЧИН НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ

6.1. Анализ доминирующих причин неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных больных.

В данной главе проведен анализ основных причин неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных больных (n=913) в Новгородской области, проведены параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения.

В области ежегодно увеличивается число ЛЖВ (рисунок 86), которое происходит на фоне стабилизации первичной выявляемости [40].

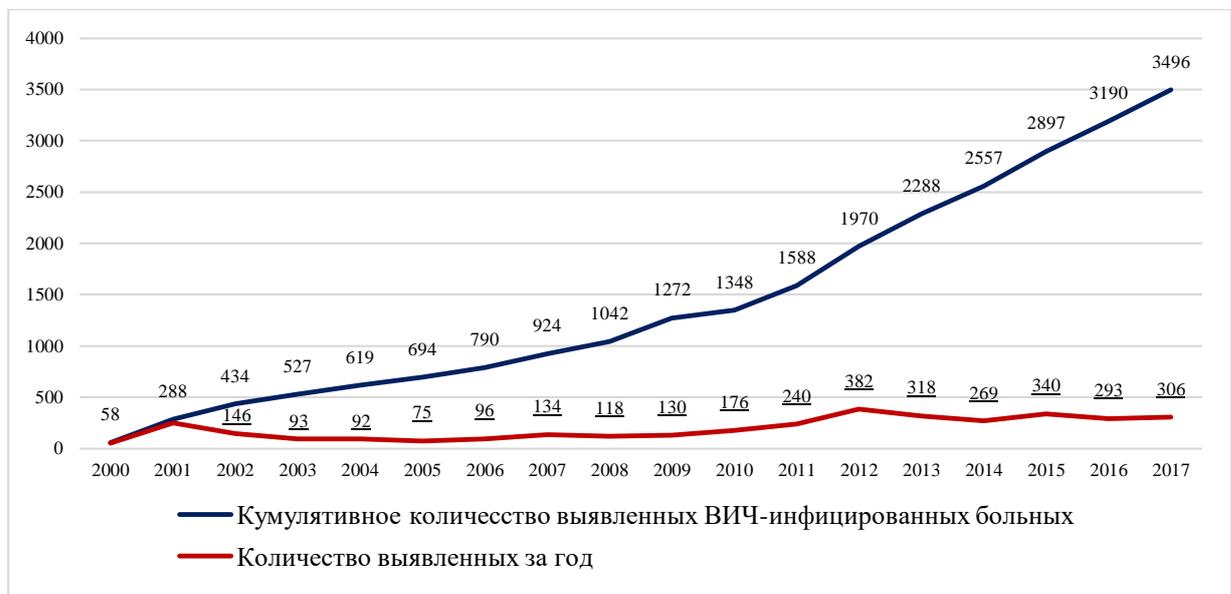


Рисунок 86. Количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Новгородской области (абс.ч.).

С учетом роста числа ЛЖВ и увеличением стажа инфицирования в Новгородской области ежегодно наблюдается увеличение числа смертельных исходов среди ВИЧ-позитивных больных (рисунок 87).

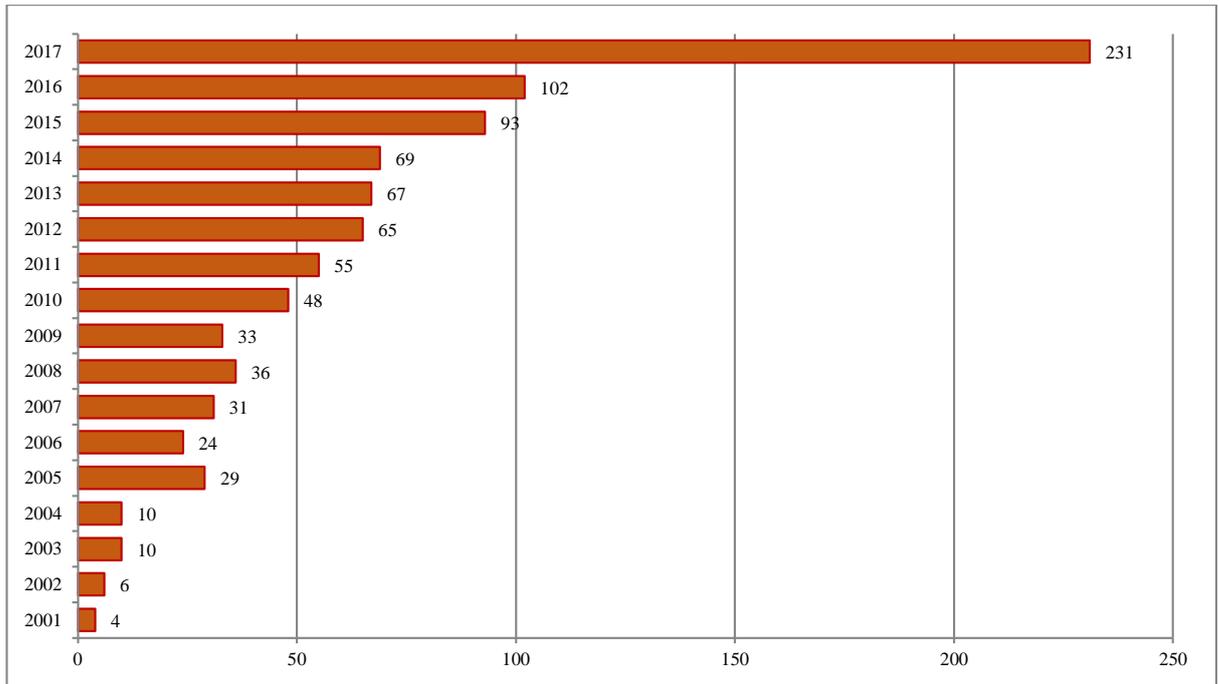


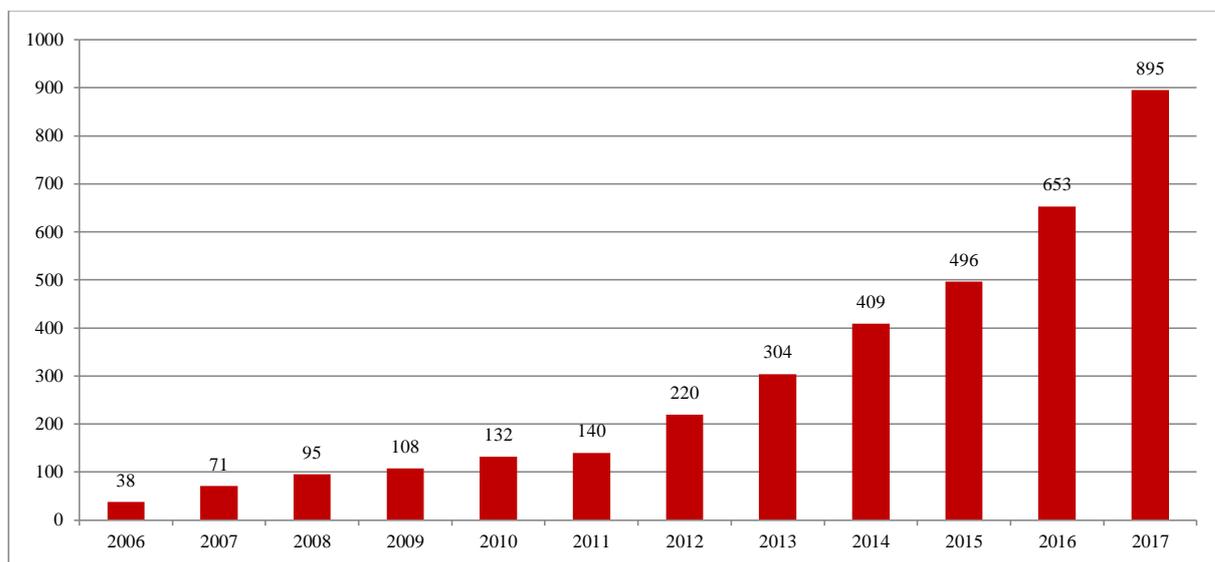
Рисунок 87. Количество случаев смерти у ЛЖВ в Новгородской области (абс.ч.).

С увеличением стажа инфицирования происходит прогрессирование ВИЧ-инфекции в более тяжелые стадии и, как следствие, наблюдается увеличение летальных случаев в стадии СПИДа (рисунок 88).



Рисунок 88. Количество летальных случаев у ВИЧ-позитивных больных, в том числе в стадии СПИДа в Новгородской области (абс.ч.).

Известно, что АРВТ препятствует прогрессированию ВИЧ-инфекции и положительно влияет на продолжительность жизни. В Новгородской области ежегодно растет число ЛЖВ, получающих АРВТ (рисунок 89).



Р

Однако при этом в области сохраняются высокие показатели смертности в группе больных, умерших в период 1-5 лет от момента постановки диагноза (рисунок 90).

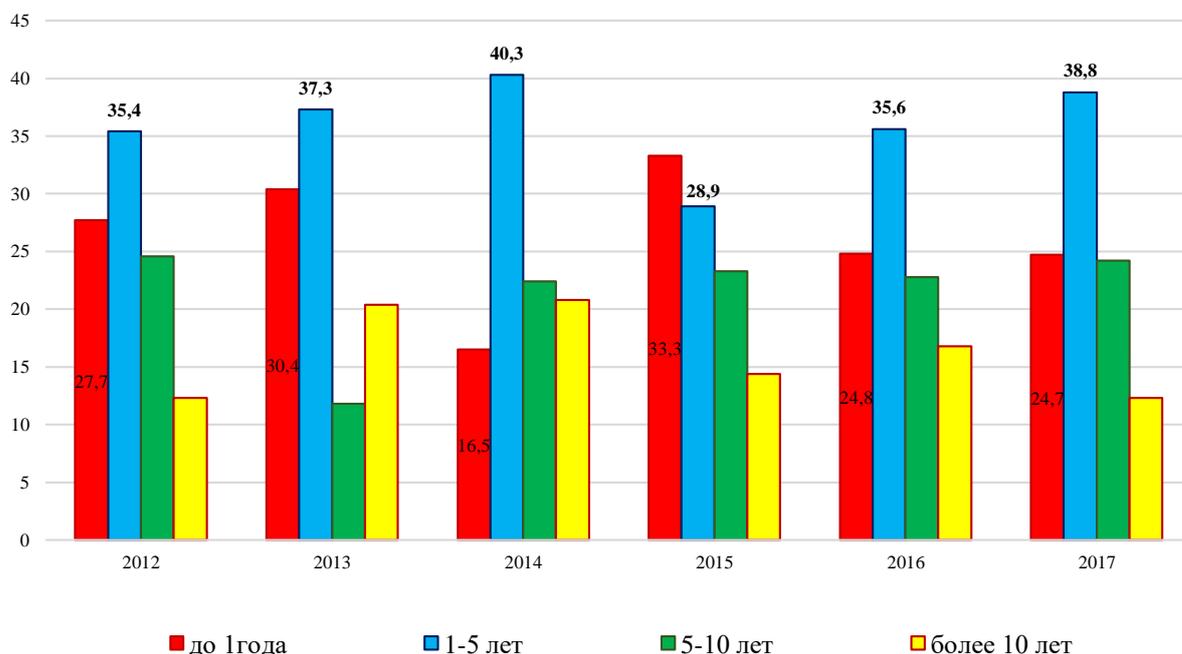
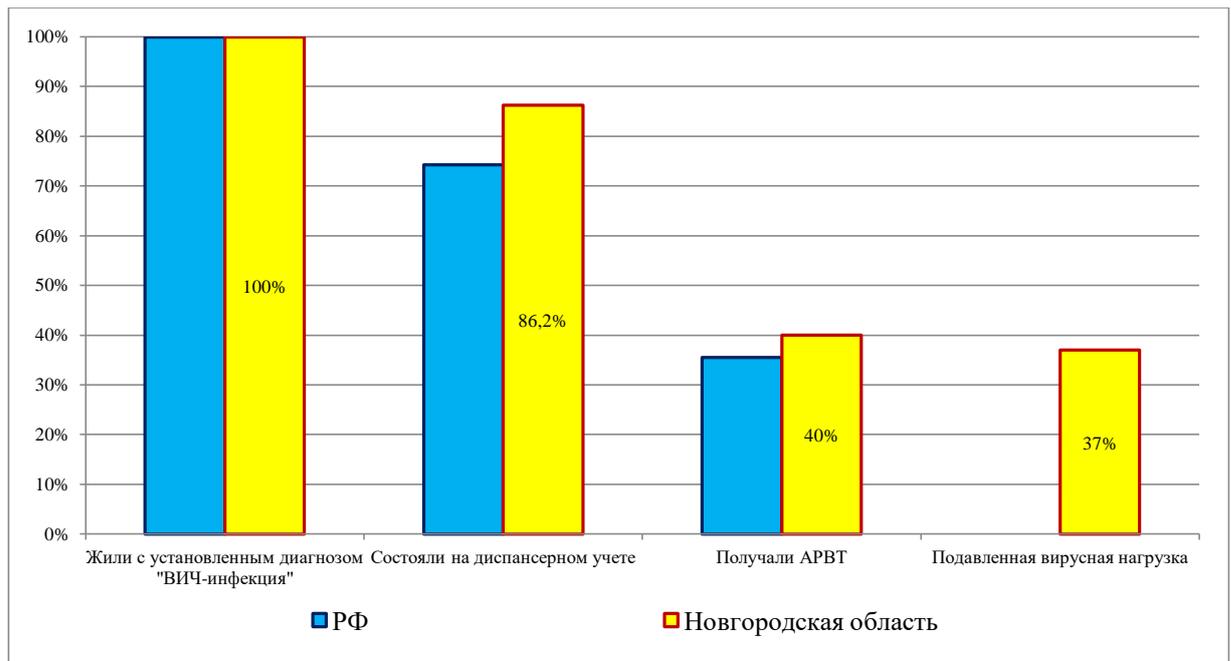


Рисунок 90. Время от выявления ВИЧ-инфекции до смерти в Новгородской области (абс.ч.).

Следовательно, в настоящее время, АРВТ не оказывает положительного влияния на продолжительность жизни общей популяции ВИЧ-инфицированных больных. В области практически каждый третий-четвёртый

ВИЧ-инфицированный больной умирает в течении первого года с момента постановки диагноза, что указывает на высокую долю поздно выявленных больных (рисунок 90).

При анализе лечебных мероприятий, оказываемых ВИЧ-инфицированным больным видно, что в области охват АРВТ не достаточный, лишь 40% получают высокоэффективную терапию, а доля пациентов, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку составляет лишь 37% (рисунок 91).



Р
и

Среди умерших преобладают лица трудоспособного и репродуктивного возраста от 30 до 40 лет, следовательно, смертность ВИЧ-инфицированных больных оказывает отрицательное влияние на демографический и трудовой потенциал страны. (рисунок 92).

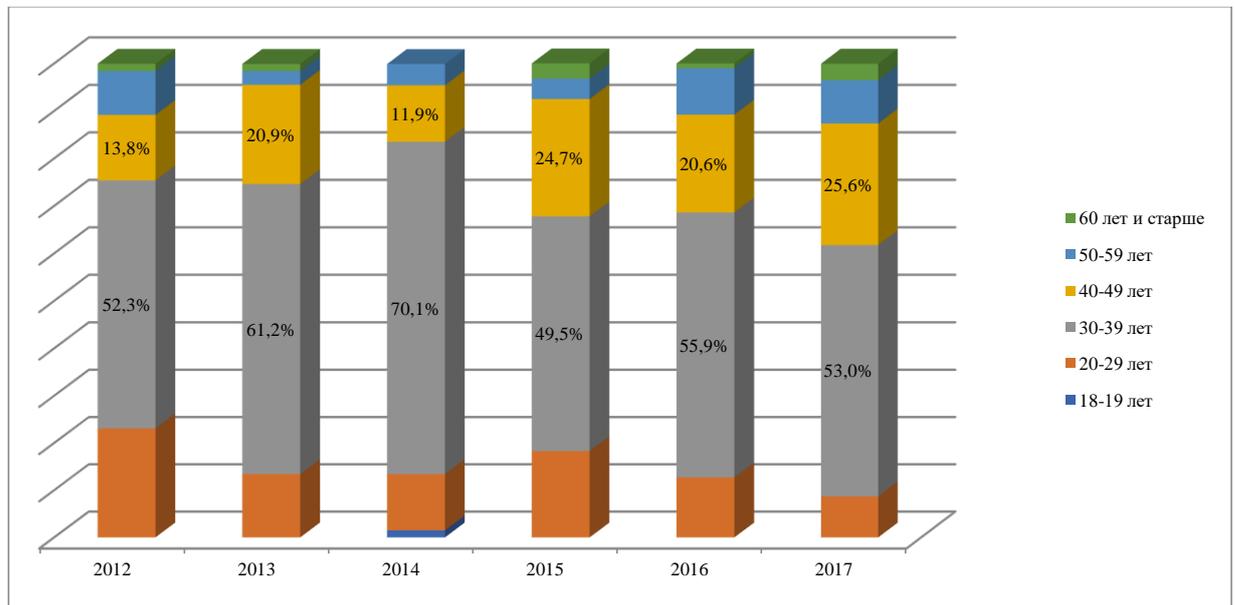


Рисунок 92. Возрастная характеристика умерших ВИЧ-положительных больных в Новгородской области (%).

В процессе развития эпидемии меняются причины смерти ЛЖВ. В настоящее время уменьшается число внешних причин, ряда оппортунистических инфекций, лидером причин смерти становится генерализованный ТБ (таблица 38, 39).

Таблица 38 – Структура причин смерти ЛЖВ в Новгородской области.

			2007 г. n=26			2017 г. n=156		
внешние причины			26,9% n=7			21,8% n=34		
Причины смерти, связанные с заболеваниями	вследствие ВИЧ-инфекции (ОИ*)	ТБ			18,7%			29%
		ЦП	73,1% n=19	84,2% n=16	18,7%	78,2% n=122	76,2% n=93	15%
		ОИ*			62,5%			56%
	вследствие прочих инфекционных и неинфекционных заболеваний			15,8% (онкология 0%)		23,8% (онкология 31%)		

*ОИ – оппортунистические инфекции

В области у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается низкая приверженность к диспансерному наблюдению (рисунок 93).

Так в 2017 г. в Новгородской области из числа умерших 63,5% ушли из жизни по причине ВИЧ-инфекции. При этом 38,4% были выявлены в год смерти. Из них только 52,6% больных находились под диспансерным наблюдением. Что указывает на высокую долю поздно выявленных больных и низкую приверженность к диспансерному наблюдению.

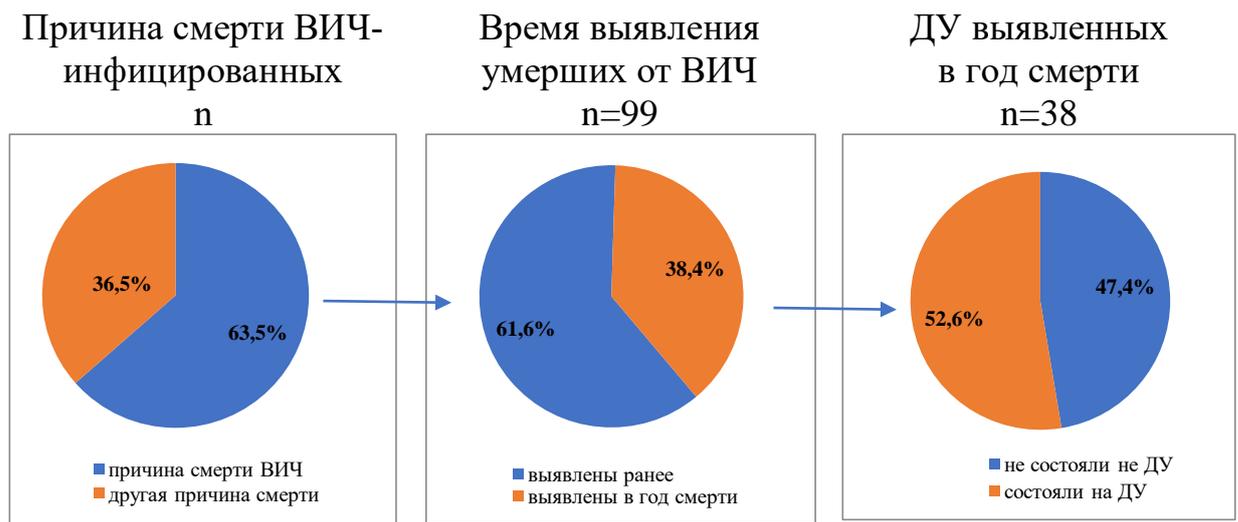


Рисунок 93. Оценка степени приверженности к диспансерному наблюдению умерших ВИЧ-позитивных больных (%).

В области только каждый 4-ый ВИЧ-инфицированный больной уходит из жизни в профильных инфекционных и фтизиатрических стационарах (рисунок 94). Ежегодно наблюдается большое количество летальных случаев с неизвестным местом смерти, а также смерть ВИЧ-инфицированных больных в многопрофильных стационарах, дома и на улицах.

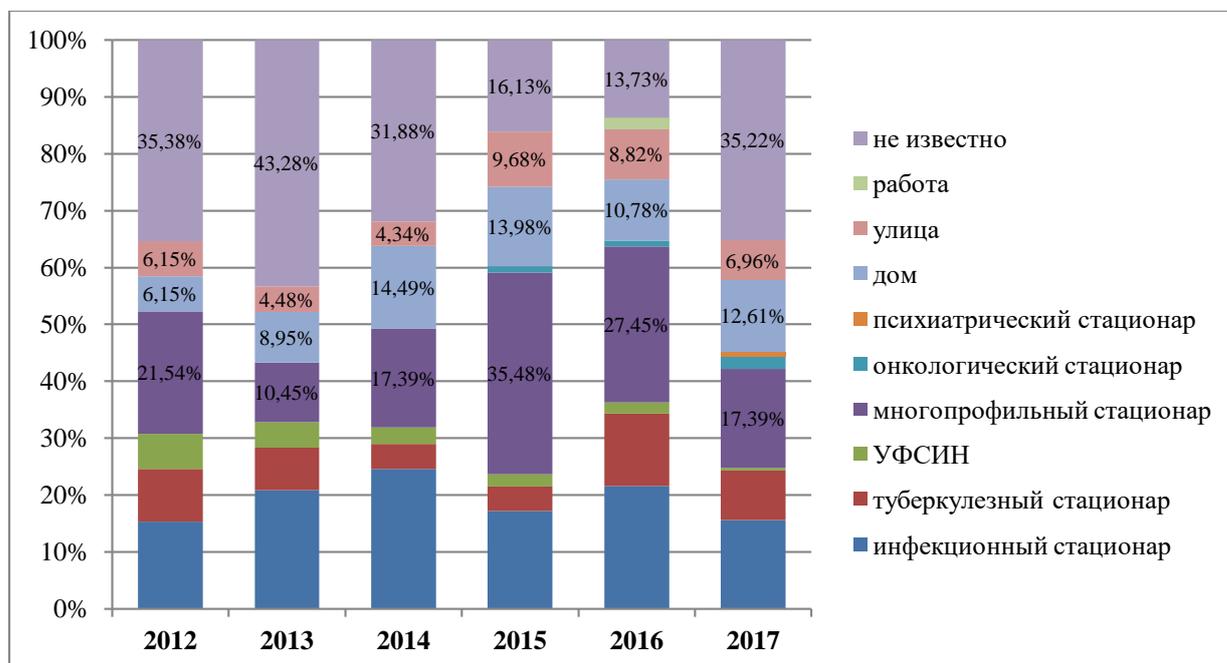


Рисунок 94. Структура мест смерти ВИЧ-позитивных больных (%).

Исходя из общей картины течения эпидемии можно выделить наиболее уязвимые организационные и клинические звенья: позднее выявление больных; низкая приверженность к диспансерному учету; недостаточный охват терапией ЛЖВ; позднее начало АРВТ.

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

Эпидемия ВИЧ-инфекции более 40 лет распространяется по всей планете. За этот период времени в Российской Федерации была создана специальная служба, сформулированы общие (системные) подходы к выявлению, диспансеризации и лечению ВИЧ-инфицированных больных.

В последнее время, во всем мире, лечению ВИЧ-инфекции отводится главенствующая роль по влиянию на эпидемический процесс. Чем шире охват антиретровирусными препаратами ВИЧ-инфицированных больных, тем быстрее снижается распространенность ВИЧ-инфекции. Поэтому в последние годы здравоохранения всех стран придерживаются принципа раннего начала АРВТ (с постановки диагноза). Сегодня зарегистрированы и активно используются 6 групп антиретровирусных препаратов. Разные препараты

имеют различную стоимость, обладают разными генотипическими барьерами, имеют разные нежелательные явления. Необходимо помнить, что АРВТ больные получают пожизненно, она является высокоактивной, назначается преимущественно в виде трехкомпонентной терапии. От эффективности АРВТ зависят вирусологический, иммунологический и клинический ответы организма. В эпидемиологическом аспекте главную роль отводят вирусологическому ответу. При неопределяемой ВН больной становится менее опасным для популяции населения с точки зрения распространения вируса, именно поэтому эффективная АРВТ положительно влияет на эпидемический процесс.

Подходы к лечению ВИЧ-инфицированных больных постоянно меняются, даже на уровне Всемирной организации здравоохранения. Последний вариант представлен в национальных рекомендациях ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [128].

Результаты многолетнего наблюдения за эпидемией ВИЧ-инфекции в Российской Федерации показывают, что разработанные подходы не в полной мере положительно сказываются на эпидемическом процессе по ВИЧ-инфекции. В стране наблюдается ежегодный рост числа ВИЧ-инфицированных пациентов, растет пораженность, сохраняется высокая смертность ВИЧ-инфицированных больных, несмотря на применение АРВТ (таблица 39), лечение ТБ и хронических вирусных гепатитов.

Клиническую эффективность АРВТ на популяционном уровне можно оценить по числу ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих продвинутые стадии заболевания (4А-4В, 5). В СЗФО ежегодно растет число ВИЧ-инфицированных больных с продвинутыми стадиями заболевания (рисунок 95), которые как правило имеют выраженную или крайне выраженную иммуносупрессию [32, 69]. Число пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции увеличилось за период с 2005 г. по 2018 г. в 6 раз (таблица 39).

Таблица 39 – 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



Рисунок 95. Количество ВИЧ-положительных пациентов на стадии вторичных проявлений в СЗФО (%).

На фоне проводимых мероприятий, с увеличением охвата АРВТ ежегодно растет смертность ВИЧ-позитивных больных (таблица 39, рисунок 96).

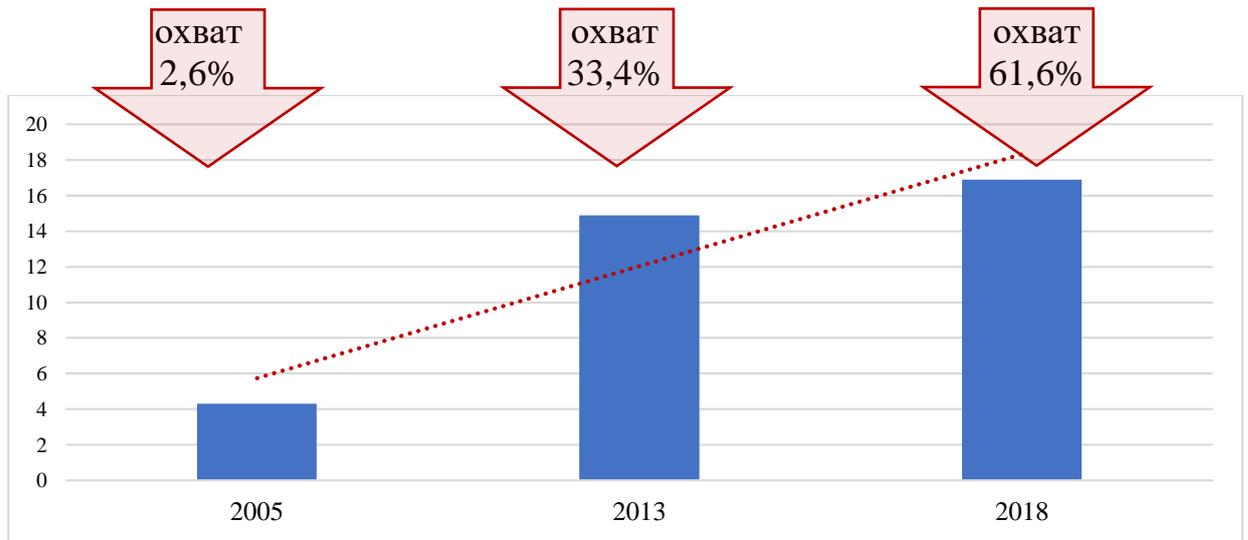


Рисунок 96. Смертность ВИЧ-инфицированных (на 100 тыс. населения) и охват АРВТ больных, состоящих на учете (%).

Проведенное исследование впервые показало, что ежегодно увеличивается число тяжелых и коморбидных форм заболевания [2]. Развитие данных форм представляют опасность для жизни пациентов. Если не изменить сложившуюся ситуацию, летальность ВИЧ-инфицированных больных с каждым годом будет расти, что негативно отразится на демографии и трудовом потенциале страны.

Длительное наблюдение за ВИЧ-инфицированными больными показывает, что применение АРВТ в данный момент не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни больного (рисунок 90), а это значит, что системные подходы к оказанию медико-социальной помощи ВИЧ-позитивным больным 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.

Персонализированная ВИЧ-медицина - совокупность методов профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, учитывающих индивидуальные особенности пациентов.

Продолжительность жизни ВИЧ-позитивных больных, получающих специфическую АРВТ, должна достигать средней продолжительности жизни людей, входящих в общую популяцию в регионе. Данный результат возможен только при соблюдении определенных условий: раннего выявления заболевания; раннего начала АРВТ; высокой приверженности пациента к терапии [80].

При оптимизации медико-социальной помощи необходимо рассматривать диагностику и лечение как звенья одной цепи, которые тесно взаимосвязаны между собой и работают в едином комплексе. От глубины понимания данного вопроса зависит продолжительность и качество жизни ВИЧ-позитивного больного.

Раннее выявление заболевания

По результатам данного исследования каждый 3-5 случай летального исхода, это смерть в течении первого года с момента постановки диагноза (рисунок 90), что указывает на высокую долю поздно выявленных больных. Для оптимизации раннего выявления необходимо: расширение охвата скрининговыми исследованиями определенных групп населения. Для регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (Санкт-Петербург, Ленинградская область, Калининград) – необходимо увеличить охват скринингом на ВИЧ-инфекцию всего населения данных территорий, в том числе увеличить охват в группах риска. Для регионов с низкой пораженностью – увеличить охват преимущественно в группах риска.

Раннее начало АРВТ

С 2006 года в Российской Федерации началось системное применение АРВТ. Наша страна пошла по принципу количественного обеспечения препаратами больных, при этом нередко используются устаревшие препараты,

которые в развитых странах практически вышли из обихода из-за большого количества нежелательных явлений и осложнений [27].

Вопросы, связанные с закупкой и распределением лекарственных препаратов, решают в соответствии с действующим законодательством на конкурсной основе. В стране активно закупаются дженерики, так как приоритетом АРВТ является стоимость препаратов, а не их эффективность. Именно поэтому в арсенале врача-инфекциониста практически отсутствуют препараты с высоким генетическим барьером, хорошо переносимые препараты, а также препараты с фиксированными комбинациями доз - вся схема в одной таблетке [69, 85].

По результатам данного исследования АРВТ получали только 24,3% (таблица 20) больных с тяжелыми и коморбидными формами ВИЧ-инфекции, что указывает на крайне низкий охват специфической терапией. Конечно во многом это связано с поздним выявлением больных, а также с низким охватом и низкой приверженностью к терапии [159].

Высокая приверженность пациента к терапии

Приверженность к АРВТ зависит от многих условий (доверия к врачу, доступности и хорошей переносимости препаратов, условий для их приема и многих других). В погоне за высоким охватом терапией всё чаще назначаются дженерики (дешевые воспроизведенные препараты), которые имеют низкий генетический барьер (что способствует развитию первичной резистентности) и высокую частоту нежелательных явлений.

При плохой переносимости препаратов, а также при большом количестве лекарственных средств, которые должен принимать больной (отсутствие препаратов с фиксированными комбинациями доз в одной таблетке), трудно удержать пациента на терапии. Прерванная терапия приводит к прогрессированию заболевания, к увеличению затрат на последующее лечение, к новым случаям ВИЧ-инфекции и к дальнейшему распространению эпидемии.

Для оптимизации лечения необходимо раннее назначение антиретровирусных препаратов, применение принципа «выявил - лечи», а также назначение эффективных безопасных и хорошо переносимых препаратов. Это приведет к повышению приверженности пациентов к терапии, увеличению продолжительности их жизни и улучшению ее качества, а также к снижению риска передачи ВИЧ-инфекции на популяционном уровне.

В работе проведено анкетирование 74 врачей-инфекционистов, работающих в центрах СПИД СЗФО. Врачам было предложено высказать свое мнение в отношении трудностей, возникающих при введении пациентов на АРВТ. Анкетирование проводилось в анонимном формате (таблица 40).

Таблица 40 – Причины недостаточной эффективности АРВТ, по материалам анкетирования (n=74).

Показатели - причины	Среднее арифм.	Медиана
Позднее выявление ВИЧ-инфекции и начала АРВТ	7,4	8
Низкая приверженность больных к АРВТ	7,2	8
Низкий охват больных	6,3	7
Недостаток кадрового обеспечения для всего цикла диагностики, диспансеризации и лечения	5,9	7
Недостаточный выбор и качество АРВТ	5,8	6
Недостаток количества препаратов для оптимального охвата терапией	5,5	5
Несоответствие перечня препаратов для своевременной коррекции схем лечения	5,3	5,5
Недостаточная организация заказа, закупок, получения АРВТ	5,3	5
Перебои с поставкой АРВТ	5,2	5,5
Отсутствие адекватных условий для устранения негативных реакций осложнений АРВТ	4,8	4,5
Завышенные ожидания от АРВТ по отношению к эпидемиологическим успехам в стране	4,7	5
Недостаточная подготовка медперсонала для качественной терапии и диагностики	4,3	4
Недостаточный клинический и лабораторный контроль АРВТ	3,9	4

По мнению врачей-инфекционистов, основных исполнителей системных подходов к терапии, причинами недостаточной эффективности АРВТ были указаны: позднее выявление и позднее начало АРВТ; низкая приверженность к терапии; низкий охват; недостаточный выбор и качество АРВТ (таблица 40).

Позднее выявление ВИЧ-положительных больных, позднее начало АРВТ, низкая приверженность к АРВТ в совокупности дает рост числа больных с продвинутыми стадиями заболевания. Проведенное анкетирование в целом показало общность оценки причин недостаточной эффективности АРВТ и позволило сформулировать несколько обобщающих положений. Для оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным необходимо:

1. 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;
2. 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, низкопороговая доступность диспансеризации и лечения, персонализированный подход к назначению АРВТ и введения больных на терапии;
3. для формирования высокой приверженности – достаточное обеспечение АРВТ, по ассортименту, качеству, количеству, доступность психологической помощи.

Коинфекции (ВИЧ-ТБ)

На показатели заболеваемости и распространенности коинфекции (ВИЧ-ТБ) существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Так как ВИЧ-инфекция является мощным фактором риска активизации латентного ТБ и перевода его в активное заболевание.

Известно, что эффективная АРВТ, за счет иммунологического ответа, препятствует развитию туберкулезного процесса в организме ВИЧ-инфицированного больного. Вследствие позднего выявления ВИЧ-инфекции и низкого охвата АРВТ (только 29,2% коинфицированных больных, получали АРВТ до развития туберкулезного процесса (таблица 25)) наблюдается позднее начало высокоспецифичной терапии, в результате в практической деятельности мы не наблюдаем протективного действия АРВТ на развитие туберкулезного процесса (рисунок 41-43). По причине позднего выявления у больных упущена профилактика ТБ и других оппортунистических инфекций (пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза ГМ, ЦМВ, микобактериоза), в итоге у пациентов развиваются тяжелые и коморбидные формы заболевания, что во многом снижает благоприятный прогноз заболевания.

Оптимизация медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным (увеличение охвата АРВТ, высокой приверженности к терапии и увеличение доли больных, состоящих на диспансерном учете) будет способствовать снижению заболеваемости ТБ, как среди ВИЧ-инфицированных больных, так и среди ВИЧ-негативных лиц, снижению резервуара для развития ТБ, а также снижению летальности в группе коинфицированных больных.

Коинфекция (ВИЧ-хронические вирусные гепатиты)

Эпидемиология коинфекции (ВИЧ-хронические вирусные гепатиты) начала свое развитие в конце 90-ых годов, когда в популяцию ВИЧ-инфицированных больных активно влились потребители инъекционных наркотиков. В настоящее время более 60% ВИЧ-инфицированных больных имеют хронические вирусные гепатиты. В структуре хронических вирусных гепатитов преобладает вирусный гепатит С. В организме больного вирус иммунодефицита человека и возбудители вирусных гепатитов существенно утяжеляют течение друг друга, что усугубляет исход заболевания [83].

В России, увы, не решен вопрос повсеместной противовирусной терапии ХГС на фоне ВИЧ-инфекции. Противовирусную терапию получают

незначительное количество коинфицированных пациентов. В Великом Новгороде на конец 2015 г. было зарегистрировано 2895 ВИЧ-инфицированных больных, примерно у 1900 из них имелась коинфекция (ВИЧ/ХГС), из них взяты на противовирусную терапию ХГС 60 человек, число больных, достигших устойчивого вирусологического ответа - 33, что составляет примерно 1,74% от всех нуждающихся в противовирусной терапии. В итоге коинфицированный пациент в течении длительного времени получает дорогостоящую специфическую АРВТ, но умирает от цирроза печени, доля которого составляет 15-20% от всех причин смерти [81].

Для оптимизации медико-социальной помощи коинфицированным больным (ВИЧ-хронические вирусные гепатиты) необходимо расширить охват коинфицированных пациентов и доступность противовирусной терапии ХГС.

Оптимизированные мероприятия будут способствовать снижению заболеваемости ВИЧ-инфекции, ТБ и ХГС как среди ВИЧ-инфицированных больных, так и среди ВИЧ-негативных лиц, а также снижению летальности в группе коинфицированных больных.

Таким образом, для оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным необходимо использовать не только системные, но и индивидуальные подходы к профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, учитывая индивидуальные особенности пациентов. Пациент-ориентированный подход на всех этапах (диагностики, диспансеризации и лечения) определит эффективность масштабных мероприятий, проводимых в отношении ВИЧ-инфицированных больных. Основная цель всех проводимых мероприятий - улучшить качество и продолжительность жизни инфицированных больных и не допустить новые случаи заражения, и тогда со смертью последнего больного, находящегося на АРВТ, можно будет победить эпидемию ВИЧ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые вирус иммунодефицита человека появился на территории СССР в начале 80-х годов и регистрировался в начале только у иностранных граждан, проживающих на территории страны. В 1987 г. вирус впервые был выявлен у гражданина СССР в Ленинграде. Распространяясь далее ВИЧ-инфекция стала регистрироваться в других городах, которые имели наиболее развитые международные контакты – Калининград, Мурманск. В период с 1987 г. по 1996 г. наблюдалось медленное распространение ВИЧ-инфекции, преимущественно половым путем. Мужчины заражались посредством гомо- и бисексуальных контактов. Женщины заражались при половых контактах с иностранными гражданами [53, 56, 131, 132]. Более чем у половины инфицированных преобладал рискованный тип сексуального поведения. На раннем этапе развития эпидемии доминировал ВИЧ1 субтип В, который в настоящее время занимает второе место по распространенности в регионе [88].

С 1996 г. в Российской Федерации начала развиваться концентрированная эпидемия ВИЧ-инфекции в группе ПИН, которая совпала со вспышкой инъекционной наркомании. За счет масштабности распространения парентерального пути инфицирования субтип В был вытеснен субтипом А, который постепенно, через половых партнеров распространился на всю популяцию населения [88, 162].

Скорость распространения ВИЧ-инфекции в этот период времени была стремительной, вследствие этого СЗФО, а затем и другие территории Российской Федерации стали «лидерами» по распространению ВИЧ-инфекции в мире. Пик заболеваемости в СЗФО наблюдался в 2001 г., заболевание преимущественно распространялось парентеральным путем инфицирования (97,3%) [19, 131].

Интенсивный рост заболеваемости наблюдался и в других округах, однако в СЗФО до 2012 г. регистрировались показатели заболеваемости выше среднероссийских [17, 150]. Благодаря эффективному внедрению и проведению профилактических мероприятий, по ограничению

эпидемического процесса [66, 67], в настоящее время округ находится на шестом месте из 9 округов по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией [91].

«Лидерами» по заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции в округе, с 2001 года и по настоящее время, являются 2 субъекта: Санкт-Петербург и Ленинградская область, на территориях которых проживает около 60% населения округа.

В процессе развития эпидемии наблюдается перемещение эпидемии в старшие возрастные группы. В начале эпидемии высокая заболеваемость наблюдалась в возрастной группе 20-24 года, затем в группе 25-29 лет. В 2010 г. произошел переворот в возрастной структуре больных. В настоящее время эпидемия концентрируется в группе 30-39 лет.

Весьма характерной чертой эпидемического процесса является смена путей передачи инфекции. В начале эпидемии доминировал парентеральный путь передачи инфекции, с 2012 г. наиболее частым путем передачи является половой. Однако, парентеральный путь инфицирования сохранил свою значимость в разные временные периоды эпидемии.

С момента попадания ВИЧ-инфекции в группу ПИН характер эпидемического процесса существенно изменился в сторону развития тяжелых и коморбидных форм заболевания. В лидерах коморбидных с ВИЧ заболеваний находятся: наркомания; хронические вирусные гепатиты; оппортунистические инфекции и вторичные заболевания, среди которых на первое место выходит ТБ [15, 46, 174].

Коинфекция, развитие ВИЧ-ассоциированного ТБ, в последнее время приобретает всё большую актуальность. Увеличивается количество коинфицированных больных, происходит утяжеление их состояния.

На показатели заболеваемости и распространённости коинфекции существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Преобладающая часть коинфицированных пациентов в СЗФО сконцентрирована в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, где наблюдается большая пораженность ВИЧ-инфекцией.

Отличительной особенностью эпидемии коинфекции является: поражение социально-незащищенных лиц — безработных, лиц, без определенного места жительства, мигрантов и некоторых других; вовлечение людей молодого возраста, а также потребителей наркотических веществ, у которых имеется повышенный риск развития ВГ, что отягощает течение ТБ и осложняет противотуберкулезную терапию. В исследовании частота встречаемости ВГ у коинфицированных больных составила 77,4%.

ТБ у ВИЧ-инфицированных больных развивается при выраженной иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл), преимущественно на поздних стадиях заболевания. Поэтому, очевиден рост количества новых случаев коинфекции на фоне увеличения числа ВИЧ-инфицированных больных с продвинутыми стадиями заболевания.

Клинические формы и проявления ТБ у коинфицированных больных зависят от уровня CD4-лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммуносупрессией имеется повышенный риск развития генерализованных форм ТБ.

В работе ведущей клинической формой ТБ являлся генерализованный ТБ, который наиболее часто протекал с поражением: лимфатических узлов (75%); ГМ и его оболочек (23,5%); МПС (29,7%); селезенки (14,1%); кишечника (12,5%); печени (9,4%).

Высокая доля вовлечения в туберкулезный процесс органов лимфоидной системы, свидетельствует о преобладании лимфогенного распространения МБТ над гематогенным. Преимущественно поражались ПЛУ (34,4%), ВБЛУ (23,4%) и ЗБЛУ (17,2%).

Вторым по частоте встречаемости был ТБ почек. В клинической картине преобладал интоксикационный синдром, постановка диагноза осуществлялась по данным лабораторного обследования. Летальность при данной патологии составила 21%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $168 \pm 64,7$ кл/мкл.

Несколько реже встречался ТБ ГМ. В клинической картине преобладал интоксикационный синдром, а также признаки отека ГМ. Летальность при

данной патологии составила 33%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $165 \pm 50,3$ кл/мкл.

Диагноз ТБ селезенки и печени устанавливался по клиническим и морфологическим данным. По клиническим данным ТБ селезенки был заподозрен лишь у 55,6% больных, а ТБ печени у 33,3%, в других случаях данные диагнозы были выявлены только при аутопсии. Летальность при данной патологии составила 31,6%, среднее количество CD4-лимфоцитов - $171 \pm 45,4$ кл/мкл.

По данным Зюзя Ю.Р. «морфологическая картина туберкулезного воспаления по мере развития иммунодефицита теряет черты специфичности» [128]. 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 Лангханса. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции наблюдалась смена гранулематозного воспаления на развитие экссудативно-некротической реакции при полном отсутствии клеток Лангханса. Учитывая данный факт необходимо обязательное окрашивание всех материалов, от ВИЧ-инфицированных больных, по Цилю-Нильсену при патологоанатомическом исследовании.

В работе выявлено, что у коинфицированных больных частота бактериовыделения увеличивается по мере снижения количества CD4-лимфоцитов. При крайне выраженной иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов меньше 50 кл/мкл) частота бактериовыделения вновь снижается.

В группе коинфицированных больных регистрировалось позднее начало АРВТ, несмотря на длительный срок инфицирования ВИЧ. В 60,8% случаев больные начинали принимать АРВТ после выявления туберкулезного процесса.

За последние 10 лет (2008 г. по 2018 г.) в СЗФО наблюдается рост числа ВИЧ-инфицированных больных на 95,4%. В развитии эпидемии наблюдается рост коморбидных и тяжелых форм ВИЧ-инфекции [47, 57, 82, 106]. Прирост

числа больных с прогрессирующими стадиями ВИЧ-инфекции обусловлен: поздним выявлением; наличием длительного стажа инфицирования; низким охватом АРВТ; низкой приверженностью пациентов к диспансерному наблюдению и АРВТ.

В динамике развития эпидемии наблюдается ежегодное увеличение числа госпитализаций ВИЧ-инфицированных больных. Среди госпитализированных больных наблюдается утяжеление состояния, высокая доля поздно выявленных случаев (14,7%), что указывает на наличие большого количества не дообследованных больных.

При выделении основной причины смерти возникали трудности, так как у 69,2% больных наблюдалось несколько коморбидных заболеваний. По клиническим, лабораторным, инструментальным и морфологическим данным у умерших больных доминировала патология дыхательной системы (86,5%) и ГМ (77,02%). Данные состояния были вызваны бактериальными, вирусными, грибковыми и простейшими микроорганизмами, зачастую поражения были обусловлены несколькими возбудителями одновременно.

В процессе развития эпидемии меняются причины смерти ЛЖВ. В начале эпидемии доминировали причины смерти, не связанные с ВИЧ (передозировка наркотических веществ, травмы, ВГ) [15, 76, 192]. В настоящее время уменьшается число внешних причин, ряда оппортунистических инфекций, лидером причин смерти становится генерализованный ТБ.

Наблюдается позднее начало АРВТ, низкая приверженность к диспансерному учету (у каждого третьего пациента регистрируется смерть в течении первого года наблюдения, причем половина (52,6%) этих пациентов, зная диагноз ВИЧ-инфекции не вставали на диспансерный учет).

Для эффективности масштабных мероприятий, проводимых в отношении ВИЧ-инфицированных больных, необходима оптимизация медико-социальной помощи в части внедрения пациент-ориентированных

подходов, учитывающих индивидуальные особенности пациентов на всех этапах диагностики, диспансеризации и лечения.

ВЫВОДЫ

1. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в СЗФО характеризуется неоднородностью по территориям и волнообразным течением: первая волна - с конца 90-х годов до 2004 гг., 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 территориям 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: потребители наркотических веществ (61,3%) и алкоголя (70,8%), а также лица, имеющие опыт нахождения в учреждениях исполнения уголовных наказаний (45,9%). Контакт с больными ТБ наблюдался у 40,9% больных, в том числе у 71,4% в пенитенциальных учреждениях.

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 зависит от уровня CD4-лимфоцитов. При уровне CD4-лимфоцитов выше 350 кл/мкл

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. Летальность в группе больных с генерализованными формами ТБ существенно выше в сравнении с группой больных с ТБ ОГК, присоединение АРВТ к противотуберкулезной терапии снижает летальность в группе генерализованного ТБ в 8 раз.

10. Структура поражения ГМ у ВИЧ-инфицированных больных различна: у половины больных (54,4%) обнаружены признаки оппортунистических инфекций, у четверти больных (24,9%) обнаружены признаки ВИЧ-энцефалопатии, у 13,2% - неспецифические изменения сосудов ГМ. Из оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний наиболее часто регистрировались: токсоплазмоз ГМ - 18,3%; герпесвирусное поражение ГМ - 12,2%; нейроинфекции неуточненной этиологии - 12,2 и ПМЛ - 10,2%. Реже определялись: криптококкоз ГМ - 4,39%; туберкулез ГМ - 2,44%; лимфома ГМ - 2,44%. Поражения ГМ характеризовались синхронностью (развитием микст-инфекции в 14,8%), что утяжеляет состояние больного и повышает риск летального исхода.

11. У 69,2% умерших больных наблюдалось наличие 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 доли

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 условиях 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 пациентов на обследование на ВИЧ-инфекцию, что позволит ускорить процесс выявления основного заболевания и начало терапии больных, а также определит позитивное течение ВИЧ-инфекции как основного заболевания и предотвратить начало коморбинных 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 наблюдением за больным с фтизиатрической позицией, где важно начало АРВТ и его продолжение, где неуправляемая иммуносупрессия, связанная с различными причинами, может реализоваться генерализацией ТБ.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АРВТ** – антиретровирусная терапия
- АСТ** – аспаргатаминотрансфераза
- ВАО** – ВИЧ-ассоциированные опухоли
- ВАО** – ВИЧ-ассоциированные опухоли
- ВБЛУ** – внутрибрюшинные лимфатические узлы
- ВГ** – вирусные гепатит
- ВГЛУ** – внутригрудные лимфатические узлы
- ВИО** – вирус иммунодефицита обезьян
- ВН** – вирусная нагрузка
- ВПГ 1,2** – вирус простого герпеса 1,2 типа
- ВЭБ** – вирус Эпштейна-Барр
- ГМ** – головной мозг
- ЗБЛУ** – забрюшинные лимфатические узлы
- ЛЖВ** – лица, живущие с ВИЧ
- ЛУ** – лекарственная устойчивость
- МБТ** – микобактерия туберкулеза
- МПС** – мочеполовая система
- МР-картина** – магнитно-резонансная картина
- МСМ** – мужчины, имеющие связь с мужчинами
- НАО** – Ненецкий автономный округ
- ОГК** – органы грудной клетки
- ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПИН** – потребители инъекционных наркотиков
- ПЛУ** – периферические лимфатические узлы
- ПМЛ** – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
- РКС** – работники коммерческого секса
- СЗФО** – Северо-Западный федеральный округ

СМЖ – спинномозговая жидкость

ТБ - туберкулез

ФО – Федеральный округ

ХГС – хронический гепатит С

ЦМВ – цитомегаловирус

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурасулова И.Н. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации / И.Н. Абдурасулова, В.М. Клименко // Медицинский Академический журнал – 2011. - Т.11, № 1. – С. 12-29.
2. 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.
3. 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.
4. 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. – 2019. -№1(113). – С.23-33.
5. Азовцева О.В. Сравнительный анализ причин смертности у ВИЧ-инфицированных / Г.С. Архипов, Е.И. Архипова, А.В. Смирнов, В.Р. Вебер // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. - Т.7. -№4. –С.86-91.
6. Амирханян А.Г. Доступ трудовых мигрантов к услугам здравоохранения / А.Г. Амирханян // Современные тенденции развития науки и технологий. - 2016. -Т.5-2. -С.93-96.
7. Ахмедов А.А. Социальная характеристика и поведенческие факторы риска ИППП/ВИЧ среди работниц коммерческого секса в г. Душанбе / А.А. Ахмедов, М.О. Бобоходжаева // Здравоохранение Таджикистана. -2010. -№3 (306). -С.5.
8. Баринаова А.Н. Использование одномоментных данных для оценки интенсивности заражения потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С - отсутствие постоянства риска / А.Н. Баринаова, С.Л. Плавинский, Н.Х. Виноградова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2015. - Т. 7. № 1. - С. 78-87.
9. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – 2012. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
10. Батрашева Т.О. Эпидемия ВИЧ/СПИД как глобальная проблема мировой экономики / Т.О. Батрашева, А.Р. Агаев, М.А. Галицкая // В сборнике: Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции. В 4- частях. – 2018. С. 274-276.
11. Баширова Д.К. Синдром приобретенного иммунодефицита / Д.К. Баширова // Казанский медицинский журнал. - 2014. - № 2. -С. 303-306.
12. Беляков Н.А. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т.3. -№4. - С.7-19.

13. Беляков Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. - 48 с.
14. Беляков Н.А. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди иностранных мигрантов в Санкт-Петербурге / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова, О.В. Пантелеева, Ю.Ю. Косенко, Е.М. Тихонова, А.А. Логвиненко, Н.Е. Дементьева, А.Г. Рахманова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2014. -Т.6. -№4. -С.7–16.
15. Беляков Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова, Е.В. Степанова, А.М. Пантелеев, О.Н. Леонова, С.А. Бузунова, Н.В. Коновалова, А.М. Миличкина, А.А. Тотолян // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т.8. -№3. - С. 9-25.
16. Беляков Н.А. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ / Н.А. Беляков, В.В. Розенталь, Н.Е. Дементьева, Т.Н. Виноградова, Н.В. Сизова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2012. -Т. 4. -№ 2. -С.7–18.
17. Беляков Н.А. Опасность или реальность распространения новой волны эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе РФ / Н.А. Беляков, Н.В. Коновалова, С.В. Огурцова, Ю.С. Светличная, А.С. Бобрешова, М.А. Гезей, А.Ю. Ковеленов, С.Ю. Семикова, Т.Н. Мельникова, Н.А. Холина, М.Р. Асадуллаев, С.С. Поган, Н.Н. Черкес, Е.С. Попова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8. -№ 1. - С. 73-82.
18. Беляков Н.А. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии / Н.А. Беляков, Т.Н. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3. - № 4. - С. 7-19.
19. Беляков Н.А. Тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе Российской Федерации / Н.А. Беляков, Д.А. Лиознов, Н.В. Коновалова, С.В. Огурцова, Ю.С. Светличная, О.В. Пантелеева, А.Ю. Ковеленов, Т.Н. Мельникова, Н.А. Холина, М.Р. Асадуллаев, С.С. Поган, Н.Н. Черкес, Е.С. Попова, Т.А. Сорокина, С.Ю. Семикова, Н.Д. Салиева, И.Л. Сивачева, А.В. Дедов, В.Н. Носов // Медицинский академический журнал. - 2015. - Т. 15. № 4. - С. 59-69.
20. Беляков Н.А., Денисова М.А., Рассохин В.В., Торопов С.Э. Экономика ВИЧ-медицины. Вирус иммунодефицита человека – медицина. / Под ред. Н.А. Беякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 695–710.
21. Беялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Беялов // Клиническая медицина. -2009. - № 12. - С. 69–71.
22. Бембеева Н.А. МСМ как группа риска эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Н.А. Бембеева, Т.М. Волкова, М.П. Велибекова, В.И. Борисова, В.В. Амирханова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Материалы Международной научно-практической конференции. - 2016. – С. 228.
23. Бисенова Н.М. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями. / Н.М. Бисенова, А.С. Ергалиева // Научно-практический медицинский журнал Clinical medical of Kazakhtan. -2014. -№3(33). -С.17-21.

24. Бобков А.Ф. Как и когда это могло случиться: происхождение и эволюция ВИЧ / А.Ф. Бобков // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. - 2002. - № 1 (27). - С. 58-64.
25. Бобков А.Ф. Молекулярно-генетическая характеристика ВИЧ-1 на территории России / А.Ф. Бобков, Е.В. Казеннова, М.Р. Бобкова, Л.М. Селимова, Т.А. Ханина, Н.Н. Ладная, А.В. Кравченко, Г.Г. Саламов, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2002. — № 8. — С. 40–42.
26. Бобков А.Ф. Молекулярно-вирусологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в России и других странах СНГ / А.Ф. Бобков, Е.В. Казеннова, Л.М. Селимова, Т.А. Ханина, Н.Н. Ладная, М.Р. Бобкова, А.В. Кравченко, Г.С. Рябов, А.Л. Суханова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский, J.N. Weber // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2003. - № 12. - С. 83-85.
27. Бобкова М.Р. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ / М.Р. Бобкова, Л.Л. Грезина, Л.Е. Дементьева, Н.Н. Зайцева, Е.В. Казеннова, Д.Е. Киреев, А.Б. Шемшура // Лабораторная служба. -2017. -Т. 6. - № 3. - С. 217–237.
28. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция. – Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
29. Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика основных очагов эпидемии ВИЧ-инфекции среди наркоманов в России / М.Р. Бобкова, А.Ф. Бобков, Е.В. Буравцова, Л.М. Селимова, Е.В. Казеннова, А.Н. Колесник, Е.Н. Переходченко, С.Р. Саухат, О.Ф. Момот, Г.Ф. Мошкович, В.В. Кулагин, В.В. Покровский // Вопросы вирусологии. - 1999. - Т. 44. - № 5. - С. 220–224.
30. Бобкова М.Р. Патопфизиология ВИЧ-инфекции / Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 753 с., ил.
31. Бойко А.Н. Инфекции, передаваемые половым путём, и сексуальное поведение мужчин, работающих в секс-бизнесе (обзор литературы) / А.Н. Бойко, Ю.Ю. Винник, В.И. Прохоренков, Г.И. Катцына // Андрология и генитальная хирургия. -2011. -Т.12. -№1. -С.10–15.
32. Бородулина Е.А. Наркомания, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях / Е.А. Бородулина, И.Л. Цыганкова, Е.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина, Э.В. Бородулина // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - Т. 7. - № 4. - С. 18–21.
33. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. -Т.6. -С.66–69.
34. Веницкая А.Г. Социально-эпидемиологические особенности распространенности ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Республике Беларусь / А.Г. Веницкая, Ю.Е. Разводовский, В.В. Лелевич // Медицинские новости. - 2013. - № 2. - С. 81-84.
35. Виноградова Т.Н. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин в сфере сексуальных услуг с использованием слюнных экспресс-тестов / Т.Н. Виноградова, Т.Д. Сизова, А.С. Бобрешова, И.Г. Пискарев, И.А. Маслова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2013. -Т.5. -№2. -С.112–116.

36. Виноградова Т.Н. О ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в российском мегаполисе. Три подхода в изучении проблемы (обобщение собственных исследований) / Т.Н. Виноградова, О.В. Пантелеева, Н.Е. Дементьева, Н.В. Сизова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2014. -Т.6. -№3. -С.95–104.
37. Вирус иммунодефицита человека — медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. -752 с.
38. Вирус иммунодефицита человека— медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. - 656 с.
39. 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. - 42 с.
40. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2016 году. Аналитический обзор / Под ред. Н.А. Белякова. СПб: НИИЭМ им. Пастера, 2017. -52с.
41. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. - 217 с.
42. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания: Медицинский тематический архив / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. -№ 8. -368 с.
43. Волова Л.Ю. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера / Л.Ю. Волова, Е.В. Родина // Журнал инфектологии. -2014. -Т.6. -№2. -С.76–82.
44. Гиясова Г.М. Социально-демографическая характеристика женщин, оказывающих интимные услуги за вознаграждение, до и после проведения превентивных мероприятий по ВИЧ/СПИДу / Г.М. Гиясова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2011. -№1. -С.76–79.
45. Голиусов А.Т. Проблемы и перспективы реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения по разделу «Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных ВИЧ» / А.Т. Голиусов // Инфекционные болезни. – 2009. – СПб.: ВВМ, 2009. – С. 46–54.
46. Голиусова М.Д. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и ее особенности на современном этапе / М.Д. Голиусова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2011. -№ 6. - С. 97-100.
47. Горбунова Е.С. Особенности эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Тверской области, масштабы "скрытой эпидемии" / Е.С. Горбунова // В сборнике: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Материалы Международной научно-практической конференции. - 2016. - С. 67-71.
48. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. - 254 с.

49. Гриненко А.Я. Тенденции изменения структуры наркологической заболеваемости в Санкт-Петербурге и связанные с ними проблемы / А.Я. Гриненко, Д.П. Константинов, В.А. Григорьев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2009. - Т.1. -№ 2. - С.89-93.
50. Гришина Ю.Ю. Значение полового пути в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции / Ю.Ю. Гришина, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2013. - Т. 5. - № 2. - С. 122-126.
51. Громова Е.А. Метаболические характеристики нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.А. Громова, А.А. Богдан, И.А. Котомин, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2014. -Т. 6. -№ 4. -С. 104-106.
52. Давыдова А.А. ВИЧ/СПИД среди мужчин, имеющих секс с мужчинами. Проблемы и пути решения / А.А. Давыдова, О.С. Кутукова, Е.А. Вдовиченко, Ю.Н. Кучеренко, Л.В. Куц, И.Л. Цирдава // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2009. - Т. 1. -№ 1. - С. 23-30.
53. Дворак С.И. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / С.И. Дворак, Л.Н. Крыга, Т.Н. Виноградова, П.В. Сафонова, В.Е. Жолобов, С.Л. Плавинский, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2012. -Т. 4. - № 1. - С. 82–89.
54. Дементьева Л. Роль миграционных потоков в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и на постсоветском пространстве / Л. Дементьева // СПИД, СЕКС ЗДОРОВЬЕ. -2008. -№1. -С.20–22.
55. Дементьева Н.Е. Этапы лабораторной диагностики и организации мониторинга ВИЧ-инфекции. Санкт-Петербург, - 2011. - 653 с.
56. Денисов Б.П. Динамика эпидемии ВИЧ/СПИД / Б.П. Денисов, В.И. Сакевич // Социологические исследования. – 2004. - № 1. - С. 75-85.
57. Довгополюк Е.С. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е.С. Довгополюк, Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов, А.В. Мордык, А.Т. Тюменцев, Л.И. Левахина, Г.А. Калачева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - № 2. - С. 37-41.
58. Доклад Департамента ООН по экономическим и социальным вопросам от 11 сентября 2013 г.— URL: /www.un.org. (дата обращения 16.08.2014).
59. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа. - UNAIDS. – Geneva, 2012. – 103 с.
https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012
60. Ерамова И.Ю. Поведенческие особенности гомо-и бисексуалистов, влияющие на распространение ВИЧ-инфекции / И.Ю. Ерамова, В.В. Покровский // Вестник Российской академии медицинских наук. -1992. -№9-10. -С.11-13.
61. Еремин В.Ф. Происхождение и эволюция ВИЧ. Сообщение 1 / В.Ф. Еремин // Медицинские новости. - 2014. -№11. -С.20-24.
62. Еремин В.Ф. Происхождение и эволюция ВИЧ. Сообщение 2 / В.Ф. Еремин // Медицинские новости. - 2014. -№12. -С.11-15.

63. Еремин В.Ф. Расшифровка вспышки ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные психотропные препараты, с использованием методов молекулярной эпидемиологии / В.Ф. Еремин, Е.Л. Гасич, С.В. Сосинович, П.Н. Юровский, Е.Г. Фисенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8. - № 4. - С. 66-74.
64. Ермак Т.Н. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ – инфекцией в Российской Федерации. Клинико-диагностические особенности / Т.Н. Ермак, А.Б. Перегудова, В.И. Шахгильдян, Д.Б. Гончаров // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. -2013. -№ 1. -С. 3–7.
65. Жолобов В.Е. Анализ летальных исходов в стационарах у больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за 2008-2009 годы / В.Е. Жолобов, А.А. Яковлев, Н.Я. Щербак, А.Г. Рахманова, Д.В. Комарова, Н.В. Андреева, Н.И. Медзмариашвили // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. - 2010. -№3. -с.109-112.
66. Жолобов В.Е. Программа "анти-ВИЧ/СПИД" информация по реализации работавших в городе программ и планов по предупреждению распространения в Санкт-Петербурге заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) / В.Е. Жолобов, А.А. Яковлев // Медицина. XXI век. - 2008. - № 10. - С. 13-15.
67. Жолобов В.Е. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / В.Е. Жолобов, Н.А. Беляков, Е.В. Степанова, А.Г. Рахманова, Г.В. Волкова, С.И. Дворак, О.В. Пантелеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2009. - № 1. -С.68-76.
68. Зайцева Н.Н. ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева, Е.И. Ефимов, Е.Е. Альтова, Н.Н. Носов // Медицинский альманах. - 2010. - № 3 (12). - С. 124-126.
69. Захарова Н.Г. Анализ причин смертельных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 / Н.Г. Захарова, С.И. Дворак, С.Л. Плавинский, С.Э. Торопов, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция иммуносупрессии. - 2015. - Т. 7. - № 3. - С. 48–55.
70. Зими́на В.Н. Генерализованный туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, Л.А. Васильева, М.В. Тощевиков, Р.В. Мальцев // Инфекционные болезни. - 2010. - Т.8. - №3. - С.5–12.
71. Зюзя Ю.Р. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких — особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики / Ю.Р. Зюзя, Ю.Г. Пархоменко, В.Н. Зими́на, Д.М. Флигиль // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2012. - Т.1.-№ 1.- С. 21–25.
72. Иванова Л.Ю. Трудовые мигранты: инфекционные заболевания, контроль за здоровьем при въезде и медицинская помощь в РФ / Л.Ю. Иванова // Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - 2013. - С.503–515.

73. Исаева Н.Ю. Мигранты как внешний фактор влияния при туберкулёзной инфекции / Н.Ю. Исаева // Инфекция и иммунитет. Специальный выпуск. - 2014. -С.18-23.
74. Канестри В.Г. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулеза: анализ безопасности и переносимости / В.Г. Канестри, В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров, А.А. Попова, И.А. Васильева // Инфекционные болезни. - 2012. - Т. 10. -№ 3.-С.5-9.
75. Карамов Э.В. Молекулярно-эпидемиологические особенности вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди внутривенных наркоманов на территории бывшего СССР / Э.В. Карамов, М.Ю. Щелканов, А.Н. Юдин // Журнал микробиология -1999. -№1. -С.39-41.
76. Киржанова В.В. Медико-социальные последствия инъекционного употребления наркотиков в России (методы оценки и предупреждения) / В.В. Киржанова // Автореферат дис. доктора медицинских наук. Нац. науч. центр наркологии Росздрава. -Москва, 2009., -36 с.
77. Киржанова В.В. Наркомания и ВИЧ-инфекция в России: анализ данных и поиск зависимостей / В.В. Киржанова, Е.А. Кошкина, Л.А. Муганцева, В.В. Покровский, Н.Н. Ладная // Наркология. - 2006. - Т. 5. № 12 (60). - С. 21-28.
78. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации. -2019 г. -212с.
79. Колбин А.С. Международные данные фармакоэкономических исследований при ВИЧ-инфекции / А.С. Колбин, А.А. Курылев, В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4 – № 2. – С. 124–132.
80. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы. Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. -СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. -184 с., илл.
81. 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.
82. Конькова-Рейдман А.Б. ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии / А.Б. Конькова-Рейдман, Л.И. Селютина, Н.Н. Кузюкин, О.Л. Рухтина, Ю.И. Буланьков // Журнал инфектологии. - 2015. - Т. 7. № 4. - С. 77-82.
83. Кравченко А.В. Терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: достижения и перспективы / А.В. Кравченко, В.Г. Канестри, У.А. Куимова, Н.Н. Ладная // Тезисы V Конференции по ВИЧ/ СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. Москва, 23–25 марта 2016 г. - М., 2016. -с.70–71.
84. Кузнецова И.Б. Здоровье мигрантов как социальная проблема / И.Б. Кузнецова, Л.М. Мухарямова, Г.Г. Вафина // Казанский медицинский журнал. -2013. -Т.94. -№ 3. - С.367–372.

85. Куимова У.А. Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, ранее не получавших лечение / У.А. Куимова, А.В. Кравченко, В.Г. Канестри // Инфекционные болезни. -2017. -Т. 15. -№ 1. -С. 148-149.
86. Ладная Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России в 2003 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова // В рамках международного Российско-Канадского проекта «Российская сеть по борьбе с ВИЧ-инфекцией». Электронная библиотека. - 2003. - Вып. 2.
87. Ладная Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России в 2003 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова // в рамках международного Российско-Канадского проекта «Российская сеть по борьбе с ВИЧ-инфекцией». Электронная библиотека. - 2003. - Вып. 2.
88. Ладная Н.Н. Распространение субтипов ВИЧ-1 в России / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, А.Ф. Бобков // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - № 5. - С. 19-23.
89. Ладная Н.Н. ВИЧ-инфекция в России сегодня / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова // Демоскоп Weekly. - 2014. - № 599-600. -С. 1-12.
90. Ладная Н.Н. Внутрибольничная передача вируса иммунодефицита человека в России / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Буравцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2000. -№ 5. -С.51.
91. Ладная Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Т.И. Симашев, Е.С. Липина, О.Г. Юрин // В сборнике: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции, материалы Международной научно-практической конференции. – 2016. - С. 4-9.
92. Леви Д.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа / Пер. с англ. 3-го изд. Е.А. Монастырской; под ред. Г.А. Игнатъевой. - М.: Научный мир, 2010.- 736 с.
93. Левина О.С. Влияние наркопотребления на обращаемость за лечением ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и Оренбурге / А.А. Яковлева, В.А. Одинокова, И.Н. Гурвич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2010. - Т. 2. - №1 - С.70-78.
94. Леонова О.Н. Проблемы лечения больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции / О.Н. Леонова, Т.Н. Виноградова, Н.В. Сизова, Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2013. -Т. 5. -№ 2. -С. 58-65.
95. Леонова О.Н. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ -инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.В. Фоменкова, Н.Л. Смирнова, Р.С. Чикова, А.С. Шеломов // ВИЧ - инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3. -№ 2. - С. 62-69.
96. Леонова О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. -Т.9. -№1. -С.55-64.
97. Литвинова Н.Г. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией / Н.Г. Литвинова, А.В. Кравченко, В.И. Шахгильдян, М.Л. Леонов,

- С.В. Морозова, Л.В. Серебровская, Б.М. Груздев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №4. – С. 24-27.
98. Лобзин Ю.В. ВИЧ-инфекция в многопрофильном стационаре / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, В.Н. Болехан, Е.С. Орлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 32–35.
99. «Врачи Без Границ» - Голландия (MSF-N) // М., октябрь 1998. – 58с.
100. Методические рекомендации по второму поколению эпидемиологического надзора за ВИЧ. ЮНЭЙДС/ВОЗ Рабочая группа по глобальному эпиднадзору за ВИЧ/СПИДом // WHO/CDS/EDC/2000.5, UNAIDS /00.03R. -2000. -78 с.
101. Мефодьев В.В. Географическое распространение ВИЧ-инфекции в мире и России / В.В. Мефодьев, П.В. Истомина // В сборнике: Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней. Пятый сборник научных работ, посвященный 95-летию со дня образования государственной санитарно-эпидемиологической службы России. – Тюмень - 2017. - С. 89-103.
102. Миграционная ситуация в Российской Федерации за 2017 год. [Интернет]. URL: [https:// http://www.e-cis.info/page.php?id=26158](https://http://www.e-cis.info/page.php?id=26158) (Дата обращения 5 июля 2018 г).
103. Моисеев С.В. Внепеченочная заболеваемость и смертность у больных хроническим гепатитом С / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. -2016. -25(2). -С.4-12.
104. Москалейчик Ф.Ф. Антигенная и генетическая изменчивость вируса иммунодефицита человека 1 типа в Российской Федерации на современном этапе / Ф.Ф. Москалейчик, В.Ю. Лага, Г.В. Корнилаева, С.Д. Гринкина, Е. Дельгадо, И. Вега, А. Фернандес-Гарсия, Л. Перес-Альварес, А.Ю. Пронин, Ю.В. Жернов, М.М. Томсон, М.Р. Бобкова, А.Л. Гинцбург, В.А. Черешнев, Р.М. Хайтов, Э.В. Карамов // Физиология и патология иммунной системы. - 2015. -Т. 19. -№ 7. -С. 3–12.
105. Москвичева М.Г. Особенности развития эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Челябинской области / М.Г. Москвичева, М.В. Радзиховская, Н.Н. Кузюкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014. - № 5. - С. 11-15.
106. Москвичева М.Г. Проблемы и пути преодоления эпидемии ВИЧ-инфекции в Челябинской области / М.Г. Москвичева, М.В. Радзиховская // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. - 2015. - № 2. - С. 169-172.
107. Мусатов В.Б. Яковлев А.А., Жукова СВ. и др. Программа комплексного обеспечения антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов, заразившихся из-за применения инъекционных наркотиков / Под общ. ред. А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева // Инфекционные болезни. -2006: альманах. - СПб: изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. - С.136-140.
108. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2016. -№ 6. -124 с.

109. Нейронауки и ВИЧ-инфекция: Медицинский тематический архив / Под ред. Н.А. Белякова, Т.Н. Трофимовой, В.В. Рассохина. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. - № 5. - 306 с.
110. Нечаев В.В. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция, как сочетанные заболевания: от теории к практике / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.А. Сакра, Е.С. Романова, Л.В. Лялина, Л.Н. Пожидаева // Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9. - № 4. - С. 126-132.
111. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. Социально-значимые инфекции. Монография в 2-ух частях. Часть. 2. // Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. –Санкт-Петербург: ООО «Береста», 2011. -320с.
112. Нечаева О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России // О.Б. Нечаева, А.С. Подымова // Медицинский альянс. – 2018. - № 1. – С. 6-16.
113. Николенко В.В. Поражение дыхательной и нервной систем streptococcus pneumoniae у ВИЧ-позитивных пациентов / В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Е.А. Солодникова, В.В. Бондаренко, О.В. Абросимова, А.В. Нагаенко, Е.В. Голикова, М.Р. Миникеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2013. -№ 4. -С. 23-27.
114. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция – проблема человечества / Г.Г. Онищенко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1. - № 1. — С. 5–9.
115. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая ситуация, основные приоритеты и задачи по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 2. – С. 11–18.
116. Пантелеев А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. -Т.3. -№3. -С.57—61.
117. Пантелеев А.М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза и болезней легких. -2007. -Т.84. -№7. -С.16-19.
118. Пантелеев А.М. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев, О.В. Никулина, А.С. Христуев, М.С. Драчева, О.С. Соколова, А.В. Зонина // Туберкулез и болезни легких. -2017. -Т. 95. -№ 10. -С. 47-54.
119. Петров В.И. ВИЧ-инфекция в местах лишения свободы - 23 года спустя // В.И. Петров, С.П. Самара, А.М. Ващенко // Военная медицина. - 2011. - № 3 (20). - С. 150-153.
120. Плавинский С.Л. Эффективность программ снижения вреда для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / С.Л. Плавинский, А.В. Бобрик, А.Н. Барина, К.М. Ерошина, А.В. Новожилов // Российский семейный врач. - 2009. - Т. 13. № 2. - С. 20-24.

121. Покровская А.В. Система регистрации и анализа данных о СПИДе в России / А.В. Покровская, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - № 3. - С. 10-13.
122. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2008. -№3. -С.4-12.
123. Покровский В.В. ВИЧ-инфекции в России: прогноз / В.В. Покровский // Вопросы вирусологии. - 2004. – Т. 49. -№ 3. - С. 31-35.
124. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буравцова // Информационный бюллетень №33. -Москва. - 2009. - 24с.
125. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буравцова // Информационный бюллетень №44. -Москва. - 2019. - 56 с.
126. Покровский В.В. Внутрибольничная вспышка ВИЧ-инфекции в Элисте // В.В. Покровский, И.Ю. Ерамова, М.О. Деулина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1999. -№ 1. -С.17.
127. Покровский В.В. Внутрибольничные вспышки ВИЧ-инфекции в Элисте / В.В. Покровский, И.Ю. Ерамова, М.О. Деулина, В.В. Липетиков, К.Б. Яшкулов, Л.А. Слюсарева, Н.М. Чемизова, С.П. Савченко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1990. -Т.67. -№4. -С.17-23.
128. Покровский В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, В.Г. Канестри, В.И. Шахгильдян, Н.В. Козырина, В.В. Буравцова, Р.С. Нарсия, А.В. Покровская, О.С. Ефремова, В.В. Коннов, У.А. Куимова, А.А. Попова, О.Н. Хохлова, Е.Е. Воронин, Л.Ю. Афонина, И.А. Васильева, В.Н. Зимина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2016; 6 (приложение). -120 с.
129. Покровский В.В. Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, Н.С. Потеев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1992. -№11-12. -С.19-22.
130. Покровский В.В. Проникновение ВИЧ в популяцию Московских гомосексуалистов и распространение в ней / В.В. Покровский, И.Ю. Ерамова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1990. -Т.67. - №5. -С.18-22.
131. Покровский В.В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.Т. Голиусов, Е.В. Буравцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. - № 1. - С. 10-15.
132. Покровский В.В. Эпидемиологическое расследование первого случая СПИД, выявленного у гражданина СССР / В.В. Покровский, З.К. Янкина //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1987. - № 12. - С. 8 - 11.
133. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД / В. В. Покровский. - М.: Медицина, 1996. –245 с., илл.

134. Покровский В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России - куда идешь? / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - № 4. - С. 4.
135. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 г. № 166 "Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией".
136. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 758н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)".
137. Программа пятой Международной Конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. - 2016. — URL:<http://eesaac2016.org/about>.
138. Радиология и ВИЧ-инфекция. Т.Н. Трофимова, Н.А. Беляков., В.В. Рассохин. -СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. - 352с., илл.
139. Рассохин В.В. ВИЧ, коинфекции и сопутствующие заболевания / В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова, Н.В. Коновалова, С.В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8. -№ 2. - С. 96-99.
140. Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Эпидемиология, клиника и современные стратегии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2017. -Т. 9, № 4. -С. 106–110.
141. Рассохин В.В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, Н.А. Беляков, В.В. Розенталь, О.Н. Леонова, О.В. Пантелеева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2014. - Т. 6. - № 1. - С. 7–18.
142. Рассохин В.В. Проблема старения и инвалидизации ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Рассохин, С.А. Бузунова, Т.В. Врацких, О.В. Пантелеева, С.Э. Торопов, З.М. Тотрова, А.А. Голубкин, Г.М. Орлов, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. -Т. 7, № 1. -С. 7-15.
143. Рахманова А.Г. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Д.В. Комарова, Е.А. Малашенков, Ю.В. Власов, А.А. Козлов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. -СПб, 2012. -№2. –С.120-123.
144. Русакова М.М. Поведенческое мониторинговое исследование в группах «риска» в Санкт Петербурге, Оренбурге и Иркутске. / Сборник материалов Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. // Москва, 2006. - С.94.
145. Русакова М.М. Региональная специфика современной российской проституции (на примере Санкт-Петербурга и Оренбурга) / М.М. Русакова, А.А. Яковлева // Петербургская социология сегодня. -2010. -Вып.1. -С.455–471.
146. Саламов Г.Г. Ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ роли вирусной нагрузки в патогенезе и прогнозе ВИЧ-инфекции /

- Г.Г.Саламов, Л.В. Серебровская, И.А. Лаповок, Е.В. Казеннова, В.П. Сотников, А.В. Кравченко, М.Р. Бобкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3. - № 4. - С. 56-61.
147. Саухат С.Р. Влияние случаев ВИЧ-инфекции, связанных с нозокомиальными очагами, на дальнейшее развитие эпидемического процесса / С.Р. Саухат, В.В. Покровский, Д.В. Воронцов, Н.В. Орлов, В.Д. Рабинович, Н.М. Тормозова, С.А. Прокопенкова, Т.К. Поплавская, С.В. Бойкова, Н.Г. Филоненко, Н.Л. Пелих, Н.В. Горшкова, Н.Н. Дятлова, Д.Б. Санджиева, Т.И. Дедюкина // Эпидемиология и инфекционные болезни. -2004. -№ 4. -С.16-20.
148. Сафонова П.В. Опыт употребления психоактивных веществ в прошлом и рискованное поведение в настоящем у ВИЧ-инфицированных женщин / П.В. Сафонова, В.В. Рассохин, Р.Дж. Дикленте, Дж.Л. Браун, Дм. Сейлс, И.С. Роуз, В.Ю. Рыбников, Т.Н. Виноградова, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2014. -Т.6. -№4. -С.24–34.
149. Семченко В.В., Барашкова С.А., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. – Омск. – 2003. – 152 с.
150. Смольская Т.Т. Обзор состояния эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе РФ в 1987-2009 гг. / Т.Т. Смольская, С.В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3. № 1. - С.27-36.
151. Стерляева Н.А. Анализ показателей поведенческих рисков лиц, вовлеченных в проституцию / Н.А. Стерляева // Социальная политика и социология. - 2006. - № 3. - С. 115-120.
152. Стерляева Н.А. Социальные и поведенческие характеристики работников коммерческого секса в условиях эпидемии социально-обусловленных заболеваний (на примере прикладных социологических исследований в Алтайском крае) Н.А. Стерляева // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. - 2006. - № 21. - С. 258-264.
153. Струин Н.Л. Социальные инфекции у мигрантов, факторы, способствующие заболеваемости: обзор литературы / Н.Л. Струин, А.С. Шубина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 11-5. - С. 676-679.
154. Сукач М.Н. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противотуберкулезного лечения у больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С / М.Н. Сукач // Клиническая инфектология и паразитология. 2016. -№ 4. -С.449-458.
155. Суханова А.Л. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России среди инфицированных половым путем / А.Л. Суханова, Е.В. Казеннова, М.Р. Бобкова, А.В. Кравченко, Л.М. Селимова, Т.А. Ханина, А.Ф. Бобков, В.В. Покровский // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49. -№ 1. — С. 4–7.
156. Табаков В.А. Оценка ситуации и прогностические аспекты заболеваемости ВИЧ-инфекцией на региональном уровне / В.А. Табаков, В.В. Никитин // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - № 3. - С. 13-16.

157. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2017.— 352 с., илл.
158. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для европейского региона ВОЗ / Под ред. И. Ерамовой, С. Матич, М. Мюнз. - Денмарк, 2006. - 98 с.
159. Тюсова О.В. Рандомизированное клиническое исследование поведенческой интервенции для ВИЧ-инфицированных пациентов, злоупотребляющих алкоголем / О.В. Тюсова, Е.А. Блохина, А.Я. Гриненко, Э.Э. Звартау, Д.А. Лиознов, А. Рай, Д. Ченг, К. Бридден, К. Чейссон, А. Валей, Т. Палфай, Э. Квин, Д. Самет, Е.М. Крупицкий // Вопросы наркологии. -2017. -№12 (160). -С.23–43.
160. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254 «О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года».
161. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Васильева И.А., Воронин Е.Е., Покровский В.В., Аксенова В.А., Багдасарян Т.Р., Барышникова Л.А., Валиев Р.Ш., Викторова И.Б., Загдын З.М., Зимица В.Н., Казимирова Н.Е., Карпина Н.Л., Каюкова С.И., Клевно Н.И., Конончук О.Н., Кравченко А.В., Ларионова Е.Е., Марьяндышев А.О., Михайловский А.М., Морозова Т.И., Охтяркина В.В., Пантелеев А.М., Самойлова А.Г., Севастьянова Э.В., Синицын М.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э., Юрин О.Г. - М.: Российское общество фтизиатров, 2016. -42 с.
162. Ханина Т.А. Биологические свойства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих среди наркоманов на территории России / Т.А. Ханина, Л.М. Селимова, Е.В. Казеннова, А.Ф. Бобков, М.Р. Бобкова, В.В. Покровский, С.Я. Зверев, Р. Браганза, К. Николсон, Д. Вебер // Вопросы вирусологии. - 2005. - Т. 50. № 4. - С. 24-28.
163. Шеломов А.С. Клиническая и радиологическая характеристики поражений центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией / А.С. Шеломов, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Н.Л. Смирнова, Т.Н. Трофимова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. -Т.9. -№1. -С.43–54.
164. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - СПб.: ВМедА, 2002. - 266 с.
165. Яковлев А.А. Инфекционная заболеваемость мигрантов и туристов в Санкт-Петербурге / А.А. Яковлев, С.И. Котлярова, В.Б. Мусатов, И.П. Федуняк, Е.В. Карнаухов, Э.Н. Лукашевич, Е.В. Мусатова // Журнал инфектологии. -2011. -Т.3. -№ 4. -С.49–54.
166. Ястребова Е.Б. Анализ летальных исходов у женщин и детей с ВИЧ -инфекцией в Санкт-Петербурге / Е.Б. Ястребова, А.Г.Рахманова, Г.В. Волкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2010. - Т.2. -№1. -С. 51-60.
167. Ястребова Е.Б. Клинико-иммунологическая и вирусологическая характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, родивших детей / Е.Б

- Ястребова, А.Г. Рахманова, А.В. Самарина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2011. - Т. 3. № 3. - С. 35-39.
168. Abbott N.J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability / N.J. Abbott // *J. Anat.* — 2002. — Jun. — Vol. 200. -№ 6. — P. 629–638.
169. Adler A. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges / A. Adler, S. Mounier-Jack, R.J. Coker // *AIDS Care.* - 2009. -Vol. 21(3). -P. 284-293.
170. Albarillo F. Opportunistic neurologic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) / F. Albarillo, P. O’Keefe // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2016. – Vol. 16. –P. 10.
171. Anthony S. The AIDS Epidemic. Consideration for the 21st Century / S. Anthony, M.D. Fauchi // *The New England Journal of Medicine.* 1999. - Vol. 341 (14). - P. 1046-1050.
172. Arbune M. Clinical epidemiology of HIV and tuberculosis co-infection in Galati, Romania / M. Arbune, C. Scorpan, O.E. Benea // *Journal of the International AIDS Society.* - 2008. - Vol. 11 (Suppl 1). - P. 261.
173. Behavioral Surveillance Surveys / Guidelines for repeated behavioral surveys in populations at risk of HIV // Washington. – FHJ. - 2000. – 34 p.
174. Benjamin P. Bowser The social dimensions of the AIDS epidemic: a sociology of the AIDS epidemic / P. Benjamin // *International journal of sociology and social policy.* - 2002. - Vol. 22. № 4-6. - P. 1-20.
175. Bokazhanova A. The epidemiology of HIV and AIDS in the world / A. Bokazhanova, G.W. Rutherford // *Collegium antropologicum.* - 2006. Vol. 30. № suppl. 2. - P. 3-10.
176. Brown J.L. Substance use patterns of HIV-infected russian women with and without hepatitis C virus co-infection / J.L. Brown, R.J. DiClemente, J.M. Sales, E.S. Rose, P. Safonova, V.V. Rassokhin, O.S. Levina, N.A. Belyakov // *AIDS and Behavior.* - 2016. - Vol.20. - №10. - P.2398–2407.
177. Bulterys, M. The mother-infant rapid intervention at delivery study group. Rapid HIV-1 testing during labor. / M. Bulterys, D.J. Jamieson, M.I. O'Sullivan, et al. // *JAMA* - 2004. - Vol. 292 - P. 219-223.
178. Burruano L. HIV/AIDS epidemic in eastern Europe: recent developments in the Russian Federation and Ukraine among women / L. Burruano, Y. Kruglov // *Gender medicine.* - 2009. - Vol.6. № 1. - P. 277-289.
179. Casado J.L. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection / J.L. Casado, C. Quereda, A. Moreno, M. J. Pérez-Elías, P. Martí-Belda, S.F. Moreno // *J. Viral Hepat.* -2013. -Vol. 20, N 12. -P. 829-837.
180. CDC. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood France, United Kingdom and United States, January 1988 - August 1998 // *MMWR.* - 1995. - № 44. - P. 929-933.
181. Centers for Disease Control and Prevention. Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic- United States, 2003. *MMWR* 2003, Vol. 52 (15),

pp. 329-332. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm.5215.pdf> (дата обращения 12.03.2016 г.).

182. Coleman D.C. Oral Candida in HIV-infection and AIDS: New perspectives/new approaches / D.C. Coleman, M.A. Bennet, D.J. Sullivan, P.J. Gallagher, M.C. Henman, D.B. Shanley, R.J. Russell // *Crit. Rev. Microbiol*, 1993. -v. 19. -P. 61-82.
183. Corbet S, Muller-Trutwin MC, Versmisse P, Delarue S, Ayouba A, Lewis J, Brunak S, Martin P, Brun-Vezinet F, Simon F, Barre-Sinoussi F, Mauclore P (2000) env Sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. // *J Virol* 74:529–534
184. El-bassel N. Drug use as a driver of HIV risks: re-emerging and emerging issues / N. El-bassel, S.A. Shaw, A. Dasgupta, S.A. Strathdee // *Current opinion in HIV and AIDS*. - 2014. - Vol. 9. № 2. - P.150-155.
185. Eremin V.F., Gasich E.L., Sasinovich S.V. // *AIDS Res Human Retroviruses*. – 2011. – Vol.27. – P.1323–1326.
186. Erni J.N. Epidemic imaginary. Performing global figurations of “third world AIDS” / J.N. Erni // *Space and culture*. - 2006. - Vol. 9. № 4. - P. 429-452.
187. Esteves A. Genetic characterization of HIV type 1 and type 2 from Bissau, Guinea-Bissau (West Africa) / A. Esteves, R. Parreira, J. Piedade, T. Venenno, W.F. Canas-Ferreira // *Virus Res* 2000;68:51–61.
188. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases / A.R. Feinstein // *Journal Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 455–468.
189. Fichtenbaum C.J. Refractory Mucosal Candidiasis in Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. / C.J. Fichtenbaum, S. Koletar, C. Yiannoutsos, F. Holland, J. Pottage, S.E. Cohn, A. Walawander, P. Frame, J. Feinberg, M. Saag, C. Van der Horst, W. G. Powderly // *Clin. Inf. Dis.*, 2000. - v. 30.-№ 5. -P.749-756.
190. Fleming P.L. Tracking the HIV epidemic: current issues, future challenges / P.L. Fleming, P.M. Wortley, J.M. Karon // *American journal of public health*. -2000. - Vol. 90. № 7. - P. 1037-1041.
191. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal / M.A. French // *Clin. Infect. Dis*. - 2009. - P. 101–107.
192. Geretti A.M. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management / A.M. Geretti // *Current opinion in infectious diseases*. - 2006. - Vol.19. № 1. - P. 1-7.
193. Global HIV/AIDS response UNAIDS progress report – 2011. - P. 97.
194. Global tuberculosis report 2017. Switzerland, Geneva: WHO, 2017, 147 p. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
195. Gottlieb G.S. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression / G.S. Gottlieb, D.C. Nickle, M.A. Jensen, K.G. Wong, J. Grobler, F. Li, Shan-Lu Liu, C. Rademeyer, G.H. Learn, S.S. Abdool Karim, C. Williamson, L. Corey, J.B. Margolick, J.I. Mullins // *Lancet*. - 2004. - Vol.363.-P. 619-622.
196. Graham C.S. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / C.S. Graham, L.R. Baden, E. Yu, J.M. Mrus, J. Carnie, T. Heeren, M.J. Koziel // *Clin. Infect. Dis*.- 2001.- Vol 91.- P. 562-569.

197. Grassly N. Modeling emerging HIV epidemics: the role of injecting drug use and sexual transmission in the Russian Federation, China and India / N. Grassly, C. Lowndes, T. Rhodes // *International journal of Drug Policy*. – 2003. - Vol. 14. – P. 25-43.
198. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. — URL: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/10/2018.
199. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents / Developed by the panel on Clinical Practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), November 3, 2008 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
200. Hahn B.H. AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications / B.H. Hahn, G.M. Shaw, K.M. de Cock, P.M. Sharp // *Science*. – 2000. – Vol.287. – P.607–614.
201. Heeney J.L. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS / J.L. Heeney, A.G. Dalgleish, R.A. Weiss // *Science*. – 2006. – Vol.313. – P.462–466.
202. Heimer R. Spatial distribution of HIV prevalence and incidence among injection drug users in St Petersburg: implications for HIV transmission / R. Heimer, R. Barbour, A.V. Shaboltas, I.F. Hoffman, A.P. Kozlov // *AIDS*. – 2008. - Vol. 22(1). - P. 123-305.
203. Hirsch V.M. An African Primate Lentivirus (SIVsm) Closely Related to HIV-2 / V.M. Hirsch, R.A. Olmsted, M. Murphey-Corb, R.H. Purcell, P.R. Johnson // *Nature*, Vol. 339, No. 6223, 1989, pp. 389-392.
204. Hoffman C., Rockstroh J.K. HIV 2015/2016. - 2015. - 755p. URL:<http://www.hibook.com>.
205. Holmes E. // *Biol. Rev.* – 2001. – Vol.76. – P.239–254.
206. Hora B. REDS-III and EQAPOL programs. Genetic characterization of a panel of diverse HIV-1 isolates at seven international sites / B. Hora, S.M. Keating, Y. Chen, A.M. Sanchez, E. Sabino, G. Hunt, J. Ledwaba, J. Hackett Jr, P. Swanson, I. Hewlett, V. Ragupathy, S.V. Vemula, Peibin Zeng, Kok-Keng Tee, Wei Zhen Chow, Hezhao Ji, P. Sandstrom, T. Denny, M.P. Busch, Feng Gao // *PLoS One*. - 2016. -Vol.11. -N6. Article ID p. 0157340.
207. https://www.unaids.org/ru/resources/documents/2019/UNAIDS_FactSheet
208. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
209. Jolley E. HIV among people who inject drugs in central and Eastern Europe and Central Asia: a systematic review with implications for policy / E. Jolley, T. Rhodes, L. Platt, V. Hope, A. Latypov, M. Donoghoe, D. Wilson // *BMJ OPEN*. - 2012. - Vol. 2. № 5. – e. 001465.
210. Karamov E.V. Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia / E.V. Karamov, N.G. Yaroslavsteva, M.Yu. Shchelkanov et al. // *Immunol. Infect. Dis.* -1996. -V.6. -P.15-24.

211. Kazennova E. HIV-1 genetic variants in the Russian Far East / E. Kazennova, V. Laga, I. Lapovok, N. Glushchenko, A. Vasilyev, M. Bobkova, D. Neshumaeve // *AIDS research and human retroviruses*. - 2014. - Vol. 30. № 8. - P. 742-752.
212. Keele B.F. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1 / B.F. Keele, H.F. Van, Y. Li, E. Bailes, J. Takehisa, M.L. Santiago, F. Bibollet-Ruche, Y. Chen, L.V. Wain, F. Liegeois, S. Loul, E.M. Ngole, Y. Bienvenue, E. Delaporte, John F.Y. Brookfield, P.M. Sharp, G.M. Shaw, M. Peeters, B.H. Hahn // *Science*. - 2006. - Vol.313. -№. 5786. - P.523-526.
213. Kerina D. HIV diversity and classification, role in transmission / D. Kerina, B. Stray-Pedersen, F. Muller // *Adv. Infect. Dis*. -2003. -Vol.3. -P.146-156.
214. King E.J. The influence of stigma and discrimination on female sex workers' access to HIV services in St. Petersburg, Russia / E.J. King, S. Maman, J.M. Bowling, K.E. Moracco, V. Dudina // *AIDS and behavior*. - 2013. - Vol. 17. № 8. - P. 2597-2603.
215. Kodym P. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients / P. Kodym, M. Malý, O. Beran // *Epidemiol. Infect.* - 2015. -Vol. 143, no. 3. - P. 600-607.
216. Korber B. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains / B. Korber, M. Muldoon, J. Theiler, F. Gao, R. Gupta, A. Lapedes, B.H. Hahn, S. Wolinsky, T. Bhattacharya // *Science*. - 2000. - Vol.288. - P.1789-1796.
217. Kuiken C. A new human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form from Tanzania / C. Kuiken, B. Foley, B. Hahn et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. -2001. -Vol.17. - N5. -P.423-431.
218. Kumar G.G. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlatetothe imaging feature / G.G. Kumar, A. Mahadevan, A.S. Guruprasad, Jerry M.E. Koor, P. Satishchandra, A. Nath, U. Ranga, S.K. Shankar // *J. Magn. Reson. Imaging*. - 2010. - Vol. 31, no. 6. - P. 1469-1472.
219. Lackner P. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study / P. Lackner, B. Kuenz, M. Reindl, M. Morandell, T. Berger, E. Schmutzhard, C. Eggers // *J. Neuroinflammation*. - 2010. - Vol. 7. - P. 79.
220. Lee M.P. Clinical manifestation of tuberculosis in HIV-infected patients / M.P. Lee, J.W. Chan // *Respiroogy*. -2000. -Vol.5. -P.423-426.
221. Lemey P. The Molecular Population Genetics of HIV-1 Group O / P. Lemey, O.G. Pybus, A. Rambaut, A.J. Drummond, D.L. Robertson, P. Roques, M. Worobey, A.-M. Vandamme // *Genetics*. - 2004. - Vol.167. -№3. - P.1059-1068.
222. Lichtfuss G.F. Virologically suppressed HIV patients show activation of NK cells and persistent innate immune activation / G.F. Lichtfuss, W.J. Cheng, Y. Farsakoglu, G. Paukovics, R. Rajasuriar, P. Velayudham, M. Kramski, A.C. Hearps, P.U. Cameron, S.R. Lewin, S.M. Crowe, A. Jaworowski // *J Immunol*. - 2012. - Vol. 189 (3). - P. 1491-1499.
223. Liitsola K. HIV-1 genetic subtype a/b recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad / K. Liitsola, T. Laukkanen, N. Mashkilleysen, H. Brummer-Korvenkontio, J. Vanhatalo, P. Leinikki, M.O.

- Salminen, I. Tashkinova, O. Momot, G. Korovina, T. Smolskaja, S. Chaplinskas // AIDS. - 1998. - Vol. 12. № 14. - P. 1907-1919.
224. Lowndes C. Conditions for widespread heterosexual spread of HIV in the Russian Federation: implications for research, monitoring and prevention / C. Lowndes, A. Renton, M. Alary // International journal of Drug Policy. – 2003. - Vol. 14. – P. 45-62.
225. Mandorfer M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection / M. Mandorfer, P. Schwabl, S. Steiner, T. Reiberger, M. Peck-radosavljevic // Hepatology international. - 2016. - Vol. 10. -№ 3. - P. 424-435.
226. Marx P.A. Isolation of a simian immunodeficiency virus related to human immunodeficiency virus type 2 from a West African pet sooty mangabey / P.A. Marx, Y. Li, N.W. Lerche, S. Sutjipto, A. Gettie, J.A. Yee, B.H. Brotman, A.M. Prince, A. Hanson, R.G. Webster, R.C. Desrosiers // J. Virol. –1991. –Vol.65. – P.4480–4485.
227. Mo P. Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus / P. Mo, Q. Zhu, C. Teter, R. Yang, L. Deng, Y. Yan, J. Chen, J. Zeng, X. Gui // Int J Infect Dis. 2014; 28: 95-100.
228. Nath A. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause / A. Nath, J. E. Clements // AIDS. - 2011. - Vol. 25, № 5. - P. 577-580.
229. Ngowi B.J. Pulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS attending care and treatment in rural northern Tanzania / B.J. Ngowi, S.G. Mfinanga, J.N. Bruun, O. Morkve // BMC Public Health. - 2008. - Vol. 30, -№ 8. - 341 p.
230. Nikolopoulos G.K. Overview of HIV molecular epidemiology among people who inject drugs in Europe and Asia / G.K. Nikolopoulos, E.-G. Kostaki, D. Paraskevis // Infection, genetics and evolution. - 2016. - Vol. 46. - P. 256-268.
231. Peeters M. Genetic Diversity of HIV-1: The Moving Target / M. Peeters, P.M. Sharp // AIDS. – 2000. – Vol.14. –P.129–140.
232. Peluso M.J., Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load / M.J. Peluso, F. Ferretti, J. Peterson, E. Lee, D. Fuchs, A. Boschini, M. Gisslén, N. Angoff, R.W. Price, P. Cinque, S. Spudich // AIDS. – 2012. – Vol. 26, no.14. – P.1765–1774.
233. Pineda J.A. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients / J.A. Pineda, M. Aguilar-Guisado, A. Rivero et al. // Clin. Infect. Dis. -2009. -Vol. 49, N 8. -P.1274-1282.
234. Plantier J.C. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas / J.C. Plantier, M. Leoz, J.E. Dickerson, F. De Oliveira, F. Cordonnier, V. Lemée, F. Damond, D.L. Robertson, F. Simon // Nat. Med. – 2009. – Vol.8. – P.871–872.
235. Podlekareva D.N. Tuberculosis — related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study / D.N. Podlekareva, A.M.W. Efsen, J.D. Lundgren // The Lancet HIV. - 2016. - Vol. 3. -№ 3. - P.120–131.

236. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy / V.V. Pokrovsky, N. Ladnaia, A. Pokrovskaya // *Demographic Review*. – 2017. - №1. - P. 65–82.
237. Restif O. Evolutionary epidemiology 20 years on: challenges and prospects / O. Restif // *Infection, genetics and evolution*. - 2009. - Vol. 9. № 1. - P. 108123.
238. Rhodes T. HIV transmission and HIV prevention associated with injecting drug use in the Russian Federation / T. Rhodes, A. Sarang, A. Bobrik // *International Journal of Drug Policy*. - 2004. - Vol.15. - P. 39-54.
239. Rich J.D. Transmission of human immunodeficiency virus infection presumed to have occurred via female homosexual contact / J.D. Rich, A. Buck, R.E. Tuomala, P.H. Kazanjian // *Clin. Infect. Dis.* - 1993. -№ 17. - P. 1003-1005.
240. Riedel D.J. The role of viral co-infection in HIV-associated non-AIDS-related cancers / D.J. Riedel, L.S. Tang, A.F. Rositch // *Current HIV/AIDS reports*. - 2015. - Vol. 12. -№ 3. - P. 362-372.
241. Sainz-de-la-Maza S. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy / S. Sainz-de-la-Maza, J.L. Casado, M. J. Perez-Elias, A. Moreno, C. Quereda, S. Moreno, I. Corral // *Eur. J. Neurol.* – 2016. – Vol.23. - №5. – P. 919-925.
242. Santiago M.L. SIVcpz in wild chimpanzee / M.L. Santiago, C.M. Rodenburg, S. Kamenya, F. Bibollet-Ruche, F. Gao, E. Bailes, S. Meleth, S. Soong, J.M. Kilby, Z. Moldoveanu, B. Fahey, M.N. Muller, A. Ayoub, E. Nerrienet, H.M. McClure, J.L. Heeney, A.E. Pusey, D.A. Collins, C. Boesch, R.W. Wrangham, J. Goodall, P.M. Sharp, G.M. Shaw, B.H. Hahn // *Science*. -2002. -Vol.295. -P.465.
243. Santiago M.L., Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Tai Forest, Cote d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2 / M.L. Santiago, F. Range, B.F. Keele, Y. Li, E. Bailes, F. Bibollet-Ruche, C. Fruteau, R. Noe, M. Peeters, John F. Y. Brookfield, G.M. Shaw, P.M. Sharp, B.H. Hahn // *J. Virol.* – 2005. – Vol.79. – P.12515–12527.
244. Sekaggya-Wiltshire C. Anti-TB drug concentrations and drug-associated toxicities among TB/HIV-coinfected patients / C. Sekaggya-Wiltshire, A. von Braun, A.U. Scherrer, Y.C. Manabe, A. Buzibye, D. Muller, B. Ledergerber, U. Gutteck, N. Corti, A. Kambugu, P. Byakika-Kibwika, M. Lamorde, B. Castelnuovo, J. Fehr, M.R. Kamya // *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr. 1;72(4):1172-1177.
245. Sharp P.M. Origins of HIV and the AIDS pandemic / P.M. Sharp, B.H. Hahn // *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* -2011. -V.1. -№1. -Article ID A006841.
246. Soriano V. Viral hepatitis and HIV co-infection. / V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga, J. Medrano, P. Barreiro // *Antiviral Res.* -2010. -85 (1). -P. 303-315.
247. Southern Peter J. Missing out on the biology of heterosexual HIV-1 transmission / Peter J. Southern // *Trends in Microbiology*. - 2013. - Vol. 21. - P. 245-252.
248. Stebbing J. Where does HIV live? / J. Stebbing, B. Gazzard, D.C. Douek // *N. Engl. J. Med.* -2004. -Vol.350. -№18. -P.1870-1880.

249. Stillwaggon E. AIDS and the ecology of poverty / E. Stillwaggon // AIDS and the ecology of poverty. - 2006. - P. 1-272.
250. The Molecular Epidemiology of Humann Viruses / ed. T. Leitner. Kluwer Acad. Publ. -2002. -443p.
251. The pre-surveillance assessment. Guidelines for planning serosurveillance of HIV, prevalence of sexually transmitted infections and the behavioral components of second-generation surveillance of HIV. – FHI/UNAIDS. - 2005. – 47p.
252. Thomas M. M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond / Thomas, P. Gilbert, A. Rambaut, G. Wlasiuk, T.J. Spira, A.E. Pitchenik, M. Worobey // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – Vol.104 (47). – P.18566–18570.
253. Toosi Z. Transactivation of human immunodeficiency virus-1 in T-cells by Mycobacterium tuberculosis-infected mononuclear phagocytes / Z. Toosi, M. Wu, N. Islam, L. Teixeira-Johnson, R. Heal, H. Aung // J Lab Clin Med. — 2004. - V. 144. - P. 108–115.
254. Van de Perre P. The epidemiology of HIV infection and AIDS in Africa / P. Van de Perre // Trends in microbiology. - 1995. - Vol. 3. № 6. - P. 217-222.
255. Van Heuverswyn F. Human Immune- Deficiency Viruses: SIV Infection in Wild Gorillas / F. Van Heuverswyn, Y. Li, C. Neel, E. Bailes, B.F. Keele // Nature. – 2006. – Vol.4444. – P.164.
256. Vermund S.H. HIV epidemic / S.H. Vermund // Challenges in infectious diseases. - 2013. - P. 3-46.
257. Wertheim J.O. A Challenge to the ancient origin of SIVagm based on African green monkey mitochondrial genomes / J.O. Wertheim, M. Worobey // PLoS Pathog 3(7): e95.
258. WHO/HTM/TB, 2009. - 103 p.
259. Worobey M. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960 / M. Worobey, M. Gemmel, D.F. Teuwen, T.S. Haselkorn, K.J. Kunstman, M.A. Bunce, J.J. Muyembe, J. Kabongo, R.M. Kalengayi, E.A. Van Marck, Marcus Thomas Pius Gilbert, S.M. Wolinsky // Nature. – 2008. – Vol.455. – P.661–664.
260. Yebra G., de Mulder M., Martín L. et al. Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS) // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol.2. – P.407–413.