

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БОЕВА

Екатерина Валериевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС**

3.1.22 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Рассохин Вадим Владимирович

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 РОЛЬ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС	
В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции и ВГС	14
1.1.1 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации	14
1.1.2 Распространенность ВГС	18
1.1.3 Особенности распространения сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС ...	20
1.2 Взаимное влияние сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС на основные клинические показатели женщин репродуктивного возраста	22
1.3 Роль сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС в патогенезе развития соматических заболеваний	24
1.3.1 Поражения органов желудочно-кишечного тракта при ВИЧ/ВГС	26
1.3.2 Метаболические нарушения при ВИЧ/ВГС	28
1.3.3 ВИЧ/ВГС и заболевания сердечно-сосудистой системы	31
1.3.4 Болезни почек при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС	33
1.4 Поражения ЦНС у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС	37
1.4.1 Общая характеристика морфофункциональных изменений головного мозга при сочетанном течении ВИЧ-инфекции и ВГС ...	37
1.4.2 Особенности структурных, функциональных изменений головного мозга и их проявлений у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС	41
1.4.3 Факторы повреждения головного мозга при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС	42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Материал исследования	46

2.2	Общая характеристика клинического материала	46
2.2.1	Формирование групп наблюдения, дизайн исследования.....	49
2.3	Методы исследования	52
2.3.1	Лабораторные методы обследования пациентов	54
2.3.2	Инструментальные методы обследования пациентов	57
2.4	Эпидемиологические методы (показатели заболеваемости, пораженности, летальности).....	59
2.5	Нормативные акты	60
2.6	Методы оценки результатов и статистической обработки данных.....	61
Глава 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА		64
3.1	Эпидемиологическая и социальная характеристики женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС.....	64
3.2	Результаты клинического обследования женщин	66
3.2.1	Характеристика течения ВИЧ-инфекции.....	66
3.2.2	Сопутствующие синдромы и заболевания у женщин с ВИЧ/ВГС.....	70
3.2.3	Результаты лабораторных исследований женщин с ВИЧ/ВГС	73
3.3	Характеристика течения ХГС.....	76
3.4	Сравнительный анализ основных показателей у женщин с моно- и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС	80
Глава 4 АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ В ЦНС У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС.....		85
4.1	Психологический статус и наркологический анамнез женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС	85
4.1.1	Влияние внешних и внутренних факторов на психический статус женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.....	89
4.2	Разновидности и частота встречаемости структурных и метаболических изменений в ЦНС у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.....	92

4.2.1 Результаты клинического и нейровизуализационного обследований пациентов в группе сравнения.....	96
4.3 Параллели между отдельными клиничко-социальными факторами и радиологическими отклонениями, выявленными в головном мозге ...	105
4.4 Выбор методов и обоснование алгоритма исследования ЦНС при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС	110
4.5 Опыт применения программы комплексного психологического воздействия на пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.....	115
4.5.1 Основная концепция психологической интервенции.....	115
4.5.2 Оценка влияния программы комплексного психологического вмешательства на употребление ПАВ у женщин с ВИЧ/ВГС	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На начало 2020 г. общемировое количество людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ЛЖВ), достигло 38 млн. человек (ЮНЭЙДС, 2020). Российская Федерация (РФ) относится к числу стран, где эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции остается неблагоприятной. За тридцатилетний период регистрации заболевания в России ВИЧ-инфекция была диагностирована у 1 492 998 человек, где доля умерших составила 26% (Покровский В.В. и соавт., 2019; Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации», 2020). На протяжении многих лет Санкт-Петербург и Ленинградская область входят в число территорий-лидеров по заболеваемости и пораженности ВИЧ (Беляков Н.А., 2019).

Вирусный гепатит С (ВГС) представляет собой не менее важную проблему для здравоохранения в связи с бременем болезни и смерти (Яковлев А.А., 2015; Жданов К.В., 2016; Mariño Z., 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается около 71 млн. людей, инфицированных ВГС (WHO, 2016). В России количество заболевших ВГС может достигать 3-5 млн. человек (Эсауленко Е.В., 2017).

Наличие сходных путей передачи ВИЧ и ВГС способствует их широкому распространению в обществе, представляя угрозу для большого количества людей (Беляков Н.А., Рахманова А.Г., 2011; Латышева И.Б., 2016). Пораженность ВГС среди ЛЖВ крайне велика и составляет около 40%, а в городах-мегаполисах может достигать 90% (ВОЗ, 2018; Rockstroh J.K., 2019).

Распространение ВИЧ и ВГС на современном этапе характеризуется увеличением доли полового пути передачи, что привело к активному вовлечению в эпидемический процесс женщин фертильного возраста различной степени социальной адаптации (Беляева В.В., 2018). По данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) в 2018 г. из общемирового числа ЛЖВ, 18,8 млн. случаев приходилось на женщин

(ЮНЭЙДС, 2020). Проведенные исследования показывают, что данная гендерная группа наиболее уязвима к заражению ВИЧ не только ввиду биологических особенностей, но и возможности существования социальной и экономической незащищенности (O'leary A., 2000). Каждую неделю в мире ВИЧ инфицируются около 6 тысяч молодых женщин от 15 до 24 лет, и вероятность наличия данного заболевания в этой возрастной группе в два раза выше, чем у мужчин (Quinn T.C., 2005; UNAIDS, 2018).

Инфицирование женщин ВИЧ и ВГС представляет собой важную медико-социальную проблему ввиду возможности продолжения распространения заболеваний половым и вертикальным путями (Ястребова Е.Б., 2012; Покровский В.В., 2013; Воронин Е.Е., 2017).

ВИЧ и ВГС способны оказывать взаимное отягощающее влияние на организм, которое проявляется нарастанием иммуносупрессии, развитием и быстрым прогрессированием внепеченочных заболеваний, ускорением фиброзных изменений в печени с исходом в цирроз (Лобзин Ю.В., 2015; Chew K.W., 2016). В настоящее время последствия цирроза печени являются одной из основных причин летальных исходов среди ЛЖВ (Hoffman C., 2015). Исследования последних лет подтверждают, что ВИЧ и ВГС способны поражать клетки головного мозга, приводя к различным неврологическим, нейрокогнитивным и психиатрическим нарушениям у 2/3 пациентов, в основе которых могут лежать морфологические и функциональные изменения нервной системы (Трофимова Т.Н., 2017; Letendre S.L., 2008).

Воздействие совокупности внутренних и внешних факторов, таких как пагубное употребление психоактивных веществ (ПАВ) в различные периоды жизни, наличие психологических проблем и социальных сложностей, могут стать причиной прогрессирующего поражения центральной и периферической нервных систем с развитием ранней инвалидизации и потери трудоспособности (Незнанов Н.Г., 2018).

Таким образом, становится актуальным изучение одной из ключевых групп ЛЖВ - молодых женщин - с поиском новых особенностей и закономерностей

течения ВИЧ и хронического гепатита С (ХГС) на современном этапе, их взаимосвязи с психосоциальными статусом, сопутствующими заболеваниями, употреблением ПАВ, а также воздействия данного комплекса факторов на центральную нервную систему (ЦНС), что может быть следствием неблагоприятного влияния коморбидной патологии и маркером раннего прогрессирования основного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В последнее десятилетие проблеме сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС уделяется особое внимание клиническими и научными сообществами (ВОЗ, 2006; Абдурахманов Д.Т., 2011; Беляков Н.А., Рахманова А.Г., 2011; Покровский В.В. и соавт., 2013; Hoffman С., Rockstroh J.K., 2015). Масштабные исследования по изучению эпидемического процесса и морфологии возбудителей позволили совершить большой прорыв в лечении данных заболеваний (ВОЗ, 1985, 1988; Покровский В.И., 1989, 2001, 2006; CDC, 1991, 1993, 1994). На фоне увеличения продолжительности жизни ЛЖВ, системного воздействия ВИЧ и ВГС, нежелательных последствий антиретровирусной терапии (АРТ) и ускоренного старения организма ВИЧ-положительных людей продолжаются исследования коморбидных состояний, однако, чаще они затрагивают общую популяцию пациентов (Звартау Э.Э., 2005; Лиознов Д.А., 2015; Яковлев А.А., 2015; Леонова О.Н., 2017; Рассохин В.В., 2018; Fontas E., 2004; Garagiola E., 2020).

Ввиду патогенетических особенностей вирусов, в том числе способности проникать через гематоэнцефалический барьер, изучалось воздействие ВИЧ и ВГС на ЦНС (Гайсина А.В., 2016; Трофимова Т.Н., 2019; Hong S., 2015; Ferro J.M., 2016). Недостаточный объем исследований и выборки пациентов, их гетерогенность не позволяют сделать окончательные выводы о влиянии ВГС на ЦНС.

В то же время среди женской популяции ЛЖВ ранее не проводились инструментальные исследования ЦНС с применением современных методов

диагностики с комплексным изучением психосоциального и наркологического статусов.

Таким образом, высокая распространенность ВИЧ и ВГС, недостаточная изученность вопроса о влиянии сочетанной инфекции на клиническое состояние женщин репродуктивного возраста, необходимость совершенствования механизма диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов предопределили цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить клиническое состояние и психосоциальный статус женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС для оптимизации тактики диспансерного наблюдения, назначения противовирусной терапии (ПВТ), формирования и поддержания приверженности к лечению.

Задачи исследования

1. На основании проанализированного материала оценить тенденции эпидемической ситуации по сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС и формирования коморбидных состояний у обследованного контингента женщин.
2. Изучить клинический, психосоциальный и наркологический статусы женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.
3. Провести сравнительный анализ структурных и функциональных изменений в ЦНС по материалам радиологических исследований у женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС и пациенток, инфицированных ВИЧ.
4. Исходя из результатов исследования состояния иммунного статуса, оцененного по количеству CD4-лимфоцитов в крови, репликативной активности ВИЧ и вируса гепатита С, клинических особенностей заболеваний, оптимизировать тактику диспансерного ведения и лечения женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

Исследуемые явления

Эпидемиологические показатели по ВИЧ-инфекции и ВГС, клиническое течение ВИЧ и ВГС-инфекции у женщин репродуктивного возраста, психосоциальный и наркологический статусы, охват пациентов АРТ и ПВТ ХГС, соматические и вторичные заболевания, морфологические и метаболические изменения в ЦНС.

Объект исследования

Пациенты с сочетанным инфицированием ВИЧ/ВГС, отчетная документация, данные медицинских амбулаторных карт.

Научная новизна исследования

Впервые на репрезентативной выборке проведен анализ комплекса клинических, социальных, психологических и наркологических особенностей женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС с углубленным изучением сопутствующих заболеваний и синдромов, исследованием некоторых структурных и функциональных изменений головного мозга, что может способствовать более ранней диагностике когнитивных нарушений, оценке эффективности проводимого лечения, профилактике потери трудоспособности и инвалидизации.

Показана роль ранней диагностики состояний, отрицательно влияющих на здоровье пациентов, необходимость комплексного подхода к разработке междисциплинарных алгоритмов улучшения медицинской помощи, повышения приверженности к лечению и увеличения охвата терапией ХГС женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

Предложено комплексное медицинское и психологическое вмешательство, основанное на очном и дистанционном консультировании, направленное на снижение употребления ПАВ и повышение приверженности к лечению ВИЧ-инфекции и ХГС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты расширяют представление о клинических и психосоциальных особенностях женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС на современном этапе. Разработан и предложен для практического применения алгоритм диспансерного наблюдения, основанный на персонифицированном подходе, позволяющий усовершенствовать диагностические и лечебные мероприятия. Раннее выявление и учет факторов риска развития коморбидных состояний, использование в практике современных методов диагностики, привлечение к ведению пациентов широкого круга специалистов на междисциплинарной основе способны оказать благоприятное влияние на лечебный процесс.

Методология и методы исследования

При выполнении научного исследования применялись общенаучные и специальные методы исследования. Основные результаты научной работы получены с применением молекулярно-биологических (определение количества рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ и ВГС в крови, генотипирование ВГС) и иммунологических (определение количества CD4-лимфоцитов в крови) методов исследования.

Для оценки состояния пациентов использовался комплекс диагностических методов: клинические осмотры специалистами (врач-инфекционист, врач-психиатр-нарколог, психолог), лабораторные методы исследования (общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-биологические, иммунологические, вирусологические и др.), инструментальные методы диагностики (магнитно-резонансной томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) головного мозга с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, непрямая эластометрия печени).

Для анализа значимости выявленных закономерностей применяли

современные статистические методы оценки.

Положения, выносимые на защиту

1. Женщины с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС имеют различного рода социальные проблемы и склонность к употреблению ПАВ, что способствует распространению данных инфекций половым путем, влияет на эффективность проводимого лечения и ухудшает исходы основного заболевания.
2. Среди женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС наряду с высоким показателем охвата АРТ (97%) отмечаются недостаточный объем проводимой ПВТ ХГС, сопутствующая иммуносупрессия, высокая репликативная активность вируса гепатита С с формированием фиброзных изменений печени, которые могут привести к увеличению частоты развития коморбидных состояний, в том числе нейрокогнитивных расстройств.
3. У женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС длительность заболевания, а также употребление ПАВ тесно связаны с увеличением частоты развития нейрокогнитивных расстройств, в первую очередь со снижением памяти и интеллекта. В данной группе женщин в сравнении с ВИЧ-моноинфицированными пациентками достоверно чаще диагностируются метаболические нарушения головного мозга.
4. Для раннего выявления и коррекции клинических расстройств у женщин с ВИЧ/ВГС необходимо усовершенствование междисциплинарного подхода к их диагностике и терапии с применением психологического воздействия, направленного на повышение приверженности и мотивации к лечению.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ; внедрены в научную практику Северо-Западного Окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; в лечебную деятельность ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и

борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и ГБУЗ ЛО «Всеволожская КМБ».

Апробация работы

Фрагменты работы опубликованы в печати, представлены в виде докладов и обсуждены на всероссийских и международных конференциях:

– Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией» в рамках реализации программы «Десятилетие детства в России», 14-15 мая, 2018 г., Санкт-Петербург;

– 4th CEE Meeting on Viral Hepatitis and HIV, October 11-12, 2018, Prague, Czech Republic;

– IVNEM, December 7-8, 2018, Amsterdam, Netherlands;

– 10-я Научно-практическая конференция с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», 5-6 декабря, 2018 г., Санкт-Петербург;

– 7-й Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», 27-31 мая, 2019 г., Санкт-Петербург;

– 4-я Региональная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 30-летию Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 20 июня, 2019 г., Санкт-Петербург;

– NIH-RFBR Workshop, August 1-2, 2019, Bethesda, USA;

– 5th CEE Meeting on Viral Hepatitis and HIV, September 19-20, 2019, Vilnius, Lithuania;

– 6th CEE Meeting on Viral Hepatitis and HIV, September 17-18, 2020, on-line;

– Научно-практическая конференция с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Вопросы эпидемиологии, фармакоэкономики и клиники вирусных инфекций», 19-20 ноября, 2020 г., Санкт-Петербург, онлайн;

– V Научно-практическая конференция «Комплексная реабилитация и ресоциализация потребителей наркотиков: проблемы и перспективы», 27 ноября, 2020 г., Санкт-Петербург, онлайн;

– 6-я Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Эпидемиология и клиника социально значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы», 16 июня, 2021 г., Санкт-Петербург.

Личный вклад автора

Включал в себя разработку дизайна исследования, участие в анализе эпидемиологической обстановки, медицинской документации и лечебно-диагностическом процессе, сборе материалов по всем разделам исследования, статистическую обработку и обобщение результатов, внедрение результатов в практику, формулирование основных положений, оформление диссертации и освещение материалов в печати и на различных форумах.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 7 глав в руководствах и монографиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 217 литературных источников: 78 – отечественных и 139 – иностранных авторов. Работа изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, иллюстрирована 2 клиническими примерами, 26 рисунками.

Глава 1

РОЛЬ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции и ВГС

1.1.1 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

В настоящее время ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. По последним данным ЮНЭЙДС и ВОЗ число ЛЖВ в мире к началу 2020 г. составляло около 38 млн. человек. С начала эпидемии ВИЧ инфицировались более 75,7 млн. человек, и ежегодно последствия этого вирусного заболевания уносят жизни полумиллиона людей (690 000 в 2019 г.) [17, 18, 130]. Несмотря на предпринимаемые меры профилактики инфицирования и активное внедрение АРТ в лечение ЛЖВ и предотвращение передачи ВИЧ, общемировое количество новых случаев ВИЧ-инфекции остается на уровне 1,7 млн. в год [18, 34, 130]. К факторам, способствующим распространению заболевания, также следует отнести длительный латентный период инфекционного процесса, полиморфную клиническую картину дебюта, низкую степень информированности населения, недоступность тестирования людей на ВИЧ в некоторых регионах и другие причины, вследствие которых около 25% ЛЖВ не знают о своем диагнозе [18, 26, 44].

РФ относят к числу тех стран, где эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает оставаться напряженной. По данным, предоставленным Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на

31 декабря 2020 г., количество проживающих ВИЧ-инфицированных граждан составило 1 104 768 человек. За 2020 г. было сообщено о 88 154 впервые выявленных случаях ВИЧ-инфекции. Вместе с тем данный показатель не является окончательным, так как он не учитывает диагностированной ВИЧ-инфекции у анонимных, иностранных граждан и мигрантов. В 2020 г. заболеваемость ВИЧ в РФ составила 49,1 на 100 тыс. населения [60].

На территориях РФ наблюдается неуклонный рост смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так, к концу 2020 года погибла четверть (26%) ЛЖВ от числа всех ВИЧ-инфицированных граждан России, ежегодно умирает от всех причин более 22 тыс. человек, средний возраст которых на момент смерти, как правило, составляет 39 лет [1, 10, 60, 76].

Санкт-Петербург и Ленинградская область являются регионами Северо-Западного федерального округа (СЗФО) с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией, на 11 территориях которого регистрируются около 1/10 всех случаев ВИЧ в РФ. Всего за весь период регистрации на конец 2018 г. в СЗФО зафиксировано 136 362 случаев заболевания, за год выявляется более 6,6 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции, а в Ленинградской области прирост новых случаев заболевания увеличился на 6,8% по сравнению с 2017 годом. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СЗФО практически все годы наблюдения превышала общероссийские показатели (до 1,5 раз). Однако с 2009 г. наметилась тенденция к ее снижению, и в 2018 г. она составила: в СЗФО – 40,8, в РФ – 69,0 на 100 тыс. населения. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в округе составил 767,0 на 100 тыс., по кумулятивному показателю количества серопозитивных людей на 100 тыс. населения лидировали: Санкт-Петербург – 1140,0, Ленинградская область – 1068,3 [75].

Наиболее высокие показатели заболеваемости в СЗФО в 2018 г. среди мужчин наблюдались в возрастной группе 35-39 лет (174,5 на 100 тыс. населения), среди женщин - в возрастной группе 30-34 года (103,6 на 100 тыс. населения). Отмечается неуклонный рост доли женщин в общей структуре ЛЖВ – с 18,9% в 1995 г. и 26,2% в 2000 г. до 39,3% в 2017 г. Продолжает увеличиваться

количество новых случаев с гетеросексуальным путем инфицирования (66,9%). В 2018 г. среди ВИЧ-инфицированных женщин половой путь как основной фактор риска заражения зарегистрирован в 80,9% случаев [9, 75].

По состоянию на конец июня 2020 г. распространенность ВИЧ-инфекции в Ленинградской области составила 1066,6 на 100 тыс. населения. На диспансерном наблюдении находились 11 422 пациентов с ВИЧ. Основная доля ЛЖВ приходилась на возрастные группы 30-39 лет – 40,0%, 40-49 лет – 31,5%. Преобладал половой путь передачи инфекции (71,4%), с ПИН было связано 28% случаев заражения. Было зарегистрировано 365 новых случаев ВИЧ-инфекции, из них 149 (40,8%) приходились на женщин. Доля лиц, получающих АРТ, составила 73,8%, из них 88,9% имели неопределяемую вирусную нагрузку (ВН) ВИЧ в плазме крови. За 6 месяцев 2020 года в регионе от ВИЧ-инфекции умер 101 человек, показатель смертности составил 5,5 случаев на 100 тыс. Доля умерших от состояний, связанных со СПИДом, находилась на уровне 19,8%, что на 1,5% меньше, чем за аналогичный период 2019 года [75].

На протяжении всего периода времени наблюдения изменялись характер эпидемического процесса и наиболее уязвимые группы населения для распространения и поражения ВИЧ-инфекцией. Если в конце XX – начале XXI века такой группой были потребители инъекционных наркотиков, то в настоящее время наблюдается выход заболевания за пределы неблагополучных в социально-адаптированных слоях населения [6, 7, 27, 40, 60]. Более половины ЛЖВ (64,9%), впервые выявленных в 2020 г., были инфицированы ВИЧ при гетеросексуальных контактах, а доля парентерального пути передачи снизилась до 31,1%. Претерпела изменения и возрастная структура ЛЖВ. Так, в 2020 г. ВИЧ-инфекция в 71,4% случаев была диагностирована в возрасте 30-49 лет, а наиболее высокий уровень пораженности наблюдался у людей трудоспособного возраста: мужчин в возрасте 35-44 и женщин 35-39 лет [60].

Увеличение доли гетеросексуального пути передачи инфекции привело к активной феминизации эпидемического процесса [3, 18, 78, 127, 210]. В 2019 г. из 1,7 млн. новых случаев ВИЧ-инфекции 48% (46% в 2018 г.) приходились на

женщин [18, 176, 210, 215]. Согласно статистике в РФ, женщины инфицируются ВИЧ в более молодом возрасте: в возрастной группе 25-29 лет около 1% имеют данное заболевание, а в группе 30-34 года эта доля составляет 1,6% [57, 60, 73, 186].

По данным ЮНЭЙДС каждую неделю ВИЧ заболевают около 5 500 молодых женщин в возрасте от 15 до 24 лет. Также более 1/3 (35%) женщин по всему миру могут быть подвержены физическому и/или сексуальному насилию, что в полтора раза увеличивает риск инфицирования [18].

В связи с продолжающимся, недостаточно контролируемым распространением ВИЧ-инфекции в мире, были предприняты особые меры [11, 60]. В 2014 году ЮНЭЙДС и партнеры приступили к реализации показателей «90-90-90», цель которой состояла в том, чтобы диагностировать 90% всех ВИЧ-инфицированных лиц, обеспечить АРТ 90% выявленных и добиться подавления вируса в крови у 90% тех, кто получал противовирусное лечение. Предполагалось, что это послужит важным шагом к прекращению эпидемии ВИЧ к 2030 г. [93, 217]. В 2019 г. из всех ЛЖВ 81% знали свой статус, 82% имели доступ к АРТ и 88% достигли супрессии ВН [18, 217]. Многие государства уже достигли положительных результатов, в число которых входят Великобритания, Нидерланды и др. На территории РФ в 2020 г. на диспансерном учете в связи с заболеванием состояло 788 938 человек (69,4% от ЛЖВ), получали АРТ 604 999 (53,2% от числа ЛЖВ и 76,7% от количества пациентов, состоящих на диспансерном учете), при этом эффективность лечения подтверждена только у 75,1% пациентов, получающих АРТ [93].

В 2020 г. ЮНЭЙДС была сформирована новая концепция, предполагающая достижение целевых показателей в сфере ВИЧ-медицины к 2025 г., в основе которой заложено комплексное пациент-ориентированное оказание помощи, а также устранение социальных и правовых препятствий на пути создания благоприятных условий для оказания услуг по борьбе с ВИЧ. В центре внимания современной стратегии – ЛЖВ и люди, подверженные наибольшему риску инфицирования ВИЧ. Ее основной целью является достижение 95% в следующих

показателях: комбинированной профилактике ВИЧ, информированности о ВИЧ-статусе, наличия доступа к АРТ и достижения вирусологической ремиссии, а также принятие дополнительных мер по снижению риска вертикальной передачи инфекции и увеличения охвата женщин услугами в области сексуального и репродуктивного здоровья [181].

На фоне прироста новых случаев ВИЧ-инфекции, недостаточной информированности и охвата АРТ пациентов, сопровождающимися нарушением приверженности к лечению, требуется пересмотр подходов к диспансерному наблюдению и осуществление адекватных системных мер профилактики распространения инфекции.

1.1.2 Распространенность ВГС

Вирус гепатита С вызывает социально значимое инфекционное заболевание, которое повсеместно распространено и наносит колоссальный экономический ущерб в связи с тяжестью течения и активным вовлечением в структуру заболеваемости лиц трудоспособного и репродуктивного возрастов. По данным ВОЗ число людей, страдающих ХГС, составляет 71 млн. человек, у значительной части которых обнаруживается РНК вируса в крови [130, 133, 202]. К числу наиболее пораженных относят регионы Средиземноморья и Европы, где количество инфицированных лиц составляет соответственно 2,3% и 1,5% от всего населения. В других регионах этот показатель находится в пределах от 0,5% до 1% [130].

Длительно протекающий ХГС является основной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциирован с повышенной частотой возникновения сердечно-сосудистых, аутоиммунных, иммуновоспалительных заболеваний, В-клеточной лимфомы, сахарного диабета 2 типа и др. [16, 29, 32, 65, 130]. Ежегодно от причин, связанных с ХГС, умирают более 399 тыс. человек

во всем мире и свыше 5 тыс. в РФ. По оценкам ВОЗ, количество смертей за период 2000-2015 гг. увеличилось на 22% [130, 209].

Точной статистики по распространенности гепатита С на территории РФ на данный момент нет в связи с поздним началом регистрации новых случаев, а также с длительным отсутствием в некоторых регионах регистра пациентов. По различным оценкам, число людей с ХГС, проживающих на территориях РФ, составляет от 3 до 5 млн. человек. Такие особенности ХГС, как частое отсутствие симптомов в остром периоде болезни и длительное скрытое течение заболевания, позволяют предположить, что истинное количество людей, инфицированных ВГС, превышает указанные цифры [48, 57, 74]. По различным оценкам, в странах от 40% до 80% инфицированных лиц в настоящее время не знают о своем статусе [48].

По материалам Роспотребнадзора, в 2018 г. на территории РФ продолжали регистрировать высокие показатели заболеваемости хроническими гепатитами (61,9 на 100 тыс. населения), где в структуре преобладал ХГС. С начала регистрации инфекции в 1999 г. его доля существенно возросла и составляет 77,6%. В 2015 г. заболеваемость ХГС составила 38,0, в 2016 – 36,2 на 100 тыс. населения. Несмотря на высокие показатели, с 2009 г. наблюдается положительная тенденция в снижении показателя заболеваемости ВГС, который на 2018 г. составлял 32,72 на 100 тыс. населения. Как и в случае с ВИЧ-инфекцией, отмечено перераспределение путей передачи, где первое место принадлежит половому (29,8-36,8%), второе – парентеральному (9,2% в 2017 г.). На долю медицинских манипуляций приходится 0,6-0,7% случаев заражения ВГС. Наблюдается выраженный прирост инфицирования при выполнении косметических процедур (от 2,3-4,2%) [15, 35].

По официальным данным, в РФ на конец 2018 г. общее число лиц с ХГС, состоящих на диспансерном учете, составило 646 715 человек, из них 104 687 человек проживало в субъектах СЗФО. В СЗФО за все годы наблюдения показатель заболеваемости ВГС был выше среднефедерального: 2016 г. – 54,8 и 36,2 чел. на 100 тыс. населения на территориях СЗФО и РФ соответственно.

В число субъектов СЗФО с наиболее высокой заболеваемостью относят Санкт-Петербург (83,4) и Ленинградскую область (32,5 в 2015 г.). В связи с этим в округе по-прежнему наблюдается интенсивное увеличение кумулятивного числа случаев ХГС. Первое место в общей возрастной структуре занимает возрастная группа 30-39 лет (40,5%) [66, 75].

В первое десятилетие XXI века ХГС неуклонно ассоциировался с парентеральным путем передачи и употреблением инъекционных наркотических веществ. Тенденция к преобладанию полового пути передачи инфекции значительно повышает риск распространения эпидемического процесса среди женщин репродуктивного возраста. В свою очередь это может привести к увеличению случаев передачи ВГС от матери к ребенку во время беременности и родов.

1.1.3 Особенности распространения сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС

Повышенному риску инфицирования ВИЧ и ВГС подвержены ключевые группы населения: потребители инъекционных наркотиков (ПИН) и их половые партнеры, мужчины, практикующие секс с мужчинами, лица, находящиеся в тюрьмах и иных учреждениях закрытого типа, работники коммерческого секса и трансгендерные лица [6, 10, 12, 23, 145].

По данным ВОЗ, распространенность ВГС среди ЛЖВ в Европейском регионе велика и составляет в среднем 40%, а в городах достигает 50-90%. Согласно данным исследования EuroSIDA, в Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9% соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространено употребление инъекционных наркотиков [193].

В Соединенных Штатах Америки (США) от 15% до 30% ЛЖВ инфицированы ВГС, однако, распространенность сочетания ВИЧ/ВГС заметно

варьируется в зависимости от пути инфицирования ВИЧ, при этом ПИН подвержены заражению ВГС в 50-95% случаев, а гомосексуальные ВИЧ-инфицированные мужчины – в 10-15% [85].

При сочетании ВИЧ/ВГС у людей существует повышенная вероятность передачи гепатита С половым путем, при этом, как правило, частота передачи ВИЧ половому партнеру выше, чем ВГС [145].

В условиях эпидемического неблагополучия, когда наблюдается значительный рост заболеваемости ВГС и ВИЧ-инфекцией, опасность вовлечения женщин фертильного возраста с последующей реализацией полового и вертикального путей передачи заболеваний является весьма высокой [15, 28, 45, 59].

В настоящее время в РФ нет точных сведений, отражающих распространенность сочетанного инфицирования ВИЧ и ВГС, в том числе среди женщин. При обследовании 5968 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находившихся в 2006-2007 гг. на стационарном лечении в Москве, поражения печени различной этиологии были диагностированы в 1554 (37,4%) случаев, в том числе цирроз печени – у 204 человек [59]. У 95% больных заболевания печени были вызваны ВГС. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся под диспансерным наблюдением в 80 территориальных центрах по борьбе со СПИДом, частота выявления ХГС в 2007-2009 гг. составляла 74-78% [25].

Учитывая большое число ЛЖВ, проживающих на территории РФ, в том числе тех, кто по какой-либо причине не знает о своем заболевании, можно сделать вывод, что количество людей с сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекцией может достигать нескольких сотен тысяч человек [60, 67].

1.2 Взаимное влияние сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС на основные клинические показатели женщин репродуктивного возраста

Сочетание инфекций ВИЧ и ВГС оказывает взаимно отягощающее влияние друг на друга. ВИЧ-инфекция способна снижать частоту возникновения спонтанной элиминации ВГС, способствуя поддержанию вирусной репликации гепатита после острой фазы инфекции. ВИЧ-инфекция также влияет на пролонгацию воспалительных процессов в печени и ускорение прогрессирования, связанного с ХГС поражения печени с более ранним развитием фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. В двух независимых исследованиях было показано, что иммунная дисрегуляция при ВИЧ-инфекции с преобладанием CD8-клеточного ответа, опосредованного интерлейкинами-4,5 (ИЛ-4,5), фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), способствует отложению коллагена фибробластами и ускоряет фиброз печени у пациентов с ВИЧ/ВГС [88, 103, 144, 183].

В исследовании в США в 1997-2010 гг. была проанализирована частота развития декомпенсированного цирроза среди десяти тысяч ВИЧ-инфицированных пациентов. Было отмечено повышение риска развития печеночной декомпенсации у пациентов с ВИЧ/ВГС по сравнению с инфицированными только ВГС, при этом кумулятивная частота декомпенсированного цирроза за 10 лет составила 7,4% и 4,8% соответственно ($p < 0,001$). Частота декомпенсации оставалась выше у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, даже если у них сохранялся уровень РНК ВИЧ < 1000 копий/мл в период проведения АРТ [49, 98].

Нередко у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС наблюдается сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, употребление инъекционных наркотиков и др.) [6, 10, 193].

Влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции менее очевидно, а информация, содержащаяся в доступной литературе, противоречива. По некоторым данным,

ВГС-инфекция способна изменять иммунологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. Такое воздействие ВГС на организм человека усиливается при инфицировании несколькими генотипами вируса. Результаты швейцарского когортного исследования Greub et al. показали, что среди трех тысяч пациентов, получающих АРТ, инфицированные ВГС пациенты имели повышенный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) или летального исхода даже в подгруппе со стабильным подавлением репликации ВИЧ. У этих же пациентов увеличение количества CD4-лимфоцитов на фоне АРТ было значительно менее выражено, чем у ВГС-серонегативных пациентов. Авторы предположили, что коинфекция ВГС может тормозить восстановление иммунной системы. С другой стороны, среди 1 742 пациентов в клинике в Балтиморе различия в прогрессировании до СПИД или смерти были обоснованы более низкими результатами АРТ среди ВГС-коинфицированных ПИН [147]. Chung et al., в свою очередь, не смогли обнаружить разницу в восстановлении иммунитета у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС в контролируемом клиническом исследовании ACTG (AIDS Clinical Trial Group), сделав вывод о том, что влияние инфекции ВГС на прогрессирование ВИЧ не столь велико [151].

Предполагается, что ВГС способен поддерживать воспалительные процессы в организме с активацией и усилением старения иммунной системы, что наряду с повреждением печени, может способствовать увеличению рисков развития метаболических, сердечно-сосудистых или других внепеченочных заболеваний [39, 145].

У ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГС повышается риск поражения печени, смертность от заболеваний печени и риск гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов (АРВП) [10].

Существуют данные об особенностях течения моноинфекции ВГС у женщин. Предполагается, что, в отличие от мужчин, у женщин шанс возникновения спонтанной элиминации вируса выше. При этом в случае хронического течения заболевания у женщин отмечается более низкая скорость

прогрессирования фиброза печени. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эстрогены могут оказывать антифибротическое действие и отсрочить развитие цирротических изменений в печени [155].

В исследовании J. Karzerho et al., было показано, что у женщин с сочетанной ВИЧ/ВГС существенно увеличивается уровень циркулирующего ИЛ-7, который может оказывать влияние на прогрессирование иммуносупрессии и лимфопении на фоне отсутствия АРТ [152].

В условиях фоновой ВИЧ-инфекции значительно увеличивается частота передачи ВГС от матери ребенку (в среднем с 6% до 20%), а также половым путем (до 3%) [175, 192, 212].

1.3 Роль сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС в патогенезе развития соматических заболеваний

Расширение охвата АРТ привело к снижению количества осложнений и летальных исходов, связанных с основным заболеванием, увеличению продолжительности жизни в группе ЛЖВ. Одновременное течение ВИЧ-инфекции и ХГС, употребление ПАВ, нежелательные явления медикаментозной терапии, увеличение возраста пациентов способны формировать предрасположенность человека к раннему развитию сопутствующих заболеваний [150]. При этом в генезе сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических, эндокринных и других заболеваний, а также разнообразных метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов существенную роль играет хроническое системное воспаление [169, 174], которое приводит к повышенному микротромбообразованию, стресс-реакции нейроэндокринной системы и органной дисфункции [19, 37]. Установлено, что превышение норм содержания основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,6, ФНО- α) и маркеров активации коагуляции (D-димер, фибриноген) в сыворотке крови ассоциировано с развитием

соматической патологии и риском летальных исходов как в популяции в целом, так и у ЛЖВ [203, 204]. Также накоплены доказательства связи ВГС и ВИЧ не только с хроническим воспалением, но и с иммунной гиперактивацией и иммунным старением, которые способствуют повышению риска кардиометаболических заболеваний, а также продолжающемуся повреждению печени. Эти явления могут сохраняться даже после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) после ПВТ ХГС [170].

Системное воспаление при ХГС может быть обусловлено прямым повреждающим действием вируса на ткани организма и косвенным – через иммунную активацию [104]. Отмечено, что структурные и неструктурные белки ВГС играют важную роль в инициации и поддержании хронического воспаления. ВГС способствует несбалансированному соотношению Т-хелперов, Th1/Th2-цитокинов, нарушающему равновесие между клеточным иммунитетом, стимулируемым и поддерживаемым ИЛ-2, ФНО- α , интерфероном- γ (ИФН) и гуморальным иммунитетом, стабильность которого обусловлена ИЛ-4,5,6,10 [81]. Было показано, что по сравнению с ВГС-негативными лицами пациенты с ХГС демонстрируют более высокие уровни ФНО- α , что связано с повышенным риском сердечной недостаточности и смерти [91]. Кроме того, сообщалось о промежуточном сердечно-сосудистом риске, повышенных уровнях ИЛ-6, ФНО- α и более высоком соотношении провоспалительных/противовоспалительных цитокинов (ФНО- α /ИЛ-10 и ИЛ-6/ИЛ-10) у пациентов без ожирения и сахарного диабета, инфицированных ВГС, чем в контрольной группе [91]. Вызванная ХГС секреция провоспалительных цитокинов может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний через эффекторные механизмы, включающие усиленный синтез матриксной металлопротеиназы-9, внутриклеточных молекул адгезии, экспрессию антиэндотелиальных антител, а также генерацию окислительного стресса и инсулинорезистентность [117].

Необходимо отметить решающее значение кишечного микробиома не только в поддержании гомеостаза кишечника и барьерной функции слизистой оболочки, регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций, но и в

персистирувании хронического воспаления [146]. Дисбаланс в составе микробиоты (дисбактериоз, дисбиоз) у пациентов с ВИЧ/ВГС также связывают с такими состояниями, как ожирение, сахарный диабет и воспалительные заболевания кишечника [79, 87, 95, 132, 148, 167, 187, 199, 201].

1.3.1 Поражения органов желудочно-кишечного тракта при ВИЧ/ВГС

Желудочно-кишечный тракт является мишенью для ВИЧ и может вовлекаться в патологический процесс на разных стадиях заболевания. Исследования подтверждают, что ВИЧ может персистировать в слизистой оболочке кишечника как у пациентов с клиническими проявлениями основного заболевания, так и при бессимптомном течении ВИЧ. Вирус способен вызывать дегенерацию кишечных крипт, атрофию ворсинок с потерей функции пристеночного пищеварения и всасывания. На фоне этого повышается риск возникновения дисбактериоза и колонизации кишечника патогенной флорой [42].

Лимфоидная ткань кишечника представляет собой резервуар для CD4-клеток, большая часть которых находится в состоянии постоянной активации за счет патогенных стимулов. Поскольку инфицирование ВИЧ иммунных клеток происходит достаточно быстро, именно лимфоидная ткань является ключевым промежуточным местом для скопления вируса, что обеспечивает его дальнейшую диссеминацию в селезенку, кишечник и периферические лимфоузлы [6, 145, 156].

Изменения в слизистой желудочно-кишечного тракта происходят уже на первой фазе ВИЧ-инфекции, что сопряжено со снижением содержания иммуноглобулина А и повышением количества CD8-лимфоцитов в собственной пластине слизистой оболочки. Эти события способствуют избыточному росту бактерий и абсорбции их токсинов, оказывающих дополнительную стимуляцию на иммунную систему. Эпителиальная дисфункция, дисбактериоз приводят к

нарушению всасывания питательных веществ, индуцируя уменьшение количества Т-клеток [30, 42].

ВИЧ-ассоциированная энтеропатия включает в себя следующие проявления: диарея, синдром мальабсорбции, дефицит витаминов и микроэлементов. Морфологические изменения при данном состоянии представлены лейкоцитарной инфильтрацией слизистых оболочек, атрофией ворсинок и гиперплазией крипт [6].

На фоне отсутствия АРТ при ВИЧ-инфекции последствия могут охватывать весь пищеварительный тракт, приводя к оппортунистическим грибковым, вирусным и протозойным инвазиям, имеющим локальный или распространенный характер поражения. Особую опасность представляют такие СПИД-ассоциированные заболевания, как неходжкинские лимфомы, саркома Капоши и др. [10, 145].

Ряд АРВП способны вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Диспепсические расстройства наиболее характерны для группы ингибиторов протеазы (ИП), в которую входят лопинавир, атазанавир, дарунавир и др. Нередко такие эффекты наблюдаются и при приеме препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Использование в схеме лечения невирапина связывают с риском возникновения аутоиммунного поражения печени, а частота повышения активности аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт) у пациентов с ВИЧ/ВГС при лечении ралтегравиром может составлять 25% [10].

Хронические заболевания печени, связанные со снижением секреции желчи и ее бактерицидной функции, приводят к несостоятельности дуоденального антибактериального барьера, нарушению гидролиза нутриентов – субстрата для избыточного бактериального роста [14]. Дисбиоз сопровождается воспалением слизистой оболочки кишечника и способствует микробной транслокации с развитием интоксикации. Такое состояние увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, приводя к усугублению ее метаболических и структурных изменений [21].

При сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС создаются благоприятные условия для развития дисбиотических нарушений в кишечнике, которые могут быть обусловлены резким изменением среды нахождения микроорганизмов ввиду функциональных нарушений желудка, поджелудочной железы и кишечника [131].

ВГС также может усугублять течение гастродуоденальной патологии через систему гепатогастральных отношений и в результате прямого негативного воздействия [61]. У 50% пациентов с гепатитом С обнаруживается РНК ВГС в слизистой оболочке желудка, особенно часто ассоциированное с присутствием *Helicobacter pylori*, что может приводить к запуску локальных иммунных и воспалительных реакций [110, 126, 189].

1.3.2 Метаболические нарушения при ВИЧ/ВГС

Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС подвержены повышенному риску развития метаболического синдрома [147]. В патогенезе формирования метаболического синдрома у пациентов с ВИЧ/ВГС выделяют следующие основные факторы: особенности макроорганизма (возраст, расовая и этническая принадлежности, избыточная масса тела), вирус-опосредованные эффекты и последствия применения АРТ. Ввиду особенности популяции ЛЖВ определенное влияние могут оказывать плохая социально-экономическая ситуация, употребление ПАВ, курение сигарет, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек [111, 123, 208].

Воспаление и гиперактивация иммунной системы, обусловленные вирусной репликацией ВИЧ и ВГС, приводят к ряду изменений в метаболизме глюкозы и липидов [165] с развитием стеатоза печени, инсулинорезистентности, дислипидемии и висцерального ожирения, которые повышают риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанной инфекцией. В кросс-секционном исследовании MarketScan Research

было оценено распространение сопутствующих заболеваний, не связанных со СПИД, в период с 2003 по 2013 годы у 64 398 ЛЖВ. В числе лидирующих были артериальная гипертензия (31-76%), гиперлипидемия (22-50%) и сахарный диабет (11-37%) [108].

Отмечена роль *core*-белка ВГС, как ключевого модулятора экспрессии вирусных и клеточных генов в нарушении липидного обмена и развитии стеатоза печени [125]. После проникновения в гепатоциты основной белок *core* способствует репликации и сборке вируса. Репликационный комплекс позволяет белку ядра ВГС напрямую вмешиваться во внутриклеточный липидный обмен, преодолевая механизмы хозяина. Это приводит к снижению экспрессии пероксисомных пролифераторов – альфа/гамма (PPARs), и активации белка, связывающего регуляторный элемент стерола, что в конечном итоге запускает липогенез. *Core*-белок ВГС способен усиливать деградацию и экспорт липидов, усугубляя стеатоз печени [195].

Взаимодействие гепатоцитов и адипоцитов с внеклеточными медиаторами (цитокинами, свободными жирными кислотами) инициирует сигнальный каскад, ведущий к ингибированию действия инсулина и прогрессированию инсулинорезистентности через усиленный гликогенез, глюконеогенез и продукцию глюкозы печенью [197].

Транслокация кишечных микробов также может способствовать ВИЧ-ассоциированному развитию инсулинорезистентности. Истощение кишечной ассоциированной лимфоидной ткани увеличивает проницаемость эпителия и микробную транслокацию, тем самым активируя Toll-подобный рецептор-4 и путь NF- κ B. Нисходящая воспалительная сигнал активирует высвобождение ИФН- γ и липополисахаридов, способствуя прогрессированию инсулинорезистентности и атерогенезу [95, 139, 167, 197].

ВИЧ-инфекция способствует дислипидемии и атерогенезу через прямое вирусное воздействие и применяемые АРТ. ВИЧ-виремия повышает уровень воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- α , ИЛ, стероидных гормонов), которые индуцируют гипертриглицеридемию. Репликация ВИЧ изменяет уровень

холестерина, липопротеинов высокой плотности путем повышения активности белка переноса холестерина эффера, стимулируя атерогенез [143].

Пути, по которым ВГС способствует атерогенезу, включают хроническое воспаление, прямую сосудистую инвазию, нарушение липидного обмена и формирование инсулинорезистентности [191]. В сочетании с ВИЧ-ассоциированными липидными эффектами коинфицированные пациенты испытывают повышенный риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Как ВИЧ-, так и ВГС-ассоциированное хроническое воспаление независимо стимулируют накопление висцеральной жировой ткани. Исследование 236 пациентов с ХГС показало, что более высокий индекс висцерального ожирения был связан со степенью виремии ВГС и тяжестью стеатоза [213]. Вирусные белки ВИЧ (например, *Vpr*, *Tat*) могут быть вовлечены в адипогенез через повышенную экспрессию воспалительных цитокинов, тем самым влияя на распределение жировой ткани у ЛЖВ.

АРТ может дополнительно усиливать развитие висцерального ожирения за счет стимуляции системного воспаления и изменения экспрессии митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты и транскрипционных факторов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и активацию лимфоцитов [157, 158].

По данным NHANES, метаболический синдром значительно повышает риск развития хронической болезни почек и микроальбуминурии в зависимости от количества метаболических компонентов [162, 198, 200, 207]. Высокая распространенность метаболических сопутствующих заболеваний при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС может усугубить почечные осложнения и смерть в этой популяции пациентов.

ВИЧ и ВГС ассоциируют с дислипидемией [198], о чем свидетельствуют результаты двух крупных проспективных исследований американских когорт женщин и мужчин с ВИЧ и без него – WINS и MACS. Показано, что среди ЛЖВ чаще встречается снижение уровня липопротеинов высокой плотности и

повышение показателя триглицеридов [205]. ХГС приводит к гиполипидемии, включая прогрессирующее снижение уровня триглицеридов и общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности независимо от индекса массы тела и фиброза печени [102].

К АРТ-опосредованным факторам развития метаболического синдрома можно отнести развитие липодистрофии, распространенность которой колеблется от 10 до 80% [161, 184]. Считается, что перераспределению подкожно-жировой клетчатки могут способствовать низкая исходная жировая масса, тяжелое течение ВИЧ-инфекции, женский пол, повышенный исходный уровень триглицеридов, более высокий процент жира в организме, зрелый возраст пациента, нарушение метаболизма глюкозы и липидов в анамнезе [149, 182]. Возникновение липодистрофии связывают со схемами АРТ, имеющими в своем составе зидовудин, эфавиренз и большинство препаратов из группы ИП [109], а при наличии ВГС шанс развития липодистрофии увеличивается в 3 раза [90].

Результаты исследований ADVANCE и NAMSAL показали, что при применении АРТ с включением современного препарата из группы ингибиторов интегразы (ИИ) долутегравира наблюдается значительно большее увеличение массы тела по сравнению с терапией на основе эфавиренза (5-6 кг против 2-3 кг соответственно), особенно в сочетании с тенофовиромалафенамидами у пациенток женского пола [113, 114].

1.3.3 ВИЧ/ВГС и заболевания сердечно-сосудистой системы

Поражения сердечно-сосудистой системы у ЛЖВ условно разделяют на две основные группы: связанные с прямым воздействием вируса и естественным течением ВИЧ-инфекции на фоне отсутствия АРТ и обусловленные нежелательными последствиями приема АРВП. В первой группе выделяют

дилатационную кардиомиопатию, экссудативный перикардит, инфекционный эндокардит, миокардит и ВИЧ-ассоциированную артериальную гипертензию, ко второй относят дислипидемические, прокоагулянтные и проаритмогенные (чаще связанные с удлинением интервала QT) нарушения, которые проявляются или усиливаются под воздействием АРТ [70, 77]. К безусловным модифицируемым факторам риска также относят употребление ПАВ и табакокурение. По последним оценкам уровень курения среди ЛЖВ в 2-3 раза выше, чем среди населения в целом [128].

Данные исследования VACS (Veterans Aging Cohort Study) свидетельствуют о большей распространенности диагнозов сердечной недостаточности среди ЛЖВ, которая на 66% встречается чаще по сравнению с неинфицированными людьми [134]. Другие исследования показали более чем в 2 раза повышенные шансы развития сердечной недостаточности у пациентов с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ ($\geq 100\ 000$ копий/мл) и показателями CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл [105]. Исследование NA-ACCORD подтверждает повышенный риск развития у пациентов с ВИЧ-инфекцией инфаркта миокарда 1 типа, связанного с разрывом атеросклеротических бляшек [154].

Анализ данных исследования D:A:D, в которое вошли 23 000 ВИЧ-инфицированных пациентов, показал, что применение некоторых АРВП повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [2], и в первую очередь это относится к ИП, усиленных ритонавиром, способных существенно влиять на липидный состав крови [160]. Исключением является атазанавир, который самостоятельно не влияет на уровень липидов, а нежелательные явления со стороны липидного обмена возникают при применении ритонавира в дозе 100 мг/сутки. Увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний связывают с применением зидовудина, маравирока, эфавиренза и абакавира [80, 83, 141, 159]. В том же исследовании выявлено, что прием абакавира увеличивал отношение шансов возникновения инфаркта миокарда до 1,9 [80].

К дополнительным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний можно отнести увеличение проницаемости кишечника и бактериальной транслокации, которые усиливают системное воспаление,

изменяют свертывающую способность крови, приводят к нарушению функции сосудов и способствуют образованию бляшек, нестабильности гемодинамических показателей и прогрессированию сердечной недостаточности [168, 180].

Поражение сердца при ХГС обусловлены как прямым воздействием вируса на миокард, так и опосредованными иммунологическими механизмами. Доказано, что белок *core* оказывает повреждающее действие на миокард [71]. При остром гепатите С вирусные миокардиты развиваются в 5-15% случаев, и при сохранении вирусной репликации, заболевание может носить хронический характер.

По мнению ученых, в основе органоспецифичности может также лежать лимфотропность ВГС, особенно к В-лимфоцитам, что приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов, аутоантител, поликлональных и моноклональных антител класса IgM, активности ревматоидных факторов, высокой концентрации иммунных комплексов, криоглобулинов, которые обуславливают иммунопатологический механизм поражения сердца [137].

С ХГС связывают частое развитие дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии. Предполагается, что вирус гепатита С может иметь непосредственное влияние на рост и гипертрофию клеток миокарда [194].

Исследование последних лет показывают, что ХГС и артериальная гипертензия у ЛЖВ независимо связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [137, 141], при этом пациенты с сочетанным течением ВИЧ/ВГС имеют большую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или смерти, чем ВИЧ-моноинфицированные (4% vs 1,2%, $p=0,004$) и ВГС-моноинфицированные лица (4% vs 1,4%, $p=0,5$) [122].

1.3.4 Болезни почек при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС

Спектр почечной патологии у ЛЖВ разнообразен и включает поражения, связанные с экспрессией вирусных генов, сопутствующими инфекционными и

неинфекционными заболеваниями, лекарственной токсичностью и иммунной дисрегуляцией. Риск развития острых и хронических болезней почек остается более высоким у ЛЖВ, чем у населения в целом, и связан с неблагоприятными исходами [24, 50].

Существуют данные, что ВИЧ обладает тропностью к эпителиальным клеткам, канальцевой системе и клубочкам, повреждение которых может усугубляться при нарастании системных проявлений ВИЧ-инфекции и иммунной дисрегуляции. Многие исследования показали, что гены ВИЧ-1 – *Nef* и *Vpr* индуцируют пролиферацию подоцитов с нарушением их функции и фенотипической трансформацией, активируют клеточные пути Src-Stat3 и ras/raf/МАРК1 [175].

Крайне важными в свете ВИЧ-инфекции являются следующие поражения почек: ВИЧ-ассоциированная нефропатия, ВИЧ-ассоциированная тромботическая микроангиопатия и иммуннокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек [24, 50].

Заболевание классической ВИЧ-ассоциированной нефропатией наиболее характерно для лиц африканской национальности, особенно в условиях отсутствия приема АРТ. В двух исследованиях 2008 г. была обнаружен полиморфизм в гене *APOL1* в 22 хромосоме, связанный с восприимчивостью к трипаносомозу с развитием идиопатического фокальный сегментарный гломерулосклероза и ВИЧ-ассоциированной у афроамериканцев. В другой работе был обнаружен немышечный миозин (*MYH9*) – ген, ответственный за развитие патологии почек у людей африканского происхождения [89, 124].

Иммунокомплексная ВИЧ-ассоциированная болезнь почек – иммуноопосредованная патология со значимым вовлечением клубочкового аппарата, напротив, встречается чаще у лиц европеоидной и монголоидной рас. Возникновение данного заболевания связано с формированием патологических иммунных комплексов, его клиническая картина разнообразна, но до сих пор проблема является малоизученной ввиду небольших выборок пациентов при проведении исследований [140].

Острая почечная недостаточность у ВИЧ-инфицированных может быть вызвана теми же механизмами, что и у ВИЧ-отрицательных пациентов. Она чаще ассоциирована с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (например, количество CD4-клеток <200 клеток/мкл и уровень РНК ВИЧ $>10\ 000$ копий/мл), сочетанной инфекцией ВГС и анамнезом употребления ПАВ. Некоторые препараты, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций, такие как аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет, триметоприм-сульфаметоксазол, тенофовир, ацикловир и др. обладают нефротоксичностью [140].

Распространенность хронической болезни почек на различных стадиях ВИЧ-инфекции трудно оценить. Согласно данным статистики, протеинурия и повышенный уровень креатинина обнаруживается у 7,2-32% ВИЧ-инфицированных пациентов [97].

На развитие ВИЧ-ассоциированной тромботической микроангиопатии может влиять совокупность факторов: прямое воздействие вируса и его протеинов (*Tat*, gp120, p24), косвенное влияние на эндотелиальные клетки секреции цитокинов. Не исключается роль оппортунистических инфекций, онкологических процессов, агрегации тромбоцитов. Свой вклад в патогенез, возможно, могут вносить лекарственные препараты (валацикловир, флуконазол, ПАВ и др.) [24, 50].

ВГС-инфекцию следует рассматривать как системное заболевание, которое часто ассоциируется с рядом внепеченочных проявлений, вызванных смешанной криоглобулинемией [196]. Причиной образования криоглобулинов различных типов является патологические иммунные реакции в ответ на антигенное воздействие ВГС. Активация и пролиферация В-лимфоцитов поверхностным белком вируса E2 приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов и образованию иммунных комплексов, в том числе к продукции поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидных факторов и образованием криоглобулинов II и III типов [119, 196]. Под влиянием антигенной стимуляции вирусом В-лимфоцитов CD5, в печени и костном мозге вырабатывается ревматоидные факторы – поликлональные (IgM) или моноклональные (IgMk),

которые при определенных условиях соединяются *in situ* с анти-ВГС-IgG, при этом образуя смешанные криоглобулины II и III типов. Также некоторые кодируемые белки вируса обладают антиапоптозной активностью за счет выработки ингибитора апоптоза bcl-2, индуцирующие аутоиммунные реакции [50].

Повреждению почек может способствовать и дисбаланс между гуморальным и клеточным иммунитетом, возникающий в результате снижения под влиянием ВГС продукции Th1-типа цитокинов, увеличения образования цитокинов Th2-типов, уменьшения продукции цитотоксических Т-клеток [135].

Смешанная криоглобулинемия II типа выявляется почти исключительно в ассоциации с ВГС. Хотя одним из наиболее распространенных поражений почек, связанным с ВГС, является мембранопролиферативный гломерулонефрит 1 типа с криоглобулином/без него, были описаны другие типы гломерулонефритов, такие как мембранозная нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, фибриллярный гломерулонефрит, тромботическая микроангиопатия и тубулоинтерстициальная нефропатия [92,177].

Проведенный F. Fabrizi et al. анализ 19 исследований, в которое суммарно вошло 146 151 ЛЖВ, в том числе с сочетанной инфекцией ВГС, показало, что вирусный гепатит связан со значительным увеличением риска снижения скорости клубочковой фильтрации и/или обнаруживаемой протеинурией у ВИЧ-инфицированных лиц [138].

1.4 Поражения ЦНС у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

1.4.1 Общая характеристика морфофункциональных изменений головного мозга при сочетанном течении ВИЧ-инфекции и ХГС

ВИЧ уже на ранних стадиях инфицирования проникает в ЦНС, которая служит для него резервуаром даже при достигнутом системном подавлении вируса на фоне эффективной АРТ. Это приводит к поражению клеток головного мозга, таких как микроглия, макрофаги, астроциты и олигодендроциты [99, 118], при этом альтерирующими факторами могут выступать провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6 β , ИФН- γ , ФНО- α), экскрипторы адгезии моноцитов (VCAM-фактор межклеточной адгезии), хемокины (CCL2, CCL7, CXCL5), NO, фактор активации тромбоцитов, арахидоновая и хинолиновая кислоты, токсичные белки вируса gp41, gp120, *Tat*, *Nef* и др. [163, 178]. Помимо прямого вирусного поражения в сочетании с микробиотой, вызывающей оппортунистические инфекции, за счет активации биохимических процессов в головном мозге развивается гипоксемия, отеки, внутричерепная гипертензия, что и приводит к клиническим проявлениям нейрокогнитивных расстройств, неврологической и психиатрической симптоматики у 2/3 ЛЖВ [96].

К наиболее характерным нейрокогнитивным дисфункциям у ЛЖВ можно отнести ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР). Клинически различают бессимптомную, легкую, умеренную степень проявлений и тяжелую (СПИД-дементную) форму ВАНР [31]. Клинически ВАНР чаще приобретает черты ВИЧ-энцефалита или менингита с участием оболочек головного мозга, и уже на стадиях минимальных проявлений у пациентов можно диагностировать уменьшение паренхимы головного мозга, белого вещества и базальных ганглиев [46].

К факторам риска прогрессирования ВАНР относят: длительность заболевания и уровень ВН, генотип ВИЧ, количество CD4-лимфоцитов, состояние

ЦНС, наследственная предрасположенность, возраст старше 50 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, сочетанная ВГС-инфекция и употребление ПАВ [8, 43, 62].

В ряду широкого спектра внепеченочных осложнений, ВГС способен поражать нервную систему как по прямому, так и опосредованному пути посредством выработки иммунных комплексов, криоглобулинов, а также аутоантител при чрезмерной экспрессии иммунного ответа хозяина на инфицирование. Активная циркуляция воспалительных цитокинов и хемокинов, а также репликация ВГС в нейронах являются дополняющим фактором, серьезно влияющим на нервную систему [136, 216]. Другие механизмы, приводящие к повреждению ЦНС и обуславливающие патогенез нервно-психических расстройств при ХГС, включают нарушение метаболизма в инфицированных клетках, аутоиммунные нарушения, системное или церебральное воспаление и изменения в нейромедиаторных цепях. При ХГС были обнаружены существенные изменения метаболизма головного мозга, особенно в области базальных ганглиев, за счет повышения отношения холин/креатинин. При ХГС в мозге отмечается повышение синтеза клетками микроглии и стимулирующих аминокислотных медиаторов, увеличение количества нейротоксинов, в том числе *NO*, стимулирующих апоптоз нейронов [171].

Основными морфологическими проявлениями ХГС в головном мозге являются васкулит (в варианте смешанной криоглобулинемии и панваскулита) и фокальная демиелинизация. Классический панваскулит характеризуется поражением сосудов среднего и мелкого калибра, формированием полиморфноклеточных (моноцитарных и полинуклеарных) воспалительных инфильтратов и очагов некроза сосудистой стенки. Смешанная криоглобулинемия протекает с поражением сосудов мелкого калибра без некротических явлений и характеризуется преимущественно моноклеарным характером инфильтрата. Демиелинизация при ХГС имеет распространенный характер и обнаруживается в лобных, теменных, височных, затылочных долях и спинном мозге, проявляется мелкофокальными поражениями наряду с участками сохранения миелина

(особенно в периваскулярной зоне) и относительной сохранностью аксонов [100, 101]. Также ХГС был связан с такими морфологическими нарушениями, как менингит и лейкоэнцефалит. Обнаружение вирусного генома в головном мозге при посмертном вскрытии свидетельствует о корреляции заболевания с неврологической патологией. Тяжелая демиелинизация в дополнение к инфильтрации паренхимы и периваскулярных Т-клеток была связана с инфекцией ВГС при исследовании биопсии спинного мозга. ХГС также ассоциируют с тяжелым энцефаломиелитом, что проявляется признаками повреждения белого вещества головного мозга и мозжечка по данным МРТ [13, 136].

К другим неврологическим заболеваниям, связанным с ВГС, относят аутоиммунные расстройства, цереброваскулярные события, энцефалопатию и когнитивные нарушения. Для оценки характера и тяжести нервно-психических расстройств были проведены различные исследования, результаты которых варьируются от наличия усталости и депрессии до нарушений внимания и вербального мышления. Отмечается, что когнитивные изменения более широко встречаются у пациентов с энцефалопатией на фоне развития цирротического поражения печени. Однако нередко жалобы на такого рода нарушения исходят от пациентов в отсутствии продвинутых печеночных изменений [172, 216]. Считается, что от 40-74% инфицированных ВГС пациентов в течение своей болезни сталкиваются с внепеченочными осложнениями заболевания [120]. В связи с этим Casoub et al. в 2007 году предложил классификацию внепеченочных проявлений, связанных с ХГС, куда входят нейропсихиатрические жалобы на усталость, депрессию и когнитивные нарушения [121]. Он показал, что до 1/2 пациентов могут иметь низкие показатели в нейропсихологических тестах, причем наиболее значимые эффекты наблюдаются в вербальной эпизодической памяти и рабочей памяти [112].

Многолетнее отечественное исследование, в ходе которого было обследовано 200 пациентов с ВИЧ-инфекцией, показало, что уже на ранних стадиях инфекционного процесса на фоне иммунологического и вирусологического благополучия у 60-80% пациентов выявляются нарушения

памяти, внимания и мышления. У пациентов с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции при нарастании иммуносупрессии и вирусной активности наблюдается прогрессивное ухудшение данных когнитивных функций. Клинико-лабораторные, электрофизиологические и нейровизуализационные сопоставления позволили выявить ведущую роль в формировании ВАНР нарушения энергетического структурно-функционального блока мозга (1-й блок регуляции, по А.Р. Лурия), в состав которого входят ретикулярная формация ствола мозга, неспецифические структуры среднего мозга, диэнцефальные отделы, лимбическая система, медиобазальные отделы коры лобных и височных долей [5, 33, 38, 43, 64, 69].

В результате этого нарушается регуляция общих изменений активации мозга (тонус коры мозга, необходимый для выполнения любой психической деятельности, уровень бодрствования), страдают локальные избирательные активационные процессы, необходимые для осуществления высших психических функций.

Исследование с использованием магнитно-резонансной спектроскопии M. Senzolo et al. продемонстрировали биологический церебральный эффект ВИЧ: метаболические нарушения коррелируют с когнитивной дисфункцией и напоминают паттерны нейровоспаления, описанные при ВИЧ-инфекции [172].

Недавние исследования показали, что вместе с ВИЧ-инфекцией ВГС может преодолевать гематоэнцефалический барьер, приводя к нейровоспалению, репликации в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга, астроцитах и микроглии. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения молекулярной основы и последствий проникновения и репликации ВГС в ЦНС [82, 214].

Отмечено, что инфицирование ВГС вызывает дополнительное ухудшение когнитивных функций, даже на фоне контролируемой ВИЧ-инфекции [136].

1.4.2 Особенности структурных, функциональных изменений головного мозга и их проявлений у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС

Инфицирование ВИЧ является фактором риска развития нейропсихологических нарушений, которые способны к прогрессированию при сочетанном течении с ВГС и могут быть связаны с определенной степенью снижения нейрокогнитивных функций. В исследовании Charles H., Hipkin et al. были изучены когнитивные функции у 118 ВИЧ-положительных пациентов с прогрессирующим заболеванием, 35 из которых были коинфицированы ВГС. Проявления нарушений были выше среди пациентов с ВИЧ/ВГС, чем среди тех, кто был инфицирован только ВИЧ (63% vs 43%), при этом было показано, что нарушения затрагивали показатели исполнительной функции и психомоторной скорости [171].

В исследованиях последних лет по изучению структуры и функции головного мозга как при моноинфекции ВИЧ или ВГС, так и при сочетанной инфекции, наблюдается незначительное вовлечение женщин. Однако существуют данные, что именно женщины могут входить в группу повышенного риска по развитию ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС. В ретроспективном анализе 6 548 случаев СПИД исследовательская группа «AIDS in Europe Study Group» обнаружила, что риск развития симптомокомплекса ВИЧ-ассоциированной деменции в Европе с 1979 по 1989 год был в два раза выше у женщин, чем у мужчин [153, 164]. С другой стороны, проспективное исследование 146 взрослых пациентов на юго-востоке США не выявило половых различий в частоте встречаемости нейрокогнитивных осложнений [156].

Предполагается, что ВИЧ-инфицированные женщины могут подвергаться большему риску развития когнитивной дисфункции, чем ВИЧ-инфицированные мужчины, из-за высокой распространенности психосоциальных и психических проблем и более низкого когнитивного резерва [72].

Исследователи Castelo и Olesen et al. предположили, что за сохранность когнитивных функций отвечает целостность таких мозговых структур, как гиппокамп и теменная кора. Проведенные исследования МРТ показали аномально низкую активность гиппокампа у ЛЖВ во время произведения задачи кодирования памяти [86, 111, 142].

Многочисленные фундаментальные научные исследования демонстрируют гендерные различия и влияние половых гормонов на структуру и функцию гиппокампа и гиппокампозависимую память, причем высокие показатели их функция связаны с женским полом и с высоким уровнем эстрогена [122, 153]. Исследования демонстрируют более высокие показатели в эпизодической вербальной памяти и зависящей от гиппокампа когнитивной функции, а также усилении метаболизма гиппокампальной формации у женщин до периода менопаузы по сравнению с мужчинами. Терапия эстрогенами также связана с усилением гиппокампального кровотока у женщин [153, 164].

Lowry et al. изучили небольшую гомогенную когорту ятрогенно инфицированных ВГС женщин, из которых у 9 наблюдалась спонтанная элиминация ВГС, и показали, что нарушения памяти и внимания у ПЦР-позитивных женщин встречались чаще, чем у ПЦР-негативной группы [153].

В настоящее время требуются дополнительные исследования, позволяющие выявить особенности структурных или функциональных нарушений головного мозга у женщин с моноинфекцией ВГС и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

1.4.3 Факторы повреждения головного мозга при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС

Структурные поражения ЦНС у пациентов с ВИЧ/ВГС могут быть вызваны различными этиологическими причинами, ассоциированными как с основным заболеванием, так и с наличием сопутствующей патологии. Основными

факторами, обуславливающими поражения ЦНС, по мнению ряда авторов, являются показатели иммунного статуса, свойства возбудителя, особенности организма больного, сопутствующие заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление ПАВ, в том числе алкоголем и др. [36, 46, 145].

По результатам многолетнего исследования, проведенного на базе стационара Центра по борьбе и профилактике СПИД Санкт-Петербурга, на момент госпитализации поражения ЦНС встречались у 14,3%. Наиболее часто диагностировались такие состояния, как: ВИЧ-энцефалит, токсоплазмоз головного мозга, кандидоз, поражения, вызванные хроническими герпесвирусными инфекциями, вызванными цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн-Барр. Также были диагностированы туберкулез и нейросифилис. Было отмечено, что на протяжении нескольких лет значительно увеличилось количество пациентов с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения [4-6].

Развитие когнитивного дефицита у ЛЖВ с исходно низким количеством CD4-лимфоцитов в крови, высоким уровнем РНК ВИЧ в плазме крови или большой продолжительностью ВИЧ-инфекции и АРТ, по мнению ряда исследователей, встречается гораздо чаще [163]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что частота нейропсихологических дефицитов наиболее высока у ЛЖВ, у которых количество CD4-клеток ниже 200 клеток/мкл [99].

Нейровизуализационные исследования в популяции ЛЖВ показали значительную связь между низким количеством CD4-лимфоцитов при выявлении ВИЧ-инфекции и изменениями головного мозга: исходное количество CD4-лимфоцитов коррелировало с уменьшением объема серого и белого веществ, подкоркового серого вещества, а также увеличением количества спинномозговой жидкости [206]. Низкое количество CD4-клеток и обнаруживаемые уровни РНК ВИЧ в плазме крови коррелировали с увеличением желудочков и уменьшением базальных ганглиев [206]. Также имеются сведения об уменьшении объема белого вещества ствола мозга, внутренней капсулы, бледного шара и хвостатого тела [188].

Возраст пациентов вносит существенный вклад в развитие структурных и функциональных поражений ЦНС: риск возникновения когнитивных нарушений повышается прямо пропорционально возрасту, особенно в связи с развитием сопутствующих заболеваний.

Считается, что раннее начало АРТ является эффективным подходом к предотвращению или уменьшению атрофии мозга и снижению когнитивных функций в течение всей жизни [116, 211].

Сочетание злоупотребления ПАВ с ВГС являются двумя важными детерминантами нейрокогнитивных и нейровизуализационных нарушений у ЛЖВ. Усложняют дифференциальную диагностику ВАНР и последствий употребления ПАВ частое смешанное употребление наркотических веществ, прямые и косвенные медицинские последствия злоупотребления наркотиками, такие, как травмы головы, нарушения мозгового кровообращения и недостаточность питания [20, 33, 38, 64, 179]. В исследованиях Liang et al. и Dhillon et al. на животных и *in vitro* было продемонстрировано, что целый ряд веществ (опиаты, кокаин, метамфетамин и алкоголь) усиливают иммуносупрессию и стимулируют репликацию вирусов. Взаимодействия между вирусными белками gp120, *Tat* и ПАВ способствуют разрушению гематоэнцефалического барьера, высвобождению ФНО- α и других нейротоксических цитокинов, повышают экспрессию CCR5 и усиливают окислительный стресс. Среди ЛЖВ ПИН чаще выявляются неврологические нарушения, более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, высокая частота развития деменции, признаки ВИЧ-энцефалита при посмертном патоморфологическом исследовании головного мозга по сравнению с другими группами риска. Некоторые исследования показали, что пациенты с ВИЧ/ВГС, употребляющие ПАВ, испытывают более тяжелые симптомы депрессии или других психических состояний по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВИЧ, что затрудняет дифференциальную диагностику, выбор персонализированной медицинской помощи [106, 166].

Существуют данные о влиянии медико-социальных факторов на формирование психических расстройств у женщин, инфицированных ВИЧ. Среди них большое значение имеют негативный опыт, полученный в детстве, насилие и жестокость со стороны общества или партнера, а также асоциальное поведение самих женщин. Исследованию подлежало 100 пациенток с диагнозом «ВИЧ-инфекция», 50% из которых были в возрасте до 35 лет. Такие факторы, как неудовлетворительные семейные отношения, трудовая неустроенность, отсутствие поддержки со стороны родных, являются основополагающими в развитии психологических расстройств. Выявлена высокая частота психических нарушений у женщин с преобладанием органических, аффективных и неврологических синдромов. Наиболее выраженные органические расстройства были связаны с тяжестью ВИЧ-инфекции [19].

Среди всех АРВП эфавиренз обладает наиболее широким спектром нежелательных воздействий на нервную систему, которые выражаются в виде нарушения концентрации внимания, амнезии, галлюцинаций, ярких сновидений, бессонницы и др. Исследования показали, что нейропсихиатрические симптомы возникали в первые две недели лечения, но у тех пациентов, которые продолжали принимать эфавиренз, наблюдалось улучшение, и они были способны переносить дальнейшее лечение. Другое исследование продемонстрировало, что нейропсихиатрические расстройства могут длительно сохраняться у пациентов, получающих лечение препаратом эфавиренз [185]

Недавние исследования показали, что АРВП из группы ненуклеозидных аналогов обратной транскриптазы (ННИОТ) (эфавиренз, этравирин, рилпивирин и невивапин) способны вызывать скрытые нейрокогнитивные нарушения. Применение эфавиренза способно повышать проницаемость эндотелия сосудов и нарушать целостность гематоэнцефалического барьера [94].

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Исследование проводилось на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ с использованием клинических, эпидемиологических и лабораторных баз ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ФГБУН Института мозга человека имени Н.П. Бехтеревой РАН.

2.2 Общая характеристика клинического материала

В период 2017-2020 гг. было обследовано и проанализировано 400 женщин, распределенных на две группы. В основную группу исследования были включены 200 женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС в возрасте 18-45 лет, из них основная доля приходилась на возрастной интервал 30-39 лет – 166 женщин (83,0%), 21 женщина (10,5%) находились в возрасте 18-29 лет и 13 пациенток (6,5%) – 40-45 лет. Средний возраст исследуемых составил $34,9 \pm 4,2$ лет. Все женщины состояли на диспансерном учёте в ГКУЗ ЛО Центре СПИД. На основании клинических данных и Российской классификации ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2006) [10, 34] на этапе последнего обращения стадия 2Б была установлена 1 (0,5%) пациентке, субклинические проявления заболевания (3 стадия) имели 3% женщин, 4А стадию – 93,5% и 4Б – 1,5%. Три женщины (1,5%) ранее перенесли СПИД-ассоциированные заболевания, что определяло критерии постановки 4В стадии. Большая часть женщин имели длительный анамнез как ВИЧ-инфекции, так и ХГС. Период с 2006 по 2010 гг. являлся

ведущим по числу случаев выявления ВИЧ-инфекции и составил более 48,2% от общего количества. В 2011-2015 гг. на диспансерный учет с впервые диагностированным заболеванием были поставлены 21,6% женщин, в 2016-2019 гг. – 10,1% женщин, 20,1% случаев приходились на 2000-2005 гг. В среднем длительность ВИЧ-инфекции обследованных женщин составила $10,9 \pm 4,4$ лет, ХГС – $11,3 \pm 4,7$. Чаще женщины инфицировались ВИЧ и ВГС в результате инъекционного употребления наркотических веществ (90%), половой путь инфицирования ВИЧ был установлен у 10%, ВГС – у 7,5%. В 5 (2,5%) случаях путь передачи ВГС не был определен.

На момент проведения исследования АРТ получали 194 (97%) женщин. Во всех случаях лечение проводилось трехкомпонентными схемами, при необходимости некоторые АРВП из группы ингибиторов протеазы применялись в сочетании с ритонавиром в качестве усиливающего компонента. ПВТ ХГС проводилась 43 пациенткам с применением различных схем и комбинаций, содержащих пегилированный интерферон (пегИФН) и рибавирин (РБВ) и/или препараты прямого противовирусного действия (ПППД).

Общая характеристика женщин из групп исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика основной и контрольной групп сравнения

Основные показатели		Женщины с ВИЧ/ВГС, n=200	Женщины с ВИЧ- инфекцией, n=200
Возраст		34,9±4,2	35,35±5,3
Продолжительность заболевания ВИЧ		10,9±4,4	7,04±3,98
Путь инфицирования ВИЧ	парентеральный	180 (90%)	6
	половой	20 (10%)	194
	не установлен	0	0
Стадия ВИЧ- инфекции (Покровский В.И., 2006)	2А, 2Б	1 (0,5%)	4
	3	6 (3%)	53
	4А	187 (93,5%)	114
	4Б	3 (1,5%)	10
	4В	3 (1,5%)	19

Продолжение таблицы 1

Основные показатели		Женщины с ВИЧ/ВГС, n=200	Женщины с ВИЧ- инфекцией, n=200
Количество CD4-лимфоцитов (медиана)		475,5	539,0
Пациенты, получавшие АРТ		194 (97%)	166 (83%)
Пациенты с неопределяемой РНК ВИЧ в крови (менее 40 коп/мл)		188 (96,9%)	144 (86,8%)
Продолжительность заболевания ХГС		11,3±4,7	–
Путь инфицирования ХГС:	парентеральный	180 (90%)	–
	половой	15 (7,5%)	–
	не установлен	5 (2,5%)	–
Пациенты с определяемой РНК ВГС в крови		181 (90,5%)	–
Пациенты, получившие ПВТ ХГС		43 (21,5%)	–

В ходе проводимого исследования оценивались клинические, психосоциальные, инструментальные и лабораторные показатели женщин с ВИЧ/ВГС. Проведен анализ соматического, социального, психоневрологического, наркологического статусов 200 женщин, в 36 случаях – оценка структурных и метаболических изменений в ЦНС на основании результатов инструментальных исследований. Основными позициями для анализа стали: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (наличие детей), пребывание в пенитенциарных учреждениях); медицинские факторы (течение ВИЧ-инфекции и ХГС, сопутствующая соматическая патология, в том числе наличие морфологических изменений и нарушения обменных процессов в ЦНС); психологический и наркологический статусы (наличие психопатологических симптомов, зависимости от различных ПАВ, включая алкоголь).

В группу сравнения были включены 200 женщин, моноинфицированных ВИЧ, сопоставимых по возрасту (18-45 лет), также состоявших на диспансерном учете в ГКУЗ ЛО Центре СПИД (таблица 1). Сравнительному анализу подлежали психосоциальный статус, особенности протекания ВИЧ-инфекции, наличие анамнеза употребления ПАВ.

2.2.1 Формирование групп наблюдения, дизайн исследования

Основная группа исследования была представлена 200 женщинами репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС. Основными критериями включения в исследование были: женский пол, возраст от 18 до 45 лет, наличие подтвержденной сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС, отсутствие настоящей беременности. В группу сравнения вошли 200 женщины схожего возрастного диапазона с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (таблица 1).

Также 100 женщин из основной группы исследования получали специально разработанную компьютерную программу психологического вмешательства, направленную на повышение информирования о своих заболеваниях, поддержание приверженности к диспансерному наблюдению и лечению, формирование мотивации к здоровому образу жизни. Женщины с ВИЧ/ВГС, не получавшие данное вмешательство, вошли в группу сравнения.

Дополнительно 36 женщинам с сочетанной инфекцией из основной группы были проведены исследования структуры и метаболизма ЦНС: МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ. Аналогичные исследования проводились 36 ВИЧ-инфицированным женщинам, имеющим равносильные критерии по основному заболеванию.

Критерии для проведения радиологической диагностики включали в себя: женский пол; наличие подтвержденной сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС или моноинфекции ВИЧ (для группы сравнения); возраст от 18 до 45 лет; стадии ВИЧ-инфекции 1, 2А, 2Б, 3 и 4А (Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции, 2006) [10], количество CD4-лимфоцитов свыше 350 кл/мкл; отсутствие приема АРТ или ее применение не более 12 месяцев; отсутствие проведения ПВТ ХГС (для основной группы); отсутствие факта употребления внутривенных ПАВ в течение 6 месяцев до проведения исследований; отсутствие настоящей беременности.

По результатам анализа медицинских карт были оценены: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (наличие детей), пребывание в пенитенциарных учреждениях), клинический (течение ВИЧ-инфекции и ХГС, вторичные и сопутствующие заболевания, данные инструментальных исследований), психиатрический (употребление различных ПАВ, наличие психиатрических заболеваний в анамнезе) и психологический статусы.

Всем женщинам, вошедшим в исследования, во время беседы с врачом, на которой предоставлялась возможность подробно обсудить все моменты исследования и возможные последствия для здоровья, было предложено подписание информированного согласия. Форма информированного согласия и дизайн исследования были утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ.

Дизайн исследования предполагал несколько этапов: изучение на предварительном этапе эпидемиологической и клинической ситуации в группе женщин с ВИЧ/ВГС, находящихся под динамическим диспансерным наблюдением в ГКУЗ ЛО Центр СПИД, с выделением и включением в исследование пациенток молодого возраста согласно критериям включения, комплексное лабораторное и инструментальное обследование, в дальнейшем – регулярное наблюдение и междисциплинарное ведение пациенток подготовленными специалистами: врачом-инфекционистом, психиатром-наркологом и психологом в течение 9 месяцев.

Всего было 4 визита пациенток к специалистам с временным интервалом между ними в 3 месяца. Во время каждого визита женщины заполняли анкеты-опросники, призванные выявить социальные и психологические трудности. В обязательном порядке проводились консультация и осмотр врачом-инфекционистом, психологом и врачом-психиатром-наркологом. Все консультации были направлены на повышение степени информированности о своих заболеваниях и поддержание приверженности к диспансерному наблюдению и лечению. С этой целью в рамках проведенного исследования для

женщин с ВИЧ/ВГС была разработана просветительская брошюра, 100 пациенткам был предоставлен интерактивный метод накопления знаний в виде компьютерной программы с мотивационными компонентами. Во время каждого визита проводилось определение в моче маркера недавнего употребления алкоголя – этилглюкуронида [41, 47, 63, 84], а также регистрация паров алкоголя во выдыхаемом воздухе с использованием алкотестера. На этапе скрининга при отсутствии регистрируемых паров алкоголя в выдыхаемом воздухе и получении отрицательного результата этилглюкуронида в моче, 40 пациенткам было проведено исследование крови на выявление углевод-дефицитный трансферрин (УДТ) – маркера хронического употребления алкоголя [22, 47, 129].

Ежемесячно специалистом осуществлялись телефонные звонки пациенткам для укрепления мотивации к участию в исследовании и приверженности к наблюдению и лечению.

Общий дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1.

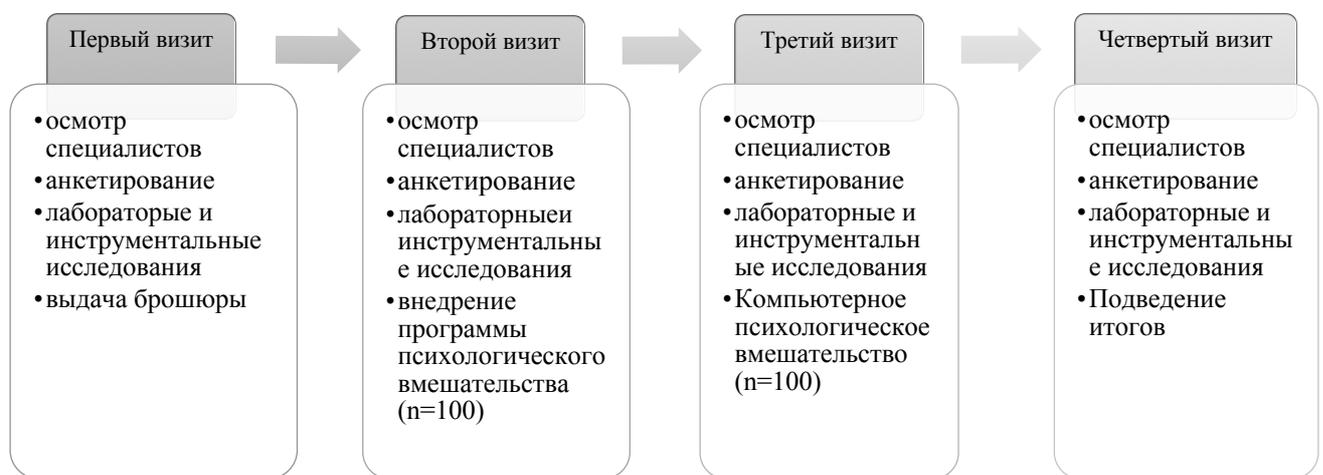


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (n=200)

2.3 Методы исследования

Основные методы исследования, которые были использованы в работе, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика методов обследования больных

Методы исследования	Количество пациентов	Количество исследований
Клинические	400	1600
Психологические	400	1600
Лабораторные, из них:		
общеклинические	400	1600
биохимические	400	1600
ИФА ВИЧ-1	400	400
CD4-лимфоциты	400	1600
РНК ВИЧ	400	1600
ИФА вирусных гепатитов (Anti-HCV, HbsAg, HbcorIgM+IgG)	400	400
РНК ВГС качественный	200	200
РНК ВГС количественный	200	181
Генотипирование ВГС	200	181
Выявление этилглюкоронида в моче	200	800
Определение содержания УДГ в крови	200	40
Инструментальные, из них:		
МРТ	72	72
ПЭТ/КТ с ФДГ	72	72
УЗИ	400	400
Непрямая эластометрия печени	200	200
Анализ паров этанола в выдыхаемом воздухе	200	800

Все женщины, участвовавшие в исследовании и состоявшие на диспансерном учете в ГКУЗ ЛО Центре СПИД, посещали врача-инфекциониста

с периодичностью 1 раз в 3 месяца. В ходе консультирования проводились выявление жалоб с оценкой общего состояния, физикальный осмотр и расшифровка результатов лабораторных исследований с целью мониторинга приверженности к лечению ВИЧ-инфекции и его эффективности, а также выявления и корректирования сопутствующих патологий. Ввиду наличия ХГС особое внимание уделяется оценке функции печени, отраженной в результатах биохимического исследования крови, а также показаниях к началу ПВТ ХГС и вирусологическому ответу на получаемое лечение.

Определение стадии ВИЧ-инфекции проводилось на основании действующей в России классификации ВИЧ-инфекции (РК, 2006) [14, 22]:

1. Стадия инкубации.
2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения:

- А. бессимптомное;
- Б. острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;
- В. острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.
4. Стадия вторичных заболеваний.

4А. Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

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 на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

5. Терминальная стадия.

Кодирование различных состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией, проводилось с использованием Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Основными шифрами, используемыми в ВИЧ-медицине, при составлении медицинской отчетности являются В20-В24.

Для кодирования сопутствующей инфекции – вирусного гепатита, использовались шифры МКБ-10 – В15-В19.

В рамках исследования 1 раз в 3 месяца женщины посещали врача-психиатра-нарколога с целью консультирования, выявления жалобы и наличия психопатологических симптомов, признаков употребления ПАВ и поддержания ремиссии в случае отказа от них.

Вместе с этим проводились консультации психолога с проведением анкетирования для определения степени информированности пациенток о своих заболеваниях, уровня мотивации к лечению и диспансерному наблюдению и выявления социальных проблем.

2.3.1 Лабораторные методы обследования пациентов

Лабораторная диагностика с целью решения поставленных задач включала общеклинические, биохимические, иммунологические и вирусологические методы исследования (таблица 3).

Таблица 3 – Количество выполненных исследований у обследованных пациентов

Виды исследований	Количество
Общеклинические анализы крови	1600
Биохимические анализы крови	1600
ИФА ВИЧ-1	400
Иммунный блоттинг ВИЧ	400
Стандартные иммунограммы	1600
ИФА вирусных гепатитов (Anti-HCV, HbsAg, HbcorIgM+IgG)	400
Определение РНК ВИЧ в плазме крови	1600
Определение РНК ВГС (качественный)	200
Определение РНК ВГС (количественный)	181
Определение генотипа ВГС	181
Исследование мочи на выявление этилглюкоронида	800
Исследование крови на выявление УДТ	40

Первоначально ВИЧ-инфекция у пациентов была подтверждена выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях ИФА и иммунного блоттинга. Были использованы тест-системы «AXSYM HIV 1,2 AG/AT Combo» и «ARCHITECT HIV 1,2 AG/AT Combo» (исследования на автоматических анализаторах AXSYM и ARCHITECT фирмы Abbott, США), тест-системы Genscreen Ultra HIVAg/Ab («Bio-Rad», Франция) и «NEW LAV-BLOT» («Bio-Rad», Франция). У всех обследуемых заболевание было обусловлено ВИЧ 1-го типа.

Диагноз ХГС был подтвержден выявлением суммарных антител к ВГС методом ИФА с помощью анализатора («STAT-FAX», США), РНК ВГС определяли с использованием метода ПЦР в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс» HCV-Monitor («FRT», Россия, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) с электрофоретической детекцией 1a, 1b, 2 и 3a генотипов. Реакция амплификации, анализ и регистрация результатов исследования осуществлялись с помощью прибора IQ iCyber (BioRad, США) или полуколичественным методом по степени разведения сыворотки с детекцией

в агарозном геле, кроме того используя комплект реагентов «АмплиСенс» 100R для ПЦР-амплификации к РНК ВГС.

В оценку иммунного статуса входило исследование абсолютного количества и процентного содержания Т-лимфоцитов: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ методом проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с помощью комбинаций прямых моноклональных антител Simultest IMK PLUS (Becton Dickinson, США).

Степень репликативной активности ВИЧ измерялась с использованием ПЦР при помощи тест-системы «Abbott m2000rt», США.

Для оценки течения сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС, а также вторичных и сопутствующих заболеваний использовались следующие лабораторные исследования: общеклинический анализ крови с использованием гематологического анализатора HEMALIT-3000 («Urit Medical Electronic Co.», Ltd., Китай), биохимическое исследование крови с определением содержания билирубина, холестерина, общего белка, альбумина, активности АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (тест-система «Thermo Electron» на автоматическом анализаторе Konelab 20i («Thermo Electron corpora», США).

Также в план обследования согласно клиническим рекомендациям (2020), входили такие исследования, как качественная микрореакция на сифилис, иммуноферментный анализ крови на токсоплазмозный, цитомегаловирусный, герпесвирусный антигены.

Определение УДТ в сыворотке крови проводился с использованием автоматической системы капиллярного электрофореза с функцией определения гликированного гемоглобина HbA1 с производителя «Sebia Electrophoresis», Франция.

Выявление прямого маркера недавнего употребления алкоголя этилглюкуронида производилось с помощью тест-полосок и анализатора для химико-токсикологических исследований, основанного на методе высокоэффективной жидкостной хроматографии – ИК 200609 компании «T&D Innovationen GmbH» (Германия).

Все исследования проводились на базе лабораторий Северо-западного Округного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ГКУЗ ЛО «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница».

Материал, включающий результаты общеклинического, биохимического, иммунологического и вирусологического исследований, был собран на основании данных амбулаторных карт пациентов ГКУЗ ЛО «Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписали информированное согласие и давали разрешение на использование результатов своего обследования в научных интересах с соблюдением принципов конфиденциальности.

2.3.2 Инструментальные методы обследования пациентов

Всем женщинам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС для определения степени фиброзных изменений тканей печени была выполнена непрямая фиброэластометрия на аппарате «Fibroscan 402 Echosens», Франция. Для определения активности патологического процесса в печени и фиброза использовалась полуколичественная шкала METAVIR. Согласно шкале стадия фиброза могла соответствовать следующим значениям: F0-F1 (отсутствие или слабый фиброз) – не более 8 кПа, F2 (умеренный фиброз) – 8,1-10 кПа, F3 (тяжелый фиброз) – 10,1 -13,9 кПа, F4 (цирроз печени) – более 14 кПа.

Эффективность противовирусной терапии ХГС определялась в соответствии с международными критериями [115] с учетом оценки вирусологического ответа на конкретных сроках лечения: на 4-ой неделе ПВТ – быстрый вирусологический ответ, отсутствие РНК ВГС в крови на указанном сроке мониторинга; 12-я неделя – ранний вирусологический ответ, который

подразделялся на полный (отсутствие РНК ВГС) и частичный (снижение репликативной активности ВГС в 100 раз и более от исходного); медленный вирусологический ответ – наличие частичного раннего вирусологического ответа при неопределяемой РНК ВГС через 24 недели терапии; неопределяемая РНК ВГС в крови на 48-й неделе – первичный вирусологический ответ, а через 24 недели после окончания терапии – УВО.

Также были изучены варианты неэффективности ПВТ ХГС в соответствии с международными критериями. О неэффективности ПВТ свидетельствуют: рецидив ВГС-инфекции – появление РНК ВГС в период 24-недельного наблюдения после завершения курса ПВТ; полное отсутствие вирусологического ответа – отсутствие раннего вирусологического ответа (прекращение ПВТ на 12-й неделе); частичный вирусологический ответ – наличие частичного раннего вирусологического ответа и любой определяемый уровень РНК ВГС на 24-й неделе (прекращение ПВТ на 24-й неделе); вирусологический прорыв – обнаружение репликации ВГС после отрицательного результата исследования крови в ПЦР на 24-й неделе лечения.

Заключения ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек были получены из амбулаторных карт женщин, состоящих на диспансерном учете в Центре СПИД.

ПЭТ-исследования скорости метаболизма глюкозы выполнялись на позитронно-эмиссионном томографе, совмещенном с рентгеновским компьютерным томографом (ПЭТ/КТ) «Gemini TF Base», Philips по стандартной процедуре. Для подготовки к дальнейшему анализу индивидуальные изображения приводились к стандартной форме – координатному пространству стереотаксического атласа Талайрака и в областях интереса, соответствующих полям Бродмана, мозжечку и подкорковым ядрам, рассчитывались средние значения накопленной активности. Для этого использовались пакеты программ SPM и WFU PicAtlas и процедура нормализации значений в рассматриваемых областях интереса на среднюю накопленную активность во всем головном мозге.

МРТ-исследования выполнялись на высокопольном томографе «Achieva3T», Philips. Данные результатов ПЭТ/КТ с ФДГ, МРТ головного мозга женщин с сочетанной инфекцией и моноинфекцией ВИЧ были получены из историй болезней пациентов ФГБУН ИМЧ РАН, куда они были госпитализированы с целью дополнительного обследования.

С помощью автоматического прибора циклического действия Drivesafe II выполнялся анализ паров этанола в выдыхаемом воздухе (таблица 4). Работа прибора Drivesafe II полностью автоматизирована, все этапы подготовки и проведения сопровождаются звуковой сигнализацией и информационными сообщениями на дисплее анализатора. Диапазон показаний составляет от 0,00 до 9,99 мг/л.

Таблица 4 – Диапазон измеренной массовой концентрации этанола и пределы допускаемой погрешности прибора Drivesafe II

Диапазон измерений массовой концентрации этанола, мг/мл	Пределы допускаемой погрешности при температуре окружающего воздуха (20±5)°C	
	абсолютной	относительной
от 0,00 до 0,30 включ.	±0,03 мг/мл	–
св. 0,3 до 0,95 включ.	–	± 10%

2.4 Эпидемиологические методы

(показатели заболеваемости, пораженности, летальности)

Основным методом оценки эпидемиологического процесса до настоящего времени остаются зарегистрированные в соответствии с действующими нормативно-распорядительными документами Министерства Здравоохранения уровни заболеваемости, распространенности, летальности, смертности,

распределенные по признакам (пол, возраст, территория, социальный статус и другие). В отношении ВИЧ-инфекции применимы:

1. Выявляемость – число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции при скрининговом обследовании 100 тысяч лиц.
2. Заболеваемость (инцидентность) – показатель интенсивности эпидемического процесса, характеризующий частоту появления новых случаев заболевания в популяции (число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции за исследуемый период на 100 тысяч населения).
3. Пораженность (распространенность, превалентность) – показатель, отражающий суммарную совокупность населения, страдающего заболеванием в определенный момент времени (суммарное число выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 100 тысяч населения).
4. Летальность – показатель, выраженный в процентах, равный отношению числа умерших от ВИЧ-ассоциированных состояний или иного нарушения здоровья за определенный период времени к общему числу людей, имевших тот же диагноз в рамках одного периода времени. Данный показатель отражает эффективность мероприятий по лечению, уходу, диспансерному наблюдению и своевременной диагностике заболевания.

2.5 Нормативные акты

В процессе исследования использовались данные статистической отчетной формы № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», утвержденной Постановлением Госкомстата России от 14.02.2020 № 66, эпидемиологическая база данных по выявляемости ВИЧ-инфекции ЛО Центра СПИД [53], форма № 13, регламентируемая приказом Федеральной службы государственной статистики от 30 декабря 2020 г. N 863 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для

организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» [54].

В работе при анализе деятельности лечебно-профилактических учреждений, вовлеченных в оказание помощи больным с ВИЧ-инфекцией и ХГС, а также при разработке новой модели оказания помощи данной категории пациентов учитывалась существующая нормативно-правовая база: ФЗ РФ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)» с изменениями на 8 декабря 2020 г. [56], СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (с изменениями на 21 июля 2016 года) [52], СП 3.1.3112-13 от 22 октября 2013 года N 58 «Профилактика вирусного гепатита С» [51], постановление правительства Ленинградской области от 14 ноября 2013 г. № 405 «Об утверждении государственной программы Ленинградской области «Развитие здравоохранения в Ленинградской области»» [55].

Для обработки вышеперечисленных данных использовался метод ретроспективного эпидемиологического анализа, оценка величин по абсолютным и относительным величинам.

2.6 Методы оценки результатов и статистической обработки данных

Сбор, статистическая обработка полученных результатов исследования и построение диаграмм производились на компьютере с помощью программ MS Excel 2010 и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., США) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Данный пакет программ представляет собой интегрированную среду статистического анализа и обработки данных и дает возможность осуществлять расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие измеренные данные (все пропуски исключаются и не учитываются при формировании выводов).

В нашем исследовании был проведен статистический анализ данных двух типов данных: количественные параметры больного (возраст, иммунологические статус, вирусологические и биохимические показатели и т. д.) и качественные параметры (наличие коморбидной патологии, употребление ПАВ и т. д.). Для всех количественных показателей рассчитывались средние и среднеквадратические отклонения. Для качественных показателей приведены частоты и доли в процентах.

Соответствие распределения выборочных данных гауссовому закону (проверку нормальности) проводили с использованием критерия Д'Агостино – Пирсона.

Поскольку в преобладающем большинстве случаев распределение отличалось от нормального, сравнение выборок проводилось с применением непараметрического U-критерия Манна – Уитни, а в случае сравнения более 2 групп использовали H-критерий Краскела – Уоллиса и апостериорный (post-hoc) тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Для определения статистически значимых различий номинальных показателей между зависимыми выборками (состояния до-после) применялся тест Мак-Немара.

Сравнение частот встречаемости при анализе качественных переменных проводили с использованием точного теста Фишера (бинарные данные) и критерия Хи-квадрат (χ^2).

Для установления корреляционных взаимосвязей между параметрами высчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Методы, которые используются для статистического анализа, не нуждаются в специальном контроле достаточности количества наблюдений. Все оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически полученных данных. Критерием статистической достоверности получаемых выводов стала общепринятая в медицине величина $p < 0,01$. Данные на столбчатых диаграммах представлены в виде медианы и квартилей.

По результатам исследования созданы две базы данных, одна из которых содержала информацию о медико-социальных характеристиках, клинико-лабораторных и инструментальных показателях ВИЧ-инфицированных пациенток репродуктивного возраста с ХГС и женщин, моноинфицированных ВИЧ. Выборка женщин с ВИЧ/ВГС была дополнительно подвергнута рандомизации с учетом проведения компьютерной интервенции, выполнены расчеты с оценкой динамики основных. Вторая база данных включала в себя информацию о социальных и клинических показателях, а также результатах проведенных радиологических исследований головного мозга у женщин с ВИЧ/ВГС и группы сравнения. Установлена связь между патологическими изменениями в головном мозге и наличием сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС у женщин репродуктивного возраста, и на основании полученных данных сформулированы рекомендации по оптимизации тактики ведения и назначения противовирусной терапии.

Глава 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

3.1 Эпидемиологическая и социальная характеристики женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС

Ленинградская область является одним из крупнейших по численности населения регионом СЗФО (1830,8 тыс. человек на 2018 г.). За весь период регистрации ВИЧ-инфекции, медицинскими организациями Ленинградской области было выявлено 20 408 ЛЖВ, в том числе 744 иногородних.

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в Ленинградской области на второй квартал 2020 г. составлял 1066,6 чел. на 100 тыс. населения. На конец 2020 г. под диспансерным наблюдением в лечебных учреждениях области находились 11 682 ЛЖВ. В ГКУЗ ЛО Центр СПИД, расположенном на территории Санкт-Петербурга, на диспансерном учете состояли более 2,5 тыс. пациентов, у 1/2 из которых был диагностирован ХГС.

Доля ВИЧ-инфицированных женщин, проживающих на территории Ленинградской области, на сегодняшний день составляет 42% от общего числа зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции.

Возраст женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, вошедших в исследование, составил $34,9 \pm 4,2$ лет.

Высшее образование имели 45% женщин, 26% – среднее специальное и 1/3 (29%) – среднее. Большая часть пациенток имели постоянную работу и занятость (88%). Безработными были 23 женщины, причем 61% из них указывали на самостоятельное решение отказа от работы, 39% – ссылались на внешние обстоятельства и трудности в поиске работы. Большинство женщин (88%)

проживали в отдельной квартире с удовлетворительными бытовыми условиями, 12% женщин – в коммунальной квартире или общежитии.

У 2/3 пациенток (68%) имелось устойчивое благополучное семейное положение: они состояли в браке и у 28% были дети. Среди замужних женщин о ВИЧ-отрицательном статусе партнера сообщали 89 человек, о ВИЧ-положительном – 45 человек.

Ранее были судимы и отбывали срок заключения в местах лишения свободы 6 человек.

Результаты анкетирования позволили определить наиболее существенные социальные проблемы женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, которые были классифицированы согласно объединенным кодам МКБ-10:

Z56 – работа и безработица (34,2%)

Z63 – близкие люди, включая семейные обстоятельства (26,3%)

Z72-73 – образ жизни и сложности в организации нормального образа жизни (15,7%)

Z59 – жилищного и экономического характера (10,4%)

Z65 – другие психосоциальные обстоятельства (7,9%)

Z81 – психические расстройства и расстройства поведения в анамнезе (5,2%)

Z62 – испытывали проблемы, связанные с воспитанием детей (5,2%)

Z55 – обучение и грамотность (2,6%)

Z75 – медицинское обеспечение и другая медицинская помощь (2,6%).

Сообщения о наличии социальных трудностей зафиксированы у 76 (38%) женщин.

Изучение влияния некоторых социальных характеристик женщин позволило выявить наиболее важные аспекты, влияющие на состояние здоровья и приверженность к диспансерному наблюдению и лечению.

Было установлено, что у женщин, имеющих детей, повышается вероятность формирования высокой степени приверженности к АРТ, такие же взаимосвязи наблюдались и в отношении имеющегося уровня образования. Не было отмечено выраженного влияния факта наличия работы и уровня образования на степень приверженности к АРТ (таблица 5).

Таблица 5 – Сила связи между возможностью прохождения лечения и социальными признаками

Статистики	Дети	Работа	Семейное положение	Образование
Точный тест Фишера	0,0021	0,12	0,7516	0,0126
Тау Гудмана-Крускала (А-зависимый)	5,8%			3,2%
Тау Гудмана-Крускала (В-зависимый)	5,8%			3,2%
Критерий лямбда (А-зависимый)	0,0%			0,0%
Критерий лямбда (В-зависимый)	8,9%			0,0%
Коэффициенты сопряженности:				
Пирсона	23%			18%
Фишера	24%			18%
Крамера	24%			18%
Оценка	Влияет	Не влияет	Не влияет	Влияет

В целом наблюдалось, что женщины с детьми были более мотивированы к началу противовирусного лечения ХГС, чем без детей, хотя достоверность зависимости между начатым лечением и наличием детей была слабовыраженной. Отмечено, что пациенты без высшего образования чаще начинают лечение от ХГС, но это могло быть связано с численным преобладанием данной категории пациенток.

3.2 Результаты клинического обследования женщин

3.2.1 Характеристика течения ВИЧ-инфекции

В основной группе исследования большая часть женщин имела длительный анамнез ВИЧ-инфекции. Период с 2006 по 2010 гг. являлся ведущим по числу случаев выявления ВИЧ и составил более 48,2% от общего количества. В 2011-2015 гг. на диспансерный учет с впервые диагностированной ВИЧ-

инфекцией были поставлены 21,6% женщин, в 2016-2019 гг. – 10,1% женщин (рисунок 2).

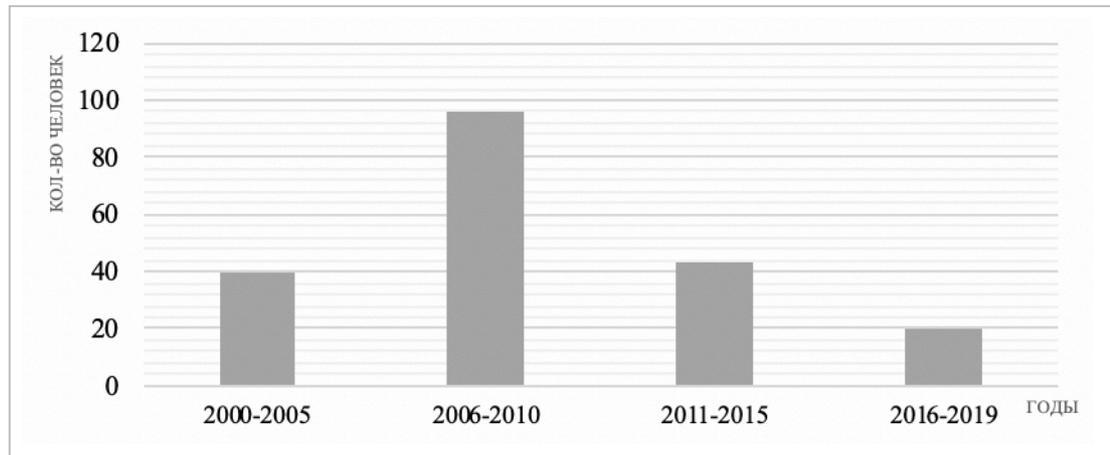


Рисунок 2 – Годы выявления ВИЧ у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

Как показали результаты изучения анамнестических данных и самопризнания женщин, у всех был установлен путь инфицирования ВИЧ, и в большинстве случаев (90%) женщины заражались в результате инъекционного употребления наркотических веществ, в 10% – половым путем. Основная часть женщин в момент гетеросексуального инфицирования находилась в возрастном диапазоне 23-30 лет, при этом наблюдалась тенденция к увеличению количества случаев инфицирования половым путем в более старших возрастных группах (рисунок 3).

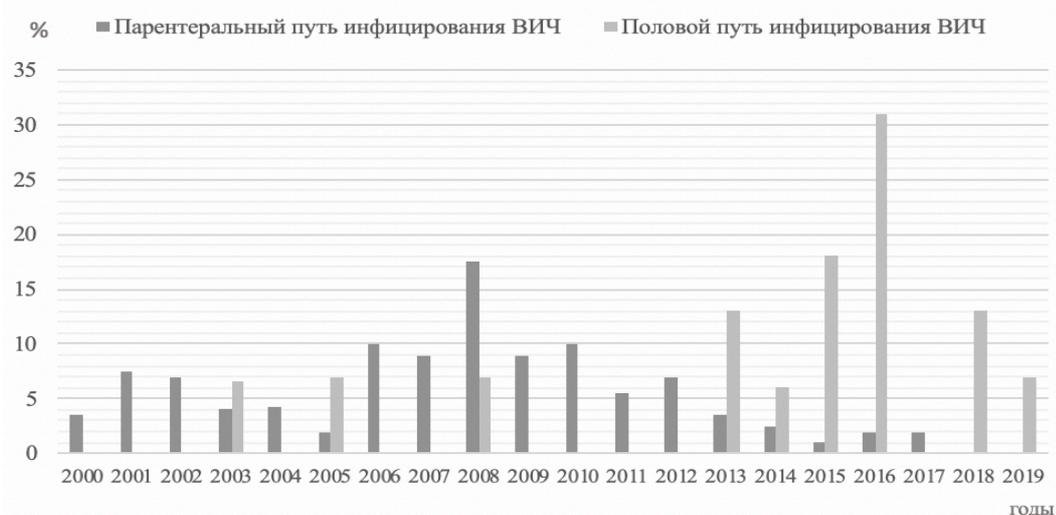


Рисунок 3 – Соотношение пути и года инфицирования пациенток ВИЧ

На момент последнего обращения в ГКУЗ ЛО Центр СПИД в соответствии с отечественной классификацией стадия 2Б была установлена 1 (0,5%) пациентке, субклинические проявления ВИЧ-инфекции (3 стадия) имели 3% женщин, 4А стадию – 93,5% и 4Б стадию – 1,5%. Три женщины (1,5%) ранее перенесли СПИД, что определяло критерии постановки 4В стадии заболевания.

Показатель количества CD4-лимфоцитов составил $476 \pm 118,5$ с медианой 475,5 кл/мкл. У 84% женщин количество CD4-лимфоцитов превышало 351 кл/мкл, у 8% этот показатель находился в пределах 251-350 кл/мкл, у 7% – 151-250 кл/мкл. Выраженную иммуносупрессию имели 1% пациенток, у которых количество CD4-лимфоцитов не превышало 150 кл/мкл (рисунок 4).

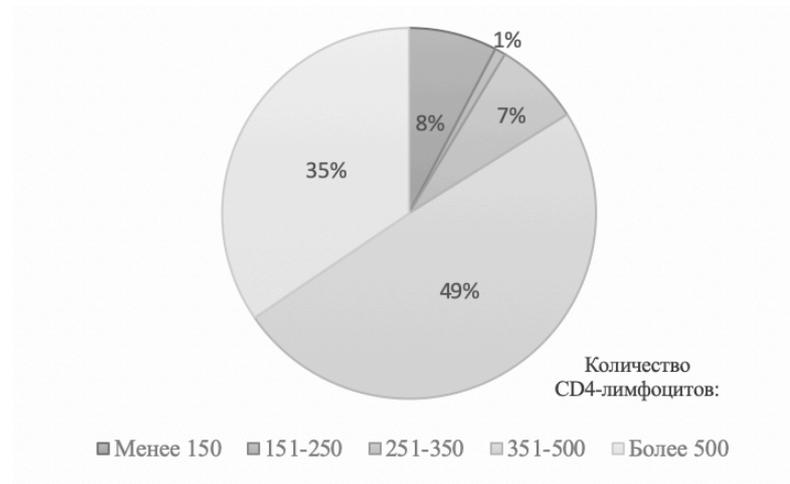


Рисунок 4 – Количество CD4-лимфоцитов у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (n=200)

На момент включения в исследовательский проект 194 (97%) женщины получали АРТ. У 188 (96,9%) женщин на фоне приема АРТ количество РНК ВИЧ в крови было менее 40 коп/мл. На основании анализа медицинских карт, совокупности результатов анкетирования и лабораторных данных можно сделать вывод, что эти женщины имели высокую степень приверженности к лечению, что позволило достигнуть стойкой вирусологической ремиссии. У 3,1% количество РНК ВИЧ не превышало 10 000 коп/мл, 2,6% имели этот показатель в пределах 10 000-100 000 коп/мл и 0,5% – свыше 100 000 коп/мл.

У 4 пациенток превышение показателя РНК ВИЧ свыше неопределяемого было связано с назначением АРТ в предшествующие 3 месяца и постепенным достижением вирусологического ответа. У 2 (1%) женщин отмечалась низкая степень приверженности и мотивации как к лечению, так и к диспансерному наблюдению. В 1 случае это привело к развитию резистентности ВИЧ к АРВП и неэффективности терапии.

В момент постановки на диспансерный учет в ходе наблюдения и лечения у 41% были диагностированы те или иные ВИЧ-ассоциированные состояния. Сводные данные по ВИЧ-ассоциированным состояниям в соответствии с МКБ-10 представлены в таблице 6.

Таблица 6 – ВИЧ-ассоциированные заболевания у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

ВИЧ-ассоциированное состояние	Код МКБ	Количество
Болезнь с проявлениями микобактериальной инфекции	B20.0	6
Болезнь с проявлениями других вирусных инфекций	B20.3	7
Болезнь с проявлениями кандидоза	B20.4	33
Болезнь с проявлениями других микозов	B20.5	1
Болезнь с проявлениями неуточненных инфекционных и паразитарных болезней	B20.9	1
Болезнь с проявлением других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей	B21.3	1
Болезнь с проявлениями других злокачественных новообразований	B21.8	1
Болезнь с проявлениями (персистентной) генерализованной лимфаденопатии	B23.1	8
Болезнь с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках	B23.2	26
Болезнь с проявлением других уточненных состояний	B23.8	118

Из них наиболее часто (40,2%) встречался кандидоз различной локализации, 8,5% женщин перенесли вирусные инфекции, в подавляющем большинстве случаев вызванные вирусами герпетической группы. Микобактериальную

инфекцию ранее перенесли 6 женщин, также были диагностированы единичные случаи болезни с проявлениями неуточненной инфекционной и паразитарной этиологии, других микозов. У 2 пациенток были выявлены СПИД-индикаторные злокачественные новообразования. Проявления персистирующей генерализованной лимфаденопатии имели 9,8% женщин, гематологические и иммунологические нарушения смешанной этиологии – 31,7% женщин, других уточненных состояний, связанных с соматической патологией – 59% пациенток.

Были проанализированы особенности антиретровирусного лечения. Все женщины получали 3-4 – компонентные схемы АРТ, состоящие из комбинации нуклеозидной основы и третьего препарата иного противовирусного действия. В 66% случаев это было лекарственное средство из группы ИП, бустированных ритонавиром. У 33,5% пациенток схема АРТ содержала ННИОТ – чаще эфавиренз или невирапин, в единичных случаях элссульфавирин и только в 1 случае – препарат из группы ИИ – долутегравир.

3.2.2 Сопутствующие синдромы и заболевания у женщин с ВИЧ/ВГС

В результате проведенного комплексного обследования и анализа полученных результатов и данных медицинской документации у 49,5% женщин с ВИЧ/ВГС были диагностированы многочисленные и разнообразные сопутствующие заболевания инфекционной и неинфекционной этиологии, которые были зафиксированы в соответствие с МКБ-10 (таблица 7).

Отмечено большое разнообразие выявленных сопутствующих синдромов и заболеваний, вместе с тем наиболее часто у женщин встречались заболевания органов пищеварения (61,6%), мочеполовой системы (47,5%), системы кровообращения (13,1%), изменения со стороны крови, такие как анемии и тромбоцитопении различной этиологии (9,1%). У одной женщины в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда.

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания у женщин с ВИЧ/ВГС, n=99

Код МКБ-10	Количество	%	
C00 - D48 Новообразования (2,02%)			
В том числе:	D17.0	1	1,01
	D25	1	1,01
D50 - D89 Болезни крови (9,09%)			
В том числе:	D64.8	4	4,04
6	D69.6	5	5,05
E00 - E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания (4,04%)			
В том числе:	E44.1	1	1,01
	E66.0	3	3,03
I00 - I99 Болезни системы кровообращения (13,1%)			
В том числе:	I11.9	11	11,1
	I25.2	1	1,01
	I51.7	1	1,01
J00 - J99 Болезни органов дыхания (4,04%)			
В том числе:	J35.0	1	1,01
	J41.0	1	1,01
	J42.0	1	1,01
	J44.9	1	1,01
K00 - K93 Болезни органов пищеварения (61,6%)			
В том числе:	K29.3	11	11,1
	K31.4	1	1,01
	K80.1	2	2,02
	K80.2	1	1,01
	K81.1	2	2,02
	K86.9	44	44,4
N00 - N99 Болезни мочеполовой системы (47,5%)			
В том числе:	N11.9	33	33,3
	N20.0	10	10,1
	N28.8	4	4,04
N70 - N77 Воспалительные болезни женских тазовых органов (2,02%)			
В том числе:	N70.1	2	2,02
N80 - N98 Невоспалительные болезни женских тазовых органов (3,03%)			
В том числе:	N83.2	1	1,01
	N86	2	2,02

Болезни эндокринной системы, расстройства питания и обменных процессов наблюдались у 4,04%. У 3,03% женщин диагностированы невоспалительные болезни половых органов, к которым отнесены эрозии, эктропион шейки матки и кисты яичников, воспалительные заболевания женских тазовых органов выявлены у 2,02% женщин. Доброкачественные новообразования различной локализации, которые были ранее выявлены, описаны у 2% пациенток.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек является наиболее доступным, простым и применяемым в качестве инструментального диагностического метода для мониторинга различных изменений, особенно при наличии большого количества факторов и причин для развития патологических процессов и заболеваний. Результаты проведенного УЗИ органов брюшной полости и почек женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС представлены в таблице 8.

Таблица 8 – УЗИ органов брюшной полости и почек у женщин с ВИЧ/ВГС (n=189)

Патологическое изменение	Количество пациенток	
	абс.	%
Диффузные изменения печени	180	95,2
Диффузные изменения поджелудочной железы	170	90
Спленомегалия	24	12,7
Желчнокаменная болезнь	13	6,9
Гепатомегалия	12	6,4
Нефроптоз	12	6,4
Деформация желчного пузыря	8	3,2
Мочекаменная болезнь	3	1,6
Жировой гепатоз	3	1,6
Дискинезия желчевыводящих путей	2	1,1
Холецистит	2	1,1
Киста почки	2	1,1
Очаговое образование печени	1	0,5
Лимфаденопатия	1	0,5

Только 5,5% женщин патологических изменений со стороны органов брюшной полости не было выявлено. У большинства женщин имелись диффузные изменения структуры печени и поджелудочной железы (95,2% и 90% соответственно). В 6,4% случаях была выявлена гепатомегалия и у 12,7% пациенток – спленомегалия. Изменения печени, описанные в виде жирового гепатоза, наблюдались у 1,6% женщин, в 6,9% случаях была выявлена желчнокаменная болезнь, в 3,2% случаев – деформация желчного пузыря и косвенные признаки дискинезия желчевыводящих путей.

В единичных случаях выявлены увеличение лимфатических узлов брюшной полости, холецистит, очаговое образование печени. Со стороны мочевыделительной системы у 6,4% женщин был диагностирован нефроптоз, у 1,6% – мочекаменная болезнь и киста почки.

3.2.3 Результаты лабораторных исследований женщин с ВИЧ/ВГС

По результатам комплексного обследования у женщин с ВИЧ/ВГС был выявлен ряд существенных изменений. При лабораторных исследованиях в общем анализе крови у женщин с ВИЧ/ВГС количество тромбоцитов колебалось в пределах $187,6 \pm 44,2 \times 10^9/\text{л}$, у большинства женщин (86,5%) диапазон значений был в пределах нормы от 151 до $300 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 5).

Тем не менее показатели количества тромбоцитов в крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ были отмечены у 12,5% женщин. Остальные показатели периферической крови оставались в течение периода наблюдения в пределах физиологической нормы. При оценке биохимического анализа крови важно было отметить, что большая часть женщин (82%) имела показатели холестерина, превышающие допустимые нормальные значения. Только у 17,5% пациенток уровень общего холестерина был в пределах нормальных значений (2,9-5,2 ммоль/л), а снижение уровня холестерина отмечено в 0,5% случаев.

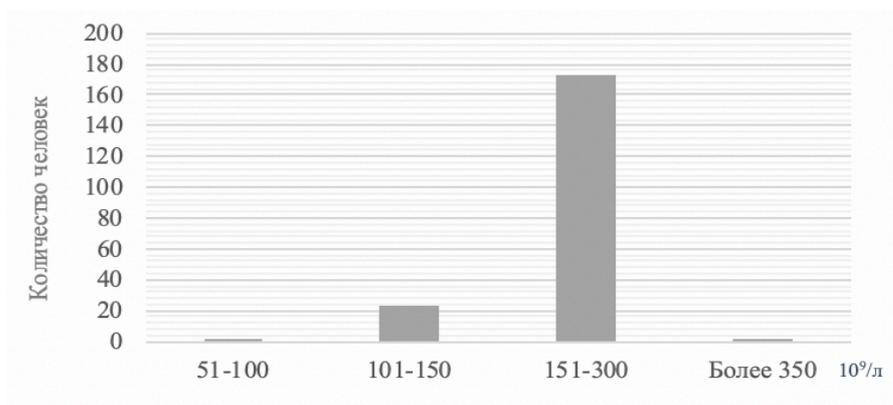


Рисунок 5 – Количество тромбоцитов в крови у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

Средний показатель холестерина составил $5,5 \pm 0,7$ ммоль/л. Вероятнее всего, можно рассматривать несколько причин для развития гиперхолестеринемии у молодых женщин: включение в состав АРТ препаратов из группы ИП, употребление алкоголя или соответствующий характер питания.

Нормальные показатели общего билирубина наблюдались у 89%, 10% женщин имели показатель в границах от 18 до 34 ммоль/л, выше 35 ммоль/л – у 1% женщин, средний показатель общего билирубина составил $13,5 \pm 6$ ммоль/л.

Одним из ключевых показателей повреждения печени, синдрома цитолиза, является оценка уровня печёночных ферментов – АлАт и АсАт. В целом по группе отмечалось превышение уровня данных показателей, при этом медиана АлАт составила 64 Ед/л, АсАт – 49,5 Ед/л (рисунок 6).

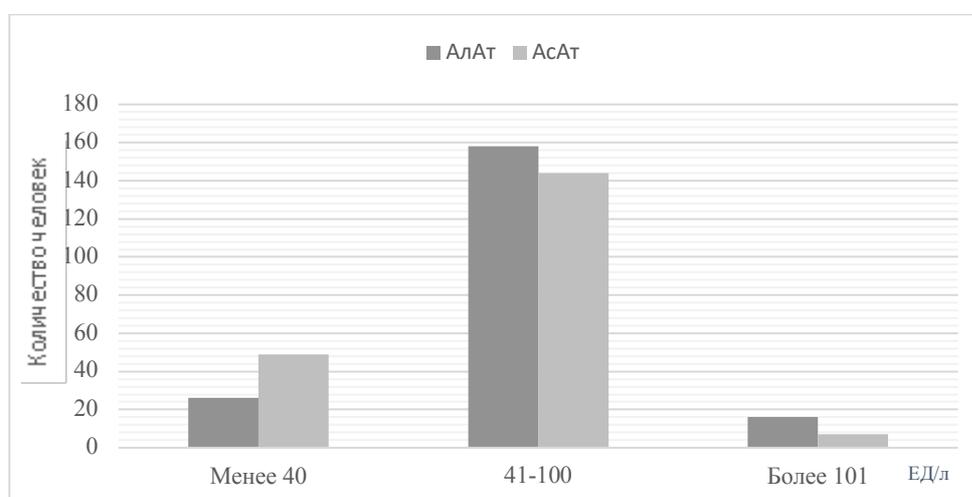


Рисунок 6 – Показатели АлАт и АсАт у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

Только у 13% пациенток отмечались нормальные показатели АлАт, в то время как в 2/3 случаях (79%) имелось его превышение в 2,5 раза, показатели свыше 101 Ед/л были у 8%. Аналогичные изменения наблюдались при исследовании АсАт: в 24,5% случаях уровень трансаминазы был в пределах нормальных значений, у 72% женщин – в диапазоне 41-100 Ед/л, у 3,5% АсАт была более 101 Ед/л.

Такие результаты лабораторных анализов свидетельствуют о возможной корреляции изменений уровня трансаминаз с наличием вирусного гепатита в стадии активной репликации и массивным употреблением алкоголя, что потребовало дальнейшего углубленного исследования и наблюдения в динамике.

Исследование ГГТП в крови – маркера холестатических изменений в печени, показало его превышение относительно нормальных показателей в 82% случаев, при этом значения свыше 101 Ед/л выявлены у 26,5% женщин. Нормальный уровень ГГТП имели 18% пациенток. Медиана данного показателя составила 71 Ед/л. Выявленные изменения данного лабораторного показателя может свидетельствовать о смешанном цитолитическом и холестатическом поражении печени у женщин в группе исследования.

Значение показателя общего белка в крови составило $68,5 \pm 12$ г/л. Его уровень в пределах нормы (64-83 г/л) наблюдался у 64,5% женщин. Снижение показателя отмечалось у 18,5% пациенток, превышение нормальных пределов – в 17% случаев.

В большинстве случаев (у 97% женщин) уровень альбумина был в пределах нормы (35-52 г/л), превышение нормальных значений наблюдалось у 4 (2%) пациенток, снижение (менее 34 г/л) – в двух случаях. Среднее значение альбумина плазмы крови составило $43,5 \pm 4,2$ г/л. Такие изменения уровня общего белка и альбумина в крови показывают на низкую вероятность нарушения белковосинтетической функции и компенсированном состоянии печени у женщин в группе исследования.

3.3 Характеристика течения ХГС

Определяющим путем инфицирования ВГС также был внутривенный (90%), половой путь зафиксирован в 7,5% случаев, у 5 пациенток (2,5%) путь передачи достоверно не был установлен. Также была отмечена тенденция к возрастанию доли гетеросексуальной передачи ВГС у пациентов в зависимости от года инфицирования. Как и при ВИЧ-инфекции, инфицирование половым путем в основном приходилось на 2015-2016 гг., тогда как при парентеральной передаче имело место более «размытое» по годам распределение с невысоким пиком в 2008 г. (рисунок 7).

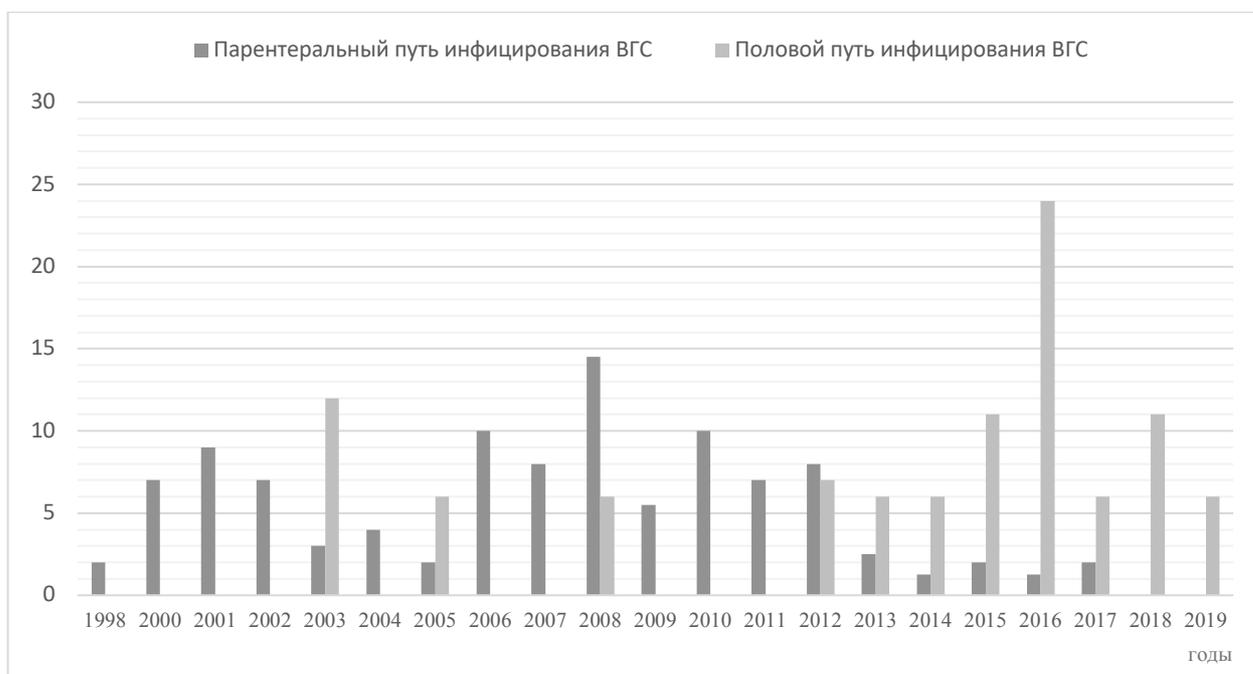


Рисунок 7 – Соотношение путей и года инфицирования пациенток ВГС

Всем женщинам, вошедшим в исследование, была произведена качественная ПЦР-диагностика ВГС в крови, среди которых в 90,5% случаев была обнаружена РНК ВГС в крови, что в дальнейшем дало основание для количественного определения РНК ВГС. Из числа пациенток, имеющих положительный результат ПЦР ВГС в крови, крайне высокую репликативную

активность РНК ВГС (более 4×10^5 МЕ/мл) имели 91,2% женщин. У 7,2% женщин она не превышала 4×10^5 МЕ/мл. Низкую ВН ВГС мы наблюдали у 1,7% пациенток. Отрицательные результаты качественного ПЦР ВГС имели место у 19 женщин (9,5%), что только в 10 случаях было обусловлено ранее проведенной эффективной ПВТ ВГС. В остальных случаях это можно было объяснить временным отсутствием явной репликативной активности вируса в крови, что требует дальнейшего тщательно наблюдения и проведения качественной ПЦР-диагностики ВГС каждые 6 месяцев (рисунок 8)

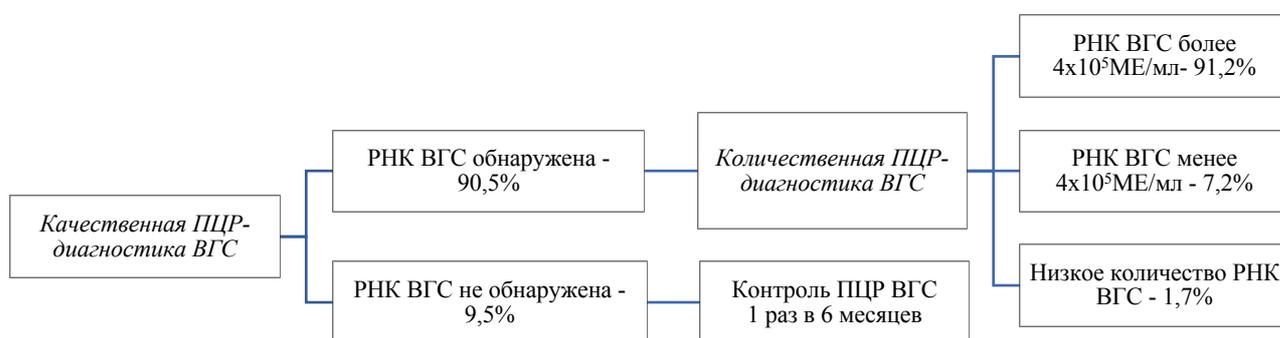


Рисунок 8 – ПЦР-диагностика ВГС у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

Всем женщинам с положительным качественным результатом ПЦР было проведено генотипирование вируса, что в перспективе могло бы позволить определить тактику выбора схемы противовирусного лечения ВГС. В случаях с низкой ВН ВГС на момент скрининга или неопределяемой РНК ВГС в крови данные были получены из медицинских карт.

Распределение ВГС по генотипам у 185 пациенток имело следующие тенденции: более половины случаев (58,4%) приходилось на 1 генотип, 40,5% – на 3 генотип, генотип 2 определялся у 1,1% обследуемых женщин. У 3 женщин в результате крайне низкой репликативной активности вируса генотипирование не дало определенных результатов, что, вероятно, было связано с чувствительностью тест-систем и в дальнейшем потребует повторения исследования при повышении вирусной нагрузки ВГС (рисунок 9).

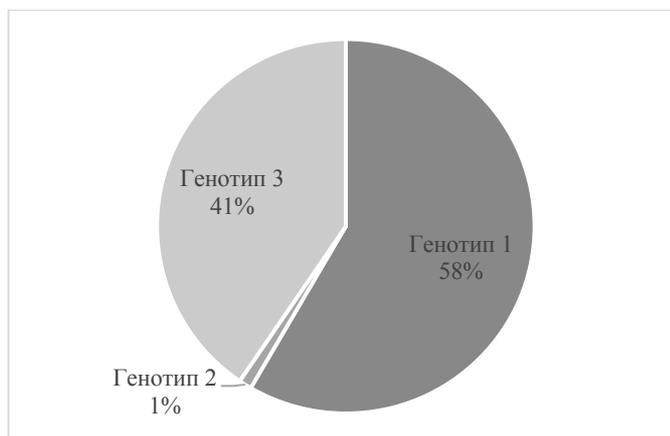


Рисунок 9 – Генотипы ВГС у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (n=185)

Всем женщинам для определения степени фиброзных изменений тканей была выполнена непрямая эластометрия (Фиброскан) печени (таблица 9).

Таблица 9 – Степень фиброза печени у женщин с ВИЧ/ВГС по данным непрямой фиброэластометрии (n=200)

Степень фиброза	Количество	%
F 0 – 1	146	73
F 2	41	20,5
F 3 – 4	13	6,5

В большинстве случаев (73%) были выявлены отсутствие или минимальные проявления соединительнотканной перестройки печени (F0-F1). Умеренный фиброз (F2) наблюдался у 1/5 пациенток, выраженную степень фиброза печени (F3-F4) наблюдали у 13 пациенток (6,5%).

Анализ характера и интенсивности влияния репликативной активности ВГС и уровня РНК ВГС в крови на структуру печени, а также наличие фиброза показал, что степень фиброзных изменений в печени, по всей видимости, увеличивалась не только от наличия вирусного гепатита, но и от других причин. Вместе с тем с увеличением количества РНК ВГС возрастала вероятность более высокой степени фиброза печени, что и показано на рисунке 10.

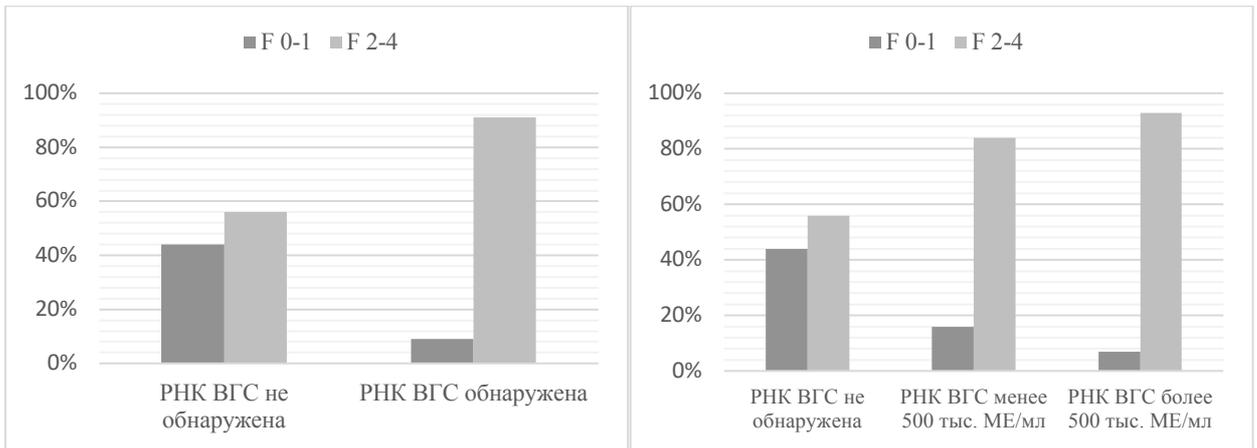


Рисунок 10 – Связь между РНК ВГС и степенью фиброза печени согласно шкале METAVIR у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

На этапе скрининга из 200 исследуемых женщин только 11 (5,5%) ранее получали ПВТ ХГС, в состав которой входили препараты непрямого и ПППД:

- у 6 женщин была применена комбинация пегИФН и РБВ, и во всех случаях был достигнут УВО;
- лечение 3 женщин с 1 генотипом ВГС проводилось с применением так называемой «тройной» схемы: пегИФН, РБВ и Симепревир, что позволило достигнуть УВО в 2 случаях;
- у 2 женщин ПВТ ХГС состояла из двух препаратов прямого противовирусного действия Софосбувира и Даклатасвира, в результате которой в обоих случаях был достигнут УВО.

На завершающем этапе исследования наблюдалась положительная динамика в отношении охвата женщин ПВТ ХГС, и количество пациенток, получивших лечение, достигло 43 человека. Из них 2 женщины начали терапию комбинацией пегИФН и РБВ, в 41 случае ПВТ проводилась с использованием ПППД: Софосбувир и Даклатасвир – 16, Софосбувир и Ледипасвир – 12, Дасабувир/Омбитасвир/Паритапревир/ритонавир («Викейра Пак») – 2 человека. Комбинированным препаратом «Викейра Пак», в том числе было проведено повторное лечение 1 женщины с рецидивом ВГС после применения пегИФН, РБВ и Симепревир.

3.4 Сравнительный анализ основных показателей у женщин с моно- и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

В ходе исследования были проанализированы основные медико-социальные и клинические показатели группы сравнения – ВИЧ-инфицированных женщин и сопоставлены с результатами основной выборки.

Средний возраст пациенток с ВИЧ составил $35,4 \pm 5,3$ лет (медиана 35 лет, для женщин с ВИЧ/ВГС – 36 лет). Среди женщин с ВИЧ-инфекцией достоверна была выше доля пациенток со средним и техническим образованием (50% и 22%, соответственно), но в группе пациенток с ВИЧ/ВГС доля лиц, имеющих высшее профессиональное образование, была выше (48,5% против 28%, критерий χ^2 : $df=18,94, 2, p<0,0001$).

Имели постоянную работу 81% женщин с ВИЧ, что сопоставимо с аналогичными результатами в основной группе. У 38 женщин отсутствовала профессиональная занятость более 6 месяцев, о влиянии внешних обстоятельств на данный факт отметили 25 человек.

В более половине случаев (55,3%) ВИЧ-положительные женщины находились замужем. Среди них достоверно выше была доля лиц без партнёра (44,7% против 33%). При этом о ВИЧ-отрицательном статусе партнера сообщали 19% женщин (против 44,50% среди ВИЧ/ВГС, критерий χ^2 : $df=30,15, 2, p<0,0001$).

Отмечалось различие в доле пациенток, имеющих детей: в группе сравнения показатель составил 56,5% против 28,5% основной ($p<0,0001$).

Среди ВИЧ-положительных пациенток половой путь инфицирования был зарегистрирован в 97% случаях, в 3% – парентеральный, тогда как в группе ВИЧ/ВГС это соотношение было 10% и 90% соответственно ($p<0,0001$).

Длительность заболевания ВИЧ-инфекцией в группе сравнения составила $7,04 \pm 3,98$ лет. Большая часть пациенток (57%) находились в стадии 4А, 5% имели проявления, соответствующие 4Б стадии, СПИД-ассоциированные состояния были выявлены у 19 женщин (9,5%). Субклиническое (стадия 3) течение ВИЧ-инфекции отмечено у 28% (рисунок 11).

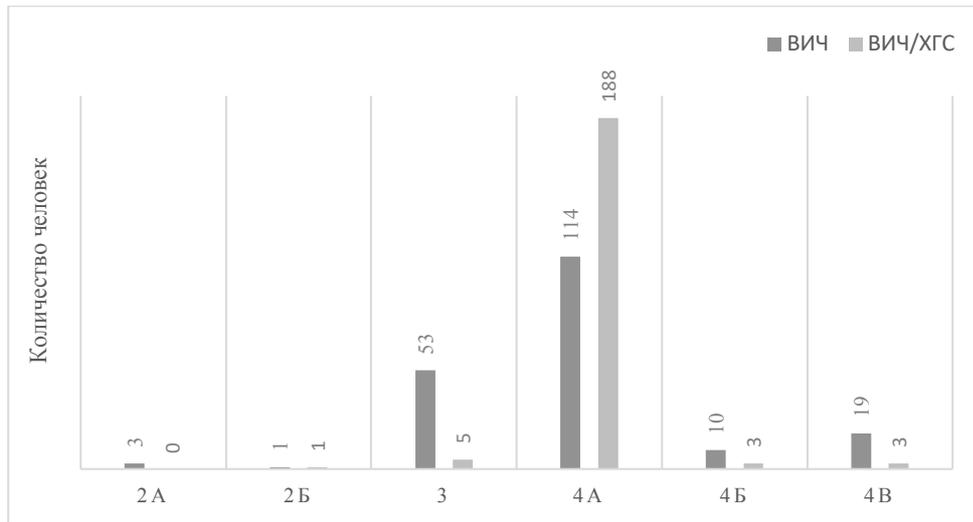


Рисунок 11 – Распределение женщин с ВИЧ и ВИЧ/ВГС по стадиям ВИЧ-инфекции (классификация РФ, 2006), n=400

На момент первичного обращения в ГКУЗ ЛО Центр СПИД у 144 женщин были диагностированы оппортунистические заболевания.

Абсолютный показатель CD4-лимфоцитов у пациенток с ВИЧ составил $587,7 \pm 314,1$ кл/мкл, что достоверно выше, чем у женщин с ВИЧ/ВГС ($U=16034,0$, $p=0,0006$), средний показатель процентного содержания был равен $26,32 \pm 9,007\%$ (рисунок 12).

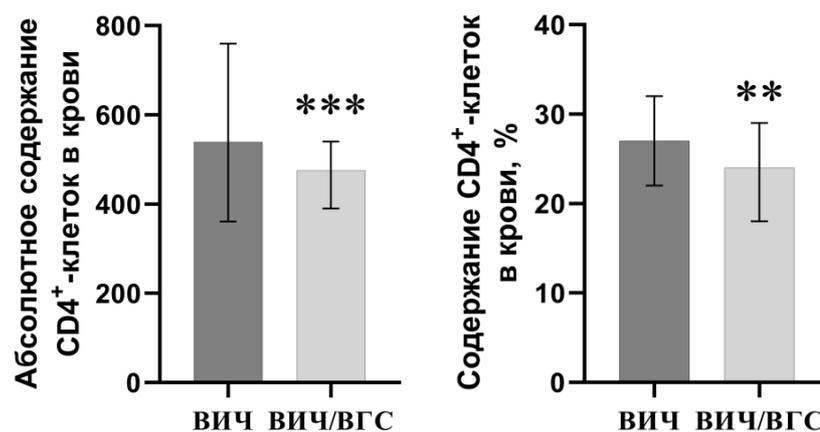


Рисунок 12 – Содержание CD4-лимфоцитов в крови у женщин с ВИЧ и ВИЧ/ВГС, n=400

Получали АРТ 166 женщин с ВИЧ-инфекцией. В лечении основного заболевания у данной категории пациентов преимущественно использовались схемы, содержащие ННИОТ (44,5%) и ИП/р (35%), в 5 случаях применялись ИИ, 2 женщины получали лечения битерапией (сочетанием ламивудина и ИИ или ИП/р). 90,4% имели высокую степень приверженности к АРТ, 141 пациентка имела количество РНК ВИЧ менее 40 коп/мл. Низкая степень отмечалась у 7 женщин, в анамнезе у 8 были эпизоды прерывания АРТ.

При проведении сравнительного анализа основных биохимических показателей крови наблюдались их достоверные различия. Так, в группе сравнения средние величины АлАт составляли $23,3 \pm 9$ Ед/л, АсАт – $22,7 \pm 8,5$ Ед/л, общего билирубина – $9,085 \pm 5,020$ мкмоль/л, холестерина – $5,2 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,0001$) (рисунок 13). Количество тромбоцитов в крови составило $196,7 \pm 61,59 \times 10^9$ /л (медиана 193×10^9 /л) (рисунок 13).

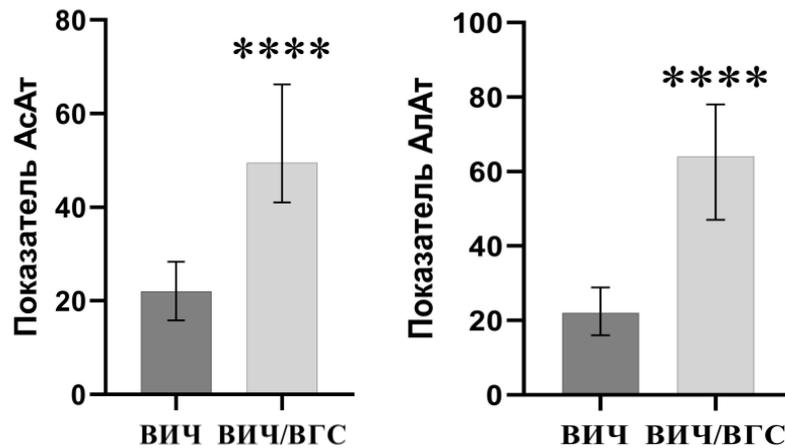


Рисунок 13 – Показатели АлАт и АсАт у женщин с ВИЧ и ВИЧ/ВГС, n=400

По результатам УЗИ брюшной полости и почек пациентки с ВИЧ чаще имели отсутствие патологических изменений со стороны органов и систем (72%, $p < 0,0001$).

Обобщенные результаты наблюдений психического статуса пациенток представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение психических статусов пациенток с ВИЧ-инфекцией и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, n=400

Показатель		ВИЧ	ВИЧ/ВГС	ВИЧ,%	ВИЧ/ВГС,%	p	Достоверность
Повышенная утомляемость	Нет	72	22	36	11	p<0,0001	****
	Есть	128	178	64	89		
Тревога	Нет	112	85	56	42,5	0,0092	**
	Есть	88	115	44	57,5		
Депрессия	Нет	196	191	98	95,5	0,2589	ns
	Есть	4	9	2	4,5		
Расстройство сна	Нет	196	191	98	95,5	0,2589	ns
	Есть	4	9	2	4,5		
Снижение памяти	Нет	139	76	69,5	38	p<0,0001	****
	Есть	61	124	30,5	62		
Снижение интеллекта	Нет	171	143	85,5	71,5	0,0009	***
	Есть	29	57	14,5	28,5		
Рассеянность	Нет	155	135	77,5	67,5	0,0331	*
	Есть	45	65	22,5	32,5		
Навязчивые мысли/страхи	Нет	196	191	98	94	0,071	ns
	Есть	4	9	2	6		

Анамнез употребления внутривенных ПАВ имели 9 женщин с ВИЧ-инфекцией, медиана стажа употребления составила 5 лет (от 1 до 15 лет).

На момент исследования все женщины находились в ремиссии по ПАВ. При осмотре и консультации психологом и психиатром-наркологом 64% пациенток предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, 44% беспокоила тревога, 2% сообщали о расстройстве сна. На снижение памяти жаловались 30,5% женщин, интеллекта 14,5%, рассеянность – 22,5%. У 4 женщин была установлена депрессия, о наличии навязчивых мыслей и/или страхов сообщали 4 пациентки.

Таким образом, сравнительный анализ медико-социальных, клинических и психологических и наркологических характеристик женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС и ВИЧ-моноинфекцией позволил выявить ряд

особенностей. Обращает на себя внимание достаточная социальная адаптированность данных категорий пациентов: наличие в большинстве случаев специального технического или высшего образования, постоянной рабочей занятости. Наблюдалось, что среди женщин с ВИЧ достоверно была выше доля лиц с отсутствием постоянного партнера, однако почти в 2 раза чаще встречались пациентки, имеющие детей.

Отмечено, что в женщины, инфицированные только ВИЧ, имеют достоверно более высокие показатели иммунного статуса и как следствие более благополучное течение основного заболевания, где в более четверти случаев было диагностировано субклиническое течение инфекции. Как и у женщин с ВИЧ/ВГС, у них также наблюдались нарушения приверженности к АРТ, что может быть обусловлено широким спектром причин.

Ввиду отсутствия фактора, провоцирующего воспалительный процесс в тканях печени, как ВГС, женщины с ВИЧ имели исследуемые биохимические показатели в пределах нормальных референсных значений, результаты УЗИ брюшной полости и почек демонстрировали относительно низкую встречаемость патологических изменений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (28%).

Наиболее часто встречаемый парентеральный путь передачи инфекций (90%) среди женщин с ВИЧ/ВГС дает возможность предполагать о большей подверженности к употреблению ПАВ.

Глава 4

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ В ЦНС У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС

4.1 Психологический статус и наркологический анамнез женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Изучение анамнестических данных 200 женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС показало, что большинство пациенток ранее употребляли различные ПАВ: опиоиды – 176 (88%), стимуляторы – 34 (17%), каннабиноиды – 13 (6,5%), кокаин – 3 (1,5%). Лишь 16 (8%) человек ранее не употребляли других ПАВ, кроме алкоголя. Средний стаж употребления ПАВ составил $6,2 \pm 4,2$ года (от 1 до 21 года).

К моменту обследования 178 (97%) женщин отрицали употребление других ПАВ, кроме алкоголя, 5 (2,5%) женщин сообщали о продолжающемся употреблении метадона, а 1 пациентка регулярно курила марихуану. Средняя длительность ремиссии к ПАВ составила $4,5 \pm 3,4$ лет (от 0,5 до 22 лет). Причины воздержания у 173 (96,6%) были осознанными, по личному желанию, у 5 (2,8%) были инициированы внешними обстоятельствами (такими, как пребывание в местах лишения свободы), а после освобождения ремиссия была осознанной, сознательной.

Черепно-мозговые травмы в анамнезе отмечались у 10 (5%) пациенток. При оценке психопатологического состояния женщин с ВИЧ/ВГС 178 (89%) из них высказывали жалобы астенического характера, тревожные переживания определялись у 115 (57,5%) пациенток. При этом у 9 (4,5%) переживания были представлены навязчивыми мыслями. Расстройства сна фиксировали также 9 женщин.

У 4,5% пациенток клинически подтверждалась депрессивная симптоматика. Суицидные попытки демонстративно-шантажного характера в анамнезе

совершали 5 (2,5%), что, вероятно, было обусловлено ведущими возбудимыми чертами в структуре личности пациенток. Три пациентки (1,5%) ранее были госпитализированы в психиатрический стационар, 157 (78,5%) проходили лечение в наркологическом стационаре, одна женщина (0,5%) ранее проходила реабилитацию в наркологическом реабилитационном центре.

На момент проведения исследования употребление алкоголя женщинами явилось основной формой употребления ПАВ, что стало причиной более углубленного изучения этой проблемы. Регулярное употребление алкоголя с формированием синдрома зависимости 1-2 стадии было диагностировано у 170 (85%) пациенток, в 141 (82,9%) случае стаж потребления алкоголя был менее 3 лет, у 29 (17,1%) пациенток – от 3 до 6 лет (рисунок 14).

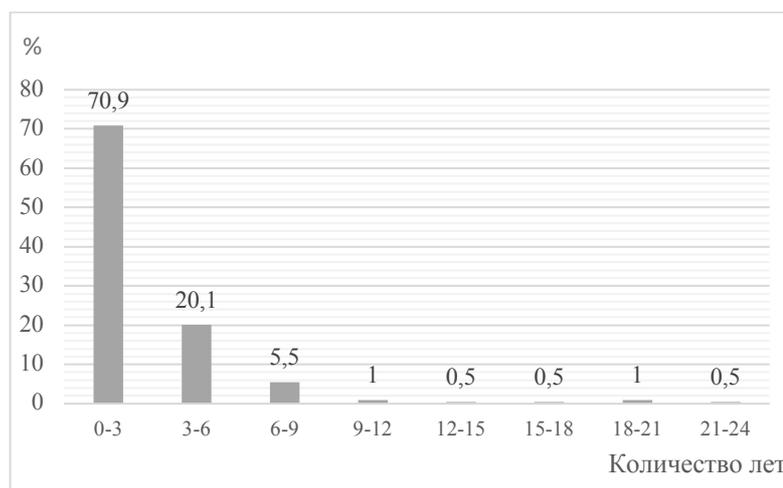


Рисунок 14 – Распределение пациенток по стажу зависимости от алкоголя (стаж зависимости от алкоголя в годах)

Отмечено, что 147 (73,5%) женщин употребляли алкоголь более 2 раз в неделю, 20 (10%) – «по праздникам», а 16 (8,0%) женщин ежедневно.

Объем употребляемого алкоголя рассчитывался в порциях. Порция составляла 1 рюмку крепких напитков (25-30 мл), или 1 бокал вина (100-120 мл), или кружку пива (220-260 мл). Большинство женщин (49%) употребляли до 200 порций алкоголя в течение 1 месяца, 81 (40,5%) женщин употребляли 200-400 порций алкоголя в месяц. Максимальный объем выпитого алкоголя по всей

выборке составил 1 110 порций в месяц. У 137 (69%) ранее отмечались запои, длительность которых составляла $10,7 \pm 21,1$ дней (от 2 дней до 4 месяцев). В 64% случаев запои длились 3-4 дня. Среднесуточная толерантность в среднем составляла $5,4 \pm 3,1$ порций алкоголя (от 1 до 20 порций). Низкоалкогольные напитки (алкогольные коктейли, пиво, вино) предпочитали 70 (35%) женщин, крепкие спиртные напитки (джин, коньяк, водка, виски) предпочитали 15 (7,5%), не имели четких предпочтений между преимущественным потреблением крепких или слабых алкогольных напитков («в зависимости от настроения») 115 (57,5%) пациенток.

На момент визита к врачу совокупность различных клинических признаков употребления алкоголя определялась у 152 (76%) женщин. Запах изо рта, который свидетельствовал о недавнем употреблении алкоголя, был зафиксирован в 145 (72,5%) случаев (таблица 11).

Таблица 11 – Клинические признаки употребления алкоголя у женщин с ВИЧ/ВГС (n=152)

Признаки употребления алкоголя	Количество женщин	
	абс.	%
Запах изо рта	145	72,5
Гиперемия кожных покровов	19	9,5
Потливость	5	2,5
Эмоциональная неустойчивость	3	1,5
Тремор конечностей	0	0
Тремор тела	0	0
Нет признаков употребления алкоголя	48	24

К признакам употребления также были отнесены гиперемия кожи, которая наблюдалась у 19 (9,5%) женщин, потливость и эмоциональная лабильность – у 8 (4%).

Пары этанола в выдыхаемом воздухе были выявлены у 153 женщин, вошедших в исследование (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты анализа паров этанола в выдыхаемом воздухе у женщин с ВИЧ/ВГС (n=200)

Результат измерений, мг/мл	Количество	%
отрицательный	47	23,5
до 0,30	4	2
свыше 0,3 до 0,95	123	61,5
свыше 0,95	26	13

Проведенное исследование у 200 женщин на обнаружение прямого маркера недавнего употребления алкоголя – этилглюкуронида – позволило его выявить у 152 (76%), что являлось признаком употребления спиртных напитков в течение предшествующих 5 суток.

У женщин с необнаруженным этилглюкуронидом в моче (n=39) было проведено исследование УДТ, который является маркером хронического употребления алкоголя и обнаруживается в крови до четырех недель. Результаты показали положительный результат в 15,4% случаев, при этом концентрация УДТ в крови менее 1,6% выявлялась у 33 женщин, более 1,6% – у 6 женщин.

Полученные данные показали, что женщины с ВИЧ/ВГС предрасположены к развитию психопатологических состояний. Среди данной категории пациентов наблюдалась высокая частота развития астении, тревожных состояний и нарушения сна. Несмотря на длительную ремиссию от употребления парентеральных наркотических веществ, данная гендерная группа находится в группе риска по употреблению алкоголя, что может оказывать влияние на психоэмоциональную сферу, функцию высшей нервной деятельности, способствовать развитию и прогрессированию сопутствующих заболеваний.

4.1.1 Влияние внешних и внутренних факторов на психический статус женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

В рамках исследования было проанализировано влияние комплекса медико-социальных и клинических факторов, способных оказывать воздействие на психологическое и психическое состояние пациенток. В их число вошли: возраст пациентов, семейное положение, наличие работы, длительность заболевания ВИЧ-инфекцией и ВГС, обнаружение РНК ВГС в крови, особенности применяемых схем АРТ и употребление ПАВ в анамнезе.

Пациенты младшего возраста (22-35 лет) не отличались от пациентов более старшего возраста (36-45 лет) по частоте выявления тревоги, депрессии, расстройства сна, снижения памяти, интеллекта, рассеянности и навязчивых мыслей/страхов.

Обнаружено, что семейное положение не оказывало влияния на частоту выявления данных симптомов.

Среди безработных пациентов достоверно была выше доля лиц с навязчивыми страхами в сравнении с работающими пациентами ($p=0,006$).

Выявлено, что при более длительном периоде болезни ВИЧ и ВГС (с 1998-2010 гг.) в сравнении с более ранним выявлением данных инфекций (в 2011-2019 гг.) выше была частота снижения памяти ($p=0,0083$ для ВИЧ, $p=0,0029$ для ВГС) и интеллекта ($p=0,0002$) (рисунок 15).

Среди пациентов, у которых обнаружена РНК ВГС, в сравнении с пациентами, у которых РНК ВГС не обнаружена, достоверно выше частота выявления расстройства сна ($p<0,0001$) и снижения памяти ($p=0,0058$).

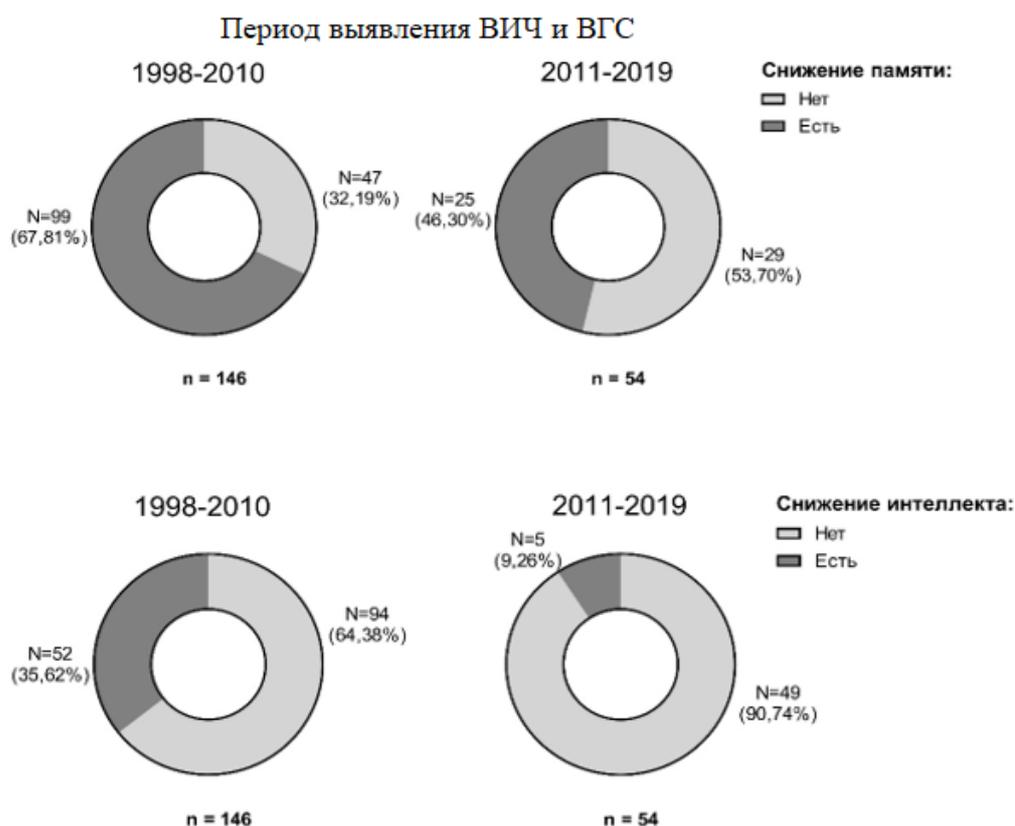


Рисунок 15 – Зависимость частоты возникновения нарушений памяти и снижения интеллекта от длительности течения у женщин ВИЧ/ВГС, n=200

Выбор схемы АРТ не влиял на частоту выявления психических расстройств.

Среди пациентов, употребляющих ПАВ, по сравнению с лицами, не употребляющими ПАВ, достоверно была выше доля людей с депрессией ($df=129,7,2$, $p<0,0001$), снижением интеллекта ($df=28,45,2$, $p<0,0001$), рассеянностью ($df=15,16, 2$, $p=0,0005$) и навязчивыми страхами ($df=120,9,2$, $p<0,0001$), при этом доля пациентов с расстройствами сна в этой группе оказалась ниже ($df=34,39,2$, $p<0,0001$) (рисунок 16).

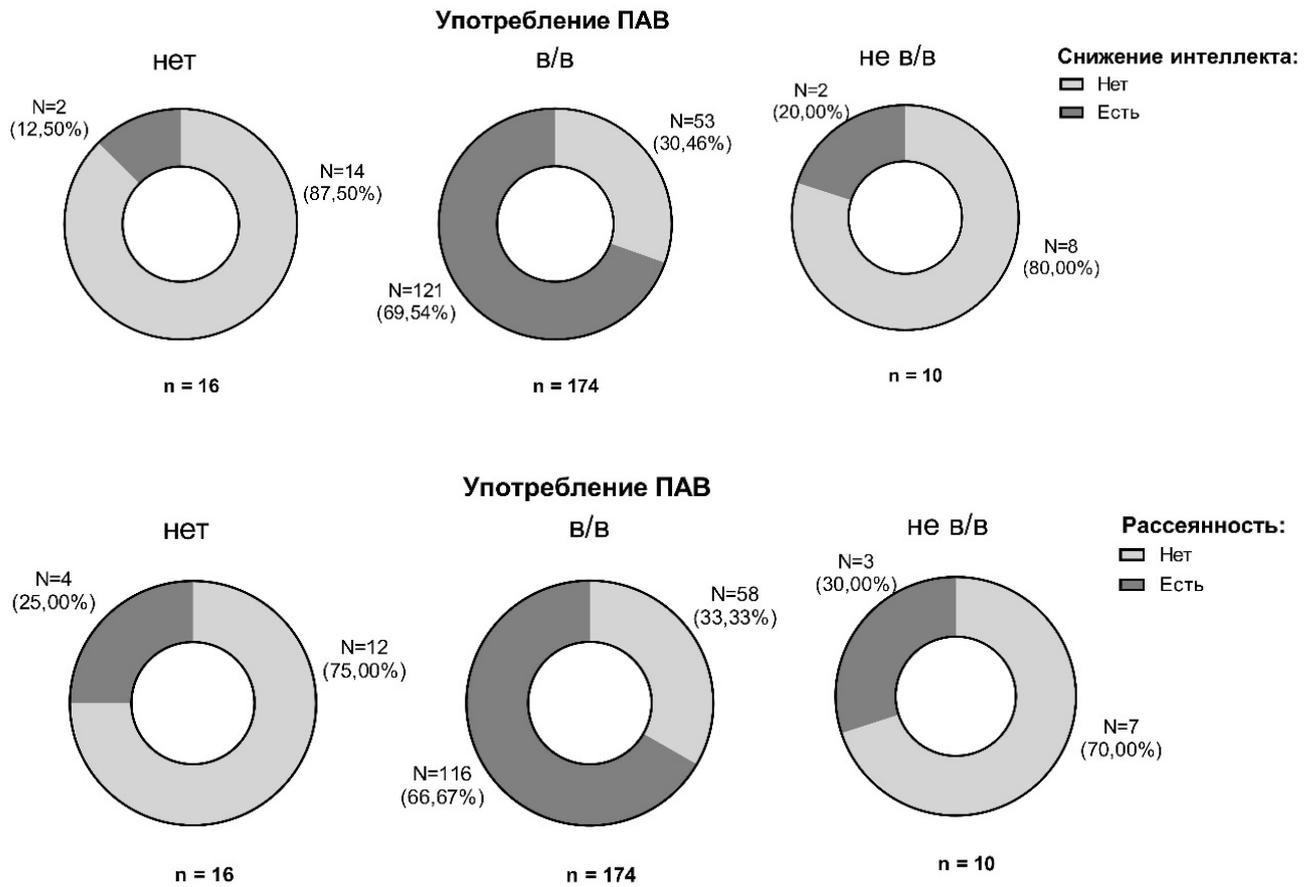


Рисунок 16 – Зависимость частоты возникновения нарушений памяти и снижения интеллекта от употребления различных ПАВ в анамнезе у женщин с сочетанной инфекцией

По результатам проведенного анализа установлено, что употребление ПАВ оказывает существенное влияние на психологический статус пациенток с ВИЧ/ВГС, провоцируя депрессивные расстройства и тревожность. Наряду с этим длительность заболевания и репликативная активность вируса гепатита С коррелируют с частотой нарушения функций высшей нервной деятельности, что может быть связано с прямым вирус-обусловленным воздействием на ЦНС.

4.2 Разновидности и частота встречаемости структурных и метаболических изменений в ЦНС у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

В рамках научной работы были произведены радиологические исследования головного мозга 72 женщинам. Основная группа была представлена 36 пациентками с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, группу сравнения составило равное количество женщин с ВИЧ-инфекцией. В перечень лучевых методов исследования входили: ПЭТ/КТ с ФДГ, МРТ головного мозга.

Критериями для проведения радиологической диагностики стали: женский пол; наличие подтвержденной сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС или моноинфекции ВИЧ (для группы сравнения); возраст от 18 до 45 лет; стадии ВИЧ-инфекции 1, 2А, 2Б, 3 и 4А (Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции, 2006), показатель иммунного статуса свыше 350 кл/мкл; отсутствие приема АРТ или ее применение не более 12 месяцев; отсутствие проведения ПВТ ХГС (для основной группы); отсутствие факта употребления внутривенных ПАВ в течение 6 месяцев до проведения исследований; отсутствие настоящей беременности.

В ходе исследования были изучены характеристики пациенток с ВИЧ/ВГС (n=36). Средний возраст женщин составил $34,3 \pm 5,8$ лет с медианой 35,50 (квартили: 30,25; 38,00). Среди пациенток с ВИЧ/ВГС 11 (30,56%) имели среднее образование, 14 (38,9%) – техническое, 11 (30,56%) – высшее.

Парентеральный путь инфицирования ВИЧ и ВГС был установлен в 20 случаях (55,56%), половой у 16 (44,44%) женщин. Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции составила $6,4 \pm 5,4$ лет, медиана 5,00 (квартили: 2,00; 9,75) лет, ХГС – $6,6 \pm 5,8$, медиана – 5,50 (квартили: 2,00; 9,75) лет.

Были проанализированы назначение и эффективность АРТ у данной категории пациентов. Специфическое лечение ВИЧ-инфекции на момент проведения исследований получали 27 человек, длительность терапии не превышала 12 месяцев. Средняя длительность АРТ составила $5,07 \pm 4,372$ месяцев.

Медианная длительность АРТ – 5,50 (квартили: 0,00; 8,00) месяцев. Типы схем АРТ и количество получавших лечения представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Распределение типов АРТ, n=76

Схема АРТ	N		%	
	ВИЧ+/ВГС-	ВИЧ+/ВГС+	ВИЧ+/ВГС-	ВИЧ+/ВГС+
Не получает	13	9	36,1	25,0
Содержащая ИП/ритонавир	9	10	25,0	27,8
Содержащая ННИОТ	13	16	36,1	44,4
Содержащая ИИ	1	1	2,8	2,8

Среднее количество CD4-лимфоцитов в крови пациенток с ВИЧ/ВГС составило $579,2 \pm 300,3$ кл/мкл, медианное показателя – 489,0 (квартили: 411,5; 626,0) кл/мкл. Процентное содержание CD4-лимфоцитов составило $27,61 \pm 8,136\%$ с медианой 26,00 (квартили: 22,00; 29,75) %.

РНК ВИЧ была обнаружена (более 40 коп/мл) у 17 (47,22%) женщин, что было связано с отсутствием приема АРТ или становлением вирусологической ремиссии на фоне лечения.

При клиническом обследовании у 1 женщины (2,78%) диагностирована стадия 2Б ВИЧ-инфекции, у 12 женщин (33,33%) – стадия 3, у 23 женщин (63,89%) – стадия 4А, согласно общепринятой классификации в РФ.

РНК ВГС была обнаружена у 25 женщин (69,4%), не обнаружена – у 11 человек. Распределение по генотипам ВГС выглядело следующим образом: 1а – 3 (12,5%), 1b – 6 (25,0%), 2 – 1 (4,2%), 3а – 14 (58,3%).

Минимальные проявления фиброзных изменений печени (F0-1) по результатам непрямой эластометрии печени наблюдалось у 26 (77,8%) женщин с ВИЧ/ВГС, умеренное соединительнотканное перерождение печени отмечено у 4 (11,1%) пациенток, степень фиброза F3-4 установлена 6 (12,8%) пациенткам.

МРТ головного мозга выполнялось с изучением изображений T2 ВИ и FLAIR ИП в аксиальной плоскости, а также T1 ВИ в аксиальной плоскости после внутривенного введения контрастного вещества (Гадодиамид, 20 мл).

Согласно алгоритму описания лучевых изображений оценивались расположение срединных структур, измерение со стороны желудочков, наличие/отсутствие расширения субарахноидальных ликворных пространств, обнаружение морфологических изменений, визуализация отдельных структур, дифференцировка серого и белого вещества, а также изменения МР-сигнала.

На сериях снимков МРТ головного мозга у женщин с ВИЧ/ВГС (n=36) 42,2% случаев выявлялись неспецифические очаги сосудистого генеза, признаки дисциркуляторной энцефалопатии обнаружены у 3 женщин (8,3%). Проявления ВИЧ-ассоциированная энцефалопатии (ВИЧ-ЭП) в виде диффузных симметричных слабоинтенсивных изменений белого вещества описаны у 10 пациенток (27,8%). В 8,3% случаях соответственно наблюдались расширение ликворных пространств. Кисты различной локализации описаны у трех пациенток. Менингеальное усиление выявлено у двух (5,6%) женщин. Ни в одном случае не было обнаружено изменений, свойственных острому или хроническому нарушению кровообращения в сосудах головного мозга. Наличие тех или иных патологических отклонений по результатам МРТ головного мозга представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Морфологические изменения головного мозга по результатам МРТ у женщин с ВИЧ/ВГС, n=36

Морфологическое изменение	Количество пациенток	Процент пациенток
Расширение наружных ликворных пространств	3	8,33
Патологическое накопление КВ	0	0,00
Менингеального усиление	2	5,56
Нейродегенеративные изменения	1	2,78
Признаки ВИЧ-ЭП с поражением белого вещества	10	27,78

Продолжение таблицы 14

Морфологическое изменение		Количество пациенток	Процент пациенток
Признаки ОНМК/ХНМК		0	0,00
Неспецифические сосудистые очаги		17	47,22
Дисциркуляторная ЭП		3	8,33
Расширение височного рога		1	2,78
Кисты:	1	1	2,78
1 – конвексительная лобной доли	2	1	2,78
2 – лентикулярного ядра	3	1	2,78
3 – ретроцеребеллярная киста			
Расширение периваскулярного пространства		2	5,56
Примечание – ВИЧ-ЭП – ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия; КВ–контрастное вещество; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения.			

Таким образом, проведенное МРТ-исследование головного мозга показало, что у женщин с ВИЧ/ВГС чаще выявляются неспецифические изменения сосудистого русла, в двух случаях с признаками расширения периваскулярных пространств. Данные изменения могут быть предвестниками нарушения церебрального кровообращения, их ранняя диагностика крайне важна для предотвращения дистрофических процессов в мозговой ткани в будущем. Признаки ВИЧ-ЭП с вовлечением белого вещества обнаружены у четверти исследуемых, что может быть обусловлено как прямым воздействием ВИЧ на ЦНС, так и нарушением иммунной защиты организма, влиянием употребления ПАВ.

Результаты ПЭТ/КТ исследований головного мозга у женщин с сочетанной инфекцией представлены на рисунке 17.

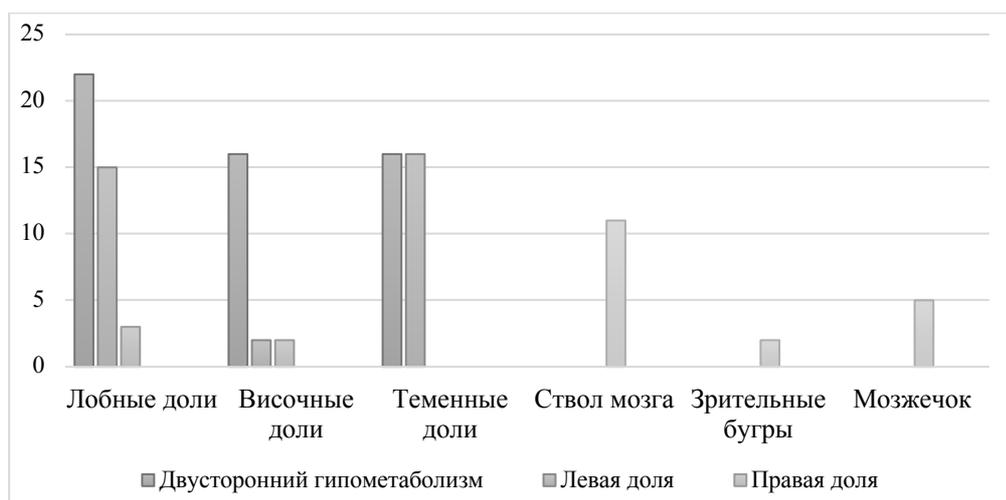


Рисунок 17 – Гипометаболизм глюкозы в головном мозге по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ у женщин с ВИЧ/ВГС, n=36

Проведенные исследования ПЭТ/КТ с ФДГ у женщин с ВИЧ/ВГС позволили выявить наиболее частые отклонения в следующих локализациях: лобные доли, где метаболизм глюкозы чаще имел левостороннюю локализацию; височные доли – чаще в проекциях левой доли и полюсных отделах. Нарушение метаболизма глюкозы также затрагивало теменные доли, где в 14 случаях процесс имел двусторонний характер или чаще задействовал левую сторону. У 11 пациенток гипометаболизм глюкозы разной степени наблюдался в стволе головного мозга, у 5 женщин – в мозжечке и в единичных случаях - в зрительных буграх (5,6%).

4.2.1 Результаты клинического и нейровизуализационного обследований пациентов в группе сравнения

Средний возраст пациенток с ВИЧ-инфекцией составил ($37,75 \pm 4,656$) лет с медианой 38,00 (квартили: 36,00; 41,00). Данный показатель был достоверно выше в сравнении с группой с ВИЧ/ВГС (критерий Манна–Уитни: $U=410,5$, в $p=0,0068$, рисунок 18).

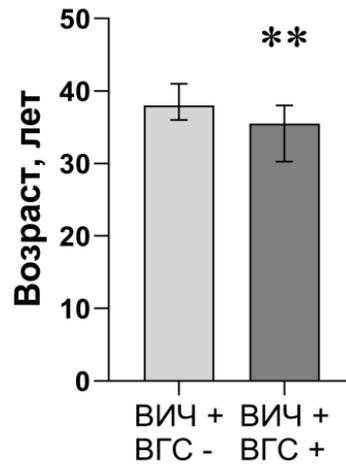


Рисунок 18 – Возраст женщин, вошедших в исследование, n=72

Среди женщин, инфицированных только ВИЧ, три (8,33%) имели среднее образование, 18 (50,00%) – техническое, 15 (41,67%) – высшее. Статистически значимых различий по данному параметру между группами не выявлено (критерий χ^2 : df=5,687, p=0,0582, рисунок 19).

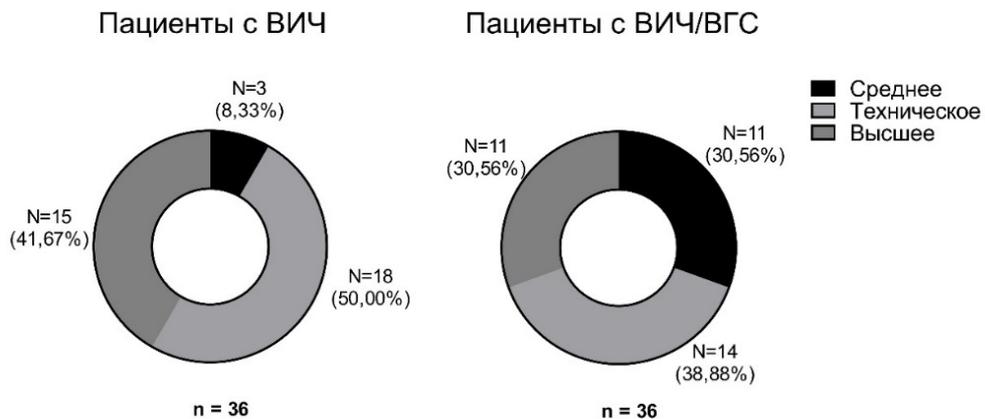


Рисунок 19 – Распределение пациентов с ВИЧ и ВИЧ/ВГС по уровню образования

Среди пациенток с ВИЧ-инфекцией только 9 (25%) женщин были инфицированы парентеральным путем вследствие пагубного употребления ПИН, в остальных случаях зарегистрирован половой путь передачи. Значимость различий между группами по данному показателю находится на уровне p=0,0156 (точный критерий Фишера) (рисунок 20).

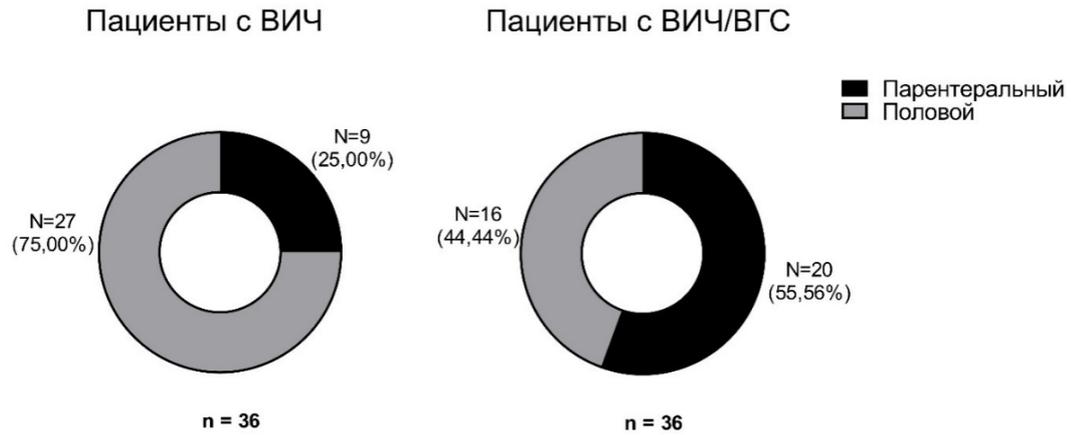


Рисунок 20 – Распределение путей инфицирования ВИЧ у основной группы и группы сравнения, n=72

Средний срок жизни с ВИЧ пациентов группы сравнения на момент проведения исследования составлял $5,4 \pm 4,8$ лет. По данному показателю группы статистически не различались (критерий Манна–Уитни: $U=576,5$, $p=0,4233$).

Среднее процентное содержание CD4-лимфоцитов в крови пациентов с ВИЧ составило $25,5 \pm 8,9\%$. Медианное процентное содержание составило 25,00 (квартили: 20,25; 30,50)%. По данному показателю группы не различались (критерий Манна–Уитни: $U=544,0$, $p=0,2435$). РНК ВИЧ обнаружена у 15 женщин (41,7%) группы сравнения.

Группы пациентов с ВИЧ и с ВИЧ/ВГС существенно не различались по распределению типов схем АРТ (критерий χ^2 : $df=1,090$, $p=0,7794$, таблица 13) и длительности лечения (критерий Манна – Уитни: $U=586,5$, $p=0,4832$). Средняя длительность АРТ в группе пациентов с ВИЧ составила $4,4 \pm 4,1$ месяцев.

В данной группе пациенток в 18 (50%) случаях была диагностирована 3 стадия ВИЧ-инфекции, у остальных женщин на основании наличия вторичных и оппортунистических инфекций в анамнезе – 4А стадия (согласно классификации РФ).

Было проведено сравнение групп пациентов с ВИЧ и ВИЧ/ВГС по наличию и количеству отклонений, выявленных при проведении МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ головного мозга.

Достоверных различий между группами по количеству отклонений, выявляемых с помощью МРТ, не было обнаружено (критерий Манна – Уитни: $U=486,0$, $p=0,0557$), тогда как количество радиологических отклонений, связанных с гипометаболизмом глюкозы в различных отделах головного мозга, было достоверно выше в группе пациентов с ВИЧ/ВГС по сравнению с группой пациентов с ВИЧ (критерий Манна – Уитни: $U=353,5$, $p=0,0006$) (рисунки 21, 22).

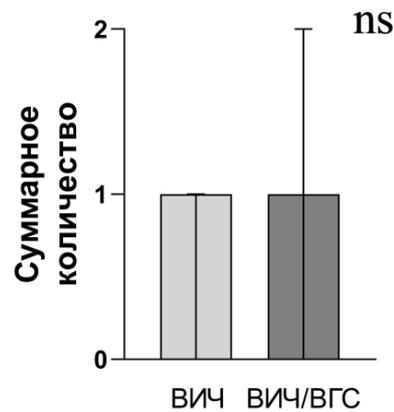


Рисунок 21 – Суммарное количество отклонений, выявленных при проведении МРТ головного мозга у женщин с ВИЧ и ВИЧ/ВГС, $n=72$

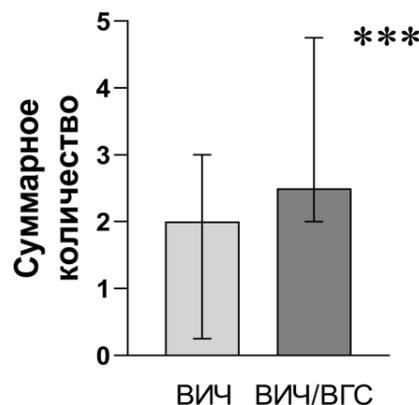


Рисунок 22 – Суммарное количество отклонений, выявленных при проведении ПЭТ/КТ с ФДГ головного мозга у женщин с ВИЧ и ВИЧ/ВГС, $n=72$

Статистический анализ результатов проведения ПЭТ/КТ головного мозга у женщин с ВИЧ и сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС позволил выявить достоверные различия в частоте встречаемости тех или иных радиологических отклонений. У пациенток с ВИЧ/ВГС по сравнению с женщинами, инфицированными ВИЧ, частота выявления гипометаболизма глюкозы была выше в отношении следующих локализаций: лобные доли (точный критерий Фишера, $p < 0,0001$), левая лобная доля (точный критерий Фишера, $p = 0,0278$), теменные доли (точный критерий Фишера, $p = 0,0013$), латеральная кора левой теменной доли (точный критерий Фишера, $p = 0,0002$) и ствол мозга (точный критерий Фишера, $p = 0,0321$).

Результаты анализа частот проявления различных отклонений у женщин обеих групп представлены в форме таблиц сопряженности (таблица 15).

Таким образом, проведенное комплексное клиническое и нейровизуализационное обследование позволило выявить изменения со стороны метаболической функции головного мозга, наиболее характерные для женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС. Несмотря на отсутствие достоверных различий по результатам МРТ головного мозга в группах сравнения, установлено, что проведение углубленного обследования с применением современных технологий ядерной медицины дает возможность обнаружения нарушения обменных процессов в ЦНС у данной категории пациентов даже при удовлетворительном клиническом состоянии. Применение ПЭТ/КТ с ФДГ в отдельных случаях позволяет выявить доклинические признаки ВАНР и отражение первых симптомов нейрокогнитивных нарушений, ранняя диагностика и предотвращение которых способны значительно улучшить общий прогноз заболевания.

Таблица 15 – Наличие радиологических отклонений при МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ головного мозга у женщин с ВИЧ (n=36) и с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (n=36)

Радиологическое отклонение		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		ВИЧ	ВИЧ/ВГС	ВИЧ	ВИЧ/ВГС			
Расширение наружных ликворных пространств	Нет	35	33	97,22	91,67	Точный тест Фишера	0,6142	ns
	Да	1	3	2,78	8,33			
Патологическое накопление КВ	Нет	36	36	100,00	100,00		1,0000	ns
	Да	0	0	0,00	0,00			
Менингеальное усиление	Нет	36	34	100,00	94,44		0,4930	ns
	Да	0	2	0,00	5,56			
Нейродегенеративные изменения	Нет	36	35	100,00	97,22		>0,9999	ns
	Да	0	1	0,00	2,78			
ВИЧ-ЭП с поражением белого вещества	Нет	27	26	75,00	72,22		>0,9999	ns
	Да	9	10	25,00	27,78			
Признаки ОНМК/ХНМК	Нет	35	36	97,22	100,00		>0,9999	ns
	Да	1	0	2,78	0,00			
Неспецифические сосудистые очаги	Нет	22	19	61,11	52,78		0,6344	ns
	Да	14	17	38,89	47,22			
Дисциркуляторная ЭП	Нет	35	33	97,22	91,67	0,6142	ns	
	Да	1	3	2,78	8,33			
Расширение височного рога	Нет	36	35	100,00	97,22	>0,9999	ns	
	Да	0	1	0,00	2,78			

Продолжение таблицы 15

Радиологическое отклонение		Количество		Процент		Критерий	p	Достоверность
		ВИЧ	ВИЧ/ВГС	ВИЧ	ВИЧ/ВГС			
Кисты:	Нет	36	33	100,00	91,67	Хи-квадрат	0,3719	ns
1 - конвекситальная лобной доли	1	0	1	0,00	2,78			
2 - лентикулярного ядра	2	0	1	0,00	2,78			
3 - ретроцеребеллярная киста	3	0	1	0,00	2,78			
Расширение периваскулярного пространства	Нет	35	34	97,22	94,44	Точный тест Фишера	>0,9999	ns
	Да	1	2	2,78	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: лобные доли	Нет	36	19	100,00	52,78		<0,0001	****
	Да	0	17	0,00	47,22			
Гипометаболизм глюкозы: левая лобная доля	Нет	35	28	97,22	77,78		0,0278	*
	Да	1	8	2,78	22,22			
Гипометаболизм глюкозы: конвекситальная кора левой лобной доли	Нет	33	31	91,67	86,11		0,7101	ns
	Да	3	5	8,33	13,89			
Гипометаболизм глюкозы: медиальная кора лобных долей	Нет	35	31	97,22	86,11		0,1987	ns
	Да	1	5	2,78	13,89			
Гипометаболизм глюкозы: латеральная кора левой лобной доли	Нет	35	34	97,22	94,44	>0,9999	ns	
	Да	1	2	2,78	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: правая лобная доля	Нет	36	33	100,00	91,67	0,2394	ns	
	Да	0	3	0,00	8,33			
Гипометаболизм глюкозы: левая височная доля	Нет	33	26	91,67	72,22	0,0632	ns	
	Да	3	10	8,33	27,78			

Продолжение таблицы 15

Радиологическое отклонение		Количество		Процент		Критерий	p	Достоверность
		ВИЧ	ВИЧ/ВГС	ВИЧ	ВИЧ/ВГС			
Гипометаболизм глюкозы: височные доли	Нет	35	32	97,22	88,89	Точный тест Фишера	0,3570	ns
	Да	1	4	2,78	11,11			
Гипометаболизм глюкозы: латеральная кора височных долей	Нет	35	33	97,22	91,67		0,6142	ns
	Да	1	3	2,78	8,33			
Гипометаболизм глюкозы: медиальная кора височной доли	Нет	30	33	83,33	91,67		0,4782	ns
	Да	6	3	16,67	8,33			
Гипометаболизм глюкозы: медиальная кора левой височной доли	Нет	31	36	86,11	100,00		0,0539	ns
	Да	5	0	13,89	0,00			
Гипометаболизм глюкозы: латеральная кора правой височной доли	Нет	36	34	100,00	94,44		0,4930	ns
	Да	0	2	0,00	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: полюсные отделы височных долей	Нет	36	31	100,00	86,11		0,0539	ns
	Да	0	5	0,00	13,89			
Гипометаболизм глюкозы: Передние отделы височных долей	Нет	36	35	100,00	97,22		>0,9999	ns
	Да	0	1	0,00	2,78			
Гипометаболизм глюкозы: Латеральная кора левой височной доли	Нет	31	34	86,11	94,44	0,4290	ns	
	Да	5	2	13,89	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: теменные доли	Нет	34	22	94,44	61,11	0,0013	**	
	Да	2	14	5,56	38,89			
Гипометаболизм глюкозы: латеральная кора теменных долей слева	Нет	36	24	100,00	66,67	0,0002	***	
	Да	0	12	0,00	33,33			

Продолжение таблицы 15

Радиологическое отклонение		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		ВИЧ	ВИЧ/ВГС	ВИЧ	ВИЧ/ВГС			
Гипометаболизм глюкозы: левая теменная доля	Нет	33	32	91,67	88,89	Точный тест Фишера	>0,9999	ns
	Да	3	4	8,33	11,11			
Гипометаболизм глюкозы: медиальная кора теменных долей	Нет	36	34	100,00	94,44		0,4930	ns
	Да	0	2	0,00	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: правая теменная доля	Нет	35	36	97,22	100,00		>0,9999	ns
	Да	1	0	2,78	0,00			
Гипометаболизм глюкозы: ствол мозга	Нет	15	25	41,67	69,44		0,0321	*
	Да	21	11	58,33	30,56			
Гипометаболизм глюкозы: зрительные бугры	Нет	35	34	97,22	94,44		>0,9999	ns
	Да	1	2	2,78	5,56			
Гипометаболизм глюкозы: мозжечок	Нет	26	31	72,22	86,11		0,2454	ns
	Да	10	5	27,78	13,89			
Гипометаболизм глюкозы: левые передние подкорковые ядра	Нет	35	36	97,22	100,00		>0,9999	ns
	Да	1	0	2,78	0,00			
Гипометаболизм глюкозы: левое хвостатое ядро	Нет	36	36	100,00	100,00	1,0000	ns	
	Да	0	0	0,00	0,00			
Гипометаболизм глюкозы: левый островок Рейля	Нет	35	36	97,22	100,00	>0,9999	ns	
	Да	1	0	2,78	0,00			

Примечание – ВИЧ-ЭП - ВИЧ-энцефалопатия; КВ–контрастное вещество; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХНМК - хроническое нарушение мозгового кровообращения.

4.3 Параллели между отдельными клинико-социальными факторами и радиологическими отклонениями, выявленными в головном мозге

Поскольку в основной группе пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС достоверно чаще выявляются такие радиологические отклонения, как гипометаболизм глюкозы в лобных и теменных долях, была проверена возможная взаимосвязь проявлений данных отклонений с путём инфицирования ВИЧ и ВГС, схемой АРТ, наличием репликативной активности ВГС и генотипом вируса, а также степенью фиброзных изменений печени.

Для выполнения данной задачи группа пациентов с ВИЧ/ВГС была распределена на подгруппы, характеризующиеся отсутствием либо наличием указанных радиологических отклонений, которые затем сравнили между собой. В результате произведенного анализа ни по одному параметру различий между подгруппами выявлено не было (точный критерий Фишера, критерий χ^2 : $p > 0,01$; таблица 16), что свидетельствует об отсутствии связи проанализированных параметров с проявлением указанных радиологических отклонений.

Таблица 16 – Анализ связи проявления определённых радиологических отклонений у пациентов с ВИЧ/ВГС с социальными и клиническими параметрами, n=36

Параметр		<i>Гипометаболизм глюкозы в лобных долях</i>						
		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		Нет	Есть	Нет	Есть			
Путь инфицирования	Парентеральный	8	12	42,11	70,59	Точный тест Фишера	0,1065	ns
	Половой	11	5	57,89	29,41			
Схема АРТ	Не получает	4	5	21,05	31,25	Хи-квадрат	0,5711	ns
	Содержащий ИП/р	5	5	26,32	31,25			
	Содержащий ННИОТ	10	6	52,63	35,29			
	Содержащий ИИ	0	1	0,00	5,88			
Обнаружение РНК ВГС	РНК ВГС не обнаружена	6	5	31,58	29,41	Точный тест Фишера	>0,9999	ns
	РНК ВГС обнаружена	13	12	68,42	70,59			
Генотип ВГС	1a и 1b	3	6	25,00	54,55	Точный тест Фишера	0,2138	ns
	3a	9	5	75,00	45,45			
Степень фиброза	≤ 1	16	12	84,21	70,59	Хи-квадрат	0,4807	ns
	2	2	2	10,53	11,76			
	≥ 3	1	3	5,26	17,65			
Параметр		<i>Гипометаболизм глюкозы в теменных долях</i>						
		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		Нет	Есть	Нет	Есть			
Путь инфицирования	Парентеральный	12	8	52,17	61,54	Точный тест Фишера	0,7314	ns
	Половой	11	5	47,83	38,46			

Продолжение таблицы 16

Параметр		<i>Гипометаболизм глюкозы в теменных долях</i>						
		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		Нет	Есть	Нет	Есть			
Схема АРТ	Не получает	7	2	31,82	15,38	Хи-квадрат	0,5384	ns
	Содержащий ИП/р	5	5	22,73	38,46			
	Содержащий ННИОТ	10	6	43,48	46,15			
	Содержащий ИИ	1	0	4,35	0,00			
Обнаружение РНК ВГС	РНК ВГС не обнаружена	7	4	30,43	30,77	Точный тест Фишера	>0,9999	ns
	РНК ВГС обнаружена	16	9	69,57	69,23			
Генотип ВГС	1a и 1b	7	2	46,67	25,00	Точный тест Фишера	0,3998	ns
	3a и 3	8	6	53,33	75,00			
Степень фиброза	≤ 1	19	9	82,61	69,23	Хи-квадрат	0,2201	ns
	2	3	1	13,04	7,69			
	≥ 3	1	3	4,35	23,08			
Параметр		<i>Гипометаболизм глюкозы в латеральной коре левой теменной доли</i>						
		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		Нет	Есть	Нет	Есть			
Путь инфицирования	Парентеральный	12	8	50,00	66,67	Точный тест Фишера	0,4815	ns
	Половой	12	4	50,00	33,33			
Схема АРТ	Не получает	6	3	26,09	25,00	Хи-квадрат	0,8791	ns
	Содержащий ИП/г	7	3	30,43	25,00			
	Содержащий ННИОТ	10	6	41,67	50,00			
	Содержащий ИИ (DTG)	1	0	4,17	0,00			

Продолжение таблицы 16

Параметр		<i>Гипометаболизм глюкозы в латеральной коре левой теменной доли</i>						
		Количество		Процент		Критерий	р	Достоверность
		Нет	Есть	Нет	Есть			
Обнаружение РНК ВГС	Нет РНК ВГС	7	4	29,17	33,33	Точный тест Фишера	>0,9999	ns
	Есть РНК ВГС	17	8	70,83	66,67			
Генотип ВГС	1a и 1b	5	4	33,33	50,00	Точный тест Фишера	0,6570	ns
	3a	10	4	66,67	50,00			
Степень фиброза	≤ 1	19	9	79,17	75,00	Хи-квадрат	0,7251	ns
	2	2	2	8,33	16,67			
	≥ 3	3	1	12,50	8,33			

Произведен анализ влияния употребления ПИН на частоту встречаемости патологических изменений морфофункционального состояния головного мозга. При суммировании всех отклонений, выявленных с помощью ПЭТ/КТ и МРТ, наблюдается положительная корреляция между частотой их встречаемости и длительностью употребления наркотических веществ ($p=0,01$) (рисунок 23).

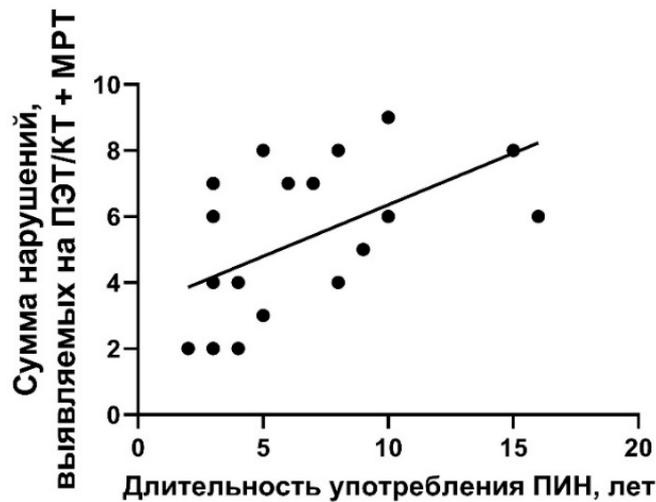


Рисунок 23 – Влияние употребления ПИН на частоту встречаемости патологических изменений по результатам ПЭТ/КТ и МРТ головного мозга у женщин с ВИЧ/ВГС

Полученные результаты дают основание предполагать, что выявленные радиологические отклонения могут также быть связаны как с прямым воздействием ВИЧ и ВГС на отдельные структуры ЦНС с развитием нарушений в сфере высшей нервной деятельности, так и с возможным влиянием других факторов, таких как сопутствующие заболевания и употребление ПАВ, на метаболические процессы в головном мозге.

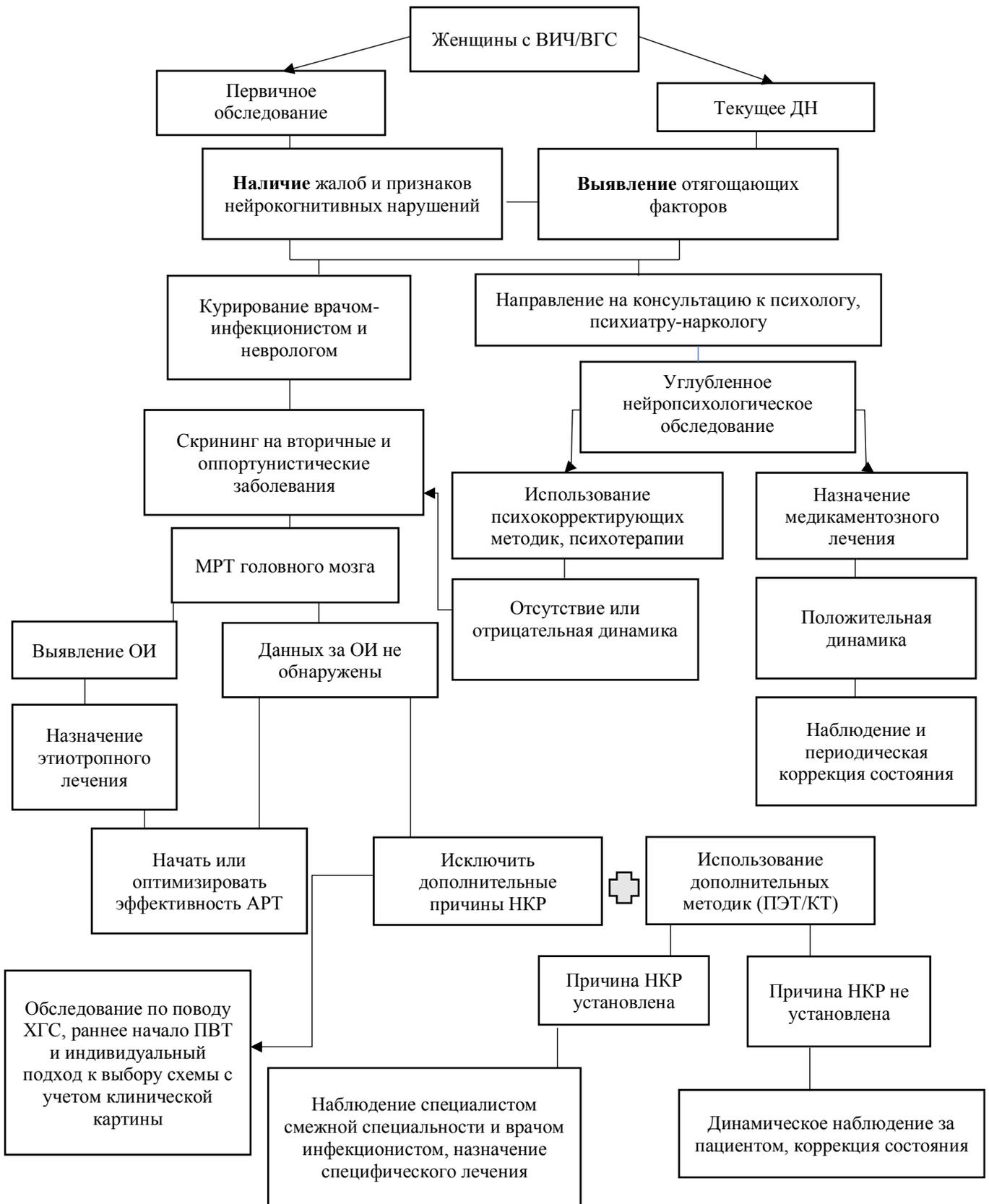
Отдельно стоит отметить, что применение в схемах лечения ВИЧ АРВП со средним или высоким индексом проникновения через гематоэнцефалический барьер (эфавиренз, лопинавир/ритонавир) не оказывает влияния на энергетический обмен глюкозы в ЦНС.

4.4 Выбор методов и обоснование алгоритма исследования ЦНС при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС

В рамках проводимого исследования нами были оптимизированы подходы к комплексному обследованию пациентов с сочетанным течением ВИЧ/ВГС. Усовершенствован алгоритм, позволяющий осуществлять диагностику ранних проявлений изменений со стороны ЦНС, нейрокогнитивных расстройств у пациентов с ВИЧ/ВГС, как наиболее распространенных проявлений нарушений психоневрологического статуса. Данный алгоритм может лечь в основу междисциплинарного взаимодействия обученных специалистов, принимающих участие в диспансерном наблюдении пациентов за пациентами с ВИЧ/ВГС, не только в специализированном медицинском учреждении, но и в общей сети здравоохранения. Внедрение алгоритма будет способствовать предупреждению и выявлению расстройств психоэмоциональной сферы и нейрокогнитивных нарушений, последовательному проведению мероприятий по консультированию и обследованию пациентов для достижения благополучного исхода заболеваний, снижению риска ранней инвалидизации и потери трудоспособности (рисунок 24).

Условно можно выделить две основные группы пациентов с ВИЧ/ВГС, обращающихся за специализированной медицинской помощью в лечебное учреждение: первичных, у которых обследование по поводу выявленных инфекционных заболеваний производится впервые, и повторных пациентов, которые продолжают диспансерное наблюдение.

Специалист должен обратить внимание на специфические жалобы пациента и наличие основных отягощающих факторов, к которым можно отнести употребление ПАВ в анамнезе (в том числе, злоупотребление алкоголем).



Примечание – ДН – диспансерное наблюдение; НКР – нейрокогнитивные расстройства;
ОИ – оппортунистическая инфекция.

Рисунок 24 – Алгоритм диагностики нейрокогнитивных расстройств у женщин с ВИЧ/ВГС

Также необходимо обратить внимание на перенесенные или текущие оппортунистические инфекции с поражением ЦНС, наличие текущих или анамнестических психиатрических отклонений или заболеваний. К дополнительным отягощающим факторам справедливо отнести коинфицирование вирусным гепатитом, его умеренную и высокую биохимическую активность, высокие репликативные показатели, выраженные фиброзные изменения печени (F3-F4 согласно шкале METAVIR).

В случае наличия у пациента отягощающих факторов пациент должен быть направлен к врачу-психиатру-наркологу, психологу для проведения углубленного обследования. Параллельно пациент с сочетанной инфекцией должен быть проконсультирован неврологом, совместно с лечащим врачом производится лабораторный скрининг на оппортунистические инфекции, в случае наличия показаний выполняется МРТ головного мозга. При отсутствии данных за оппортунистическое заболевание с поражением ЦНС продолжается комплексная работа с пациентом, врачом-психиатром-наркологом может быть назначено специфическое лечение с проведением психотерапевтических консультаций, периодичность которых устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести проявлений нейрокогнитивных или психоэмоциональных расстройств.

Важнейшим этапом является поиск и установление других причин нейрокогнитивных расстройств на основании отягощающих факторов, проведение дополнительных методов обследования, таких как ПЭТ/КТ головного мозга.

Особое внимание следует уделить ХГС, необходимости его своевременного лечения и устранения его последствий. В случае диагностирования коморбидной патологии, способной влиять на высшую нервную деятельность, пациент должен курироваться специалистами смежных специальностей. Если причина нейрокогнитивных нарушений не обнаружена, необходимо обеспечить минимизацию воздействия на пациентов отягощающих факторов, продолжить работу с ним междисциплинарной командой.

В качестве иллюстрации применимости и эффективности предлагаемого алгоритма приводим примеры его использования в практике специализированного центра.

Клинический пример 1

Пациентка Н., 35 лет. Диагнозы «ВИЧ-инфекция» и «Хронический гепатит С» установлены в 30 лет. Путь инфицирования – половой. На момент проведения исследования получала АРТ на протяжении 6 месяцев по схеме: ламивудин, тенофовир, атазанавир, ритонавир. Количество CD4-лимфоцитов составляло 598 кл/мкл, РНК ВИЧ крови не определялась (менее 40 коп/мл). В клиническом анализе крови существенных отклонений от нормы не выявлено, в биохимическом анализе: повышение уровня АлАт (172 Ед/л) и АсАт (94 Ед/л), общий билирубин 24 мкмоль/л, показатель холестерина – 6,4 ммоль/л, в остальном – без отклонений от нормы. Методом ИФА обнаружены антитела к ВГС, антитела ВГВ не обнаружены. По данным из медицинской документации, антитела к токсоплазме, цитомегаловирусу не обнаружены. В крови определялась РНК ВГС в количестве $3,2 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1b. ПВТ ВГС не получала. По результатам непрямой эластометрии печени выявлен F2 (8,2 кПа) согласно шкале METAVIR, УЗИ брюшной полости: гепатомегалия, признаки хронического панкреатита.

На момент осмотра врачом-инфекционистом активных жалоб не предъявляла. В анамнезе: оральная кандидоз, гипертоническая болезнь 1 степени. Пациентка отрицала наличие отягощенного психиатрического анамнеза, а также ПИН в прошлом, сообщает об употреблении алкогольных напитков 1-2 раза в месяц.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы склеры физиологического окраса. В легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипы не определялись, ЧД 17. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 135/95 мм. рт. ст., ЧСС 88 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Диагноз:

Диагноз МКБ-10. В23.8, Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточненных состояний.

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний (4А) в фазе ремиссии на фоне АРТ. Оральный кандидоз в анамнезе.

Сопутствующие заболевания: Хронический гепатит С (НСVAb +, ПЦР ВГС+, $3,2 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1b, F2 (8,2 кПа) по шкале METAVIR), репликативная фаза, умеренной цитолитической активности. Гипертоническая болезнь 1 степени.

Пациентка в рамках диспансерного наблюдения была направлена на консультацию к неврологу и психологу. С целью исключения сосудистой патологии головного мозга была назначена МРТ. По ее результатам: очаговых изменений и объемных образований не выявлено.

В ходе проведения комплексного психологического обследования отмечено снижение концентрации внимания и неустойчивости умственной работоспособности по результатам корректурной пробы, двойного теста кратковременной памяти, тестов на запоминание, понимание пословиц. Результаты опросника враждебности Басса-Дарки позволили выявить средний уровень косвенной агрессии (5 баллов), низкий уровень вербальной агрессии (3 балла), схожи показатель раздражения (3 балла), общая агрессивность составляла 11 баллов, враждебность – 2 (низкая).

По результатам теста смысловжизненной ориентации пациентка показывала высокий уровень осмысленности жизни (119 баллов).

Ввиду обнаруженных нейрокогнитивных нарушений пациентка была направлена на ПЭТ/КТ с ФДГ головного мозга. Заключение исследования: неоднородный гипометаболизм глюкозы в латеральной и медиальной коре височных долей с небольшим преобладанием в левой (снижение на 10-11% при сравнении с центральными извилинами с учетом физиологической вариабельности), минимальное снижение метаболизма глюкозы в зрительных

буграх, снижение фиксации радиофармацевтического препарата в стволе мозга (на 10% при сравнении с мозжечком с учетом физиологической вариабельности).

Рекомендовано: наблюдение и лечение у кардиолога, консультация инфекциониста для решения вопроса о лечении ХГС (с назначением ПППД), наблюдение психолога, соблюдение диеты и полный отказ от алкоголя, контроль ПЭТ/КТ через один год.

Данный клинический случай демонстрирует, что у пациентов с ВИЧ/ВГС при должном обследовании могут быть своевременно выявлены метаболические изменения в головном мозге. Вовремя предпринятые профилактические и лечебные меры смогут снизить частоту неблагоприятных последствий.

4.5 Опыт применения программы комплексного психологического воздействия на пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

4.5.1 Основная концепция психологической интервенции

В рамках исследования была разработана современная концепция психологического вмешательства для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, основанная на комплексном применении ранее изученных методик с внедрением актуальных компьютерных технологий и дистанционным взаимодействием с пациентами. Реализация такой поддержки осуществлялась посредством междисциплинарного взаимодействия лечащего врача-инфекциониста, врача-психиатра-нарколога и психолога. Основное воздействие психологической интервенции было направлено на повышение информированности женщин с ВИЧ/ВГС о своих заболеваниях, поддержание приверженности к диспансерному наблюдению и лечению, предупреждение употребления ПАВ и формирование мотивации к здоровому образу жизни.

Все женщины с сочетанной инфекцией, кроме консультации с врачом-инфекционистом, каждые три месяца посещали врача-психиатра-нарколога и психолога в независимости от наличия или отсутствия показаний к консультированию. Дополнительно женщинам выдавалась информационно-просветительская брошюра о ВИЧ и ВГС. Ежемесячно пациенткам производились телефонные звонки с целью удержания их в исследовательском проекте.

Путем рандомизации из основной выборки было отобрано 100 женщин с сочетанной инфекцией, которые участвовали в апробации компьютерной программы психологического вмешательства. Методика была создана на платформе MediaLab v.2018 (Empirisoft, США). Она представляла собой вариант краткосрочного вмешательства, который базировался на принципах мотивационного интервьюирования, переложенных в компьютерную программу.

Реализация программы вмешательства в компьютерном формате создает более безопасную атмосферу для пациента при его прохождении и минимизирует влияние специалиста на индивидуальные результаты. Программа компьютерного психологического вмешательства содержала следующие компоненты:

1. Информирование о ВИЧ и ВГС, вреде употребления ПАВ.
2. Скрининг рисков употребления ПАВ, в том числе алкоголя, и обратная связь.
3. Акцентирование проблем, связанных с употреблением ПАВ.
4. Постановка целей в отношении употребления алкоголя.
5. Формирование стратегии соблюдения правил здорового образа жизни.

В рамках прохождения программы женщинам было предложено сформулировать ответы на открытые и закрытые вопросы, затрагивающие основное заболевание, лечение, готовность к терапии к ХГС и опыт употребления ПАВ и алкоголя. К их вниманию были представлены клинические случаи, информация о влиянии ВИЧ, ВГС и ПАВ на функцию головного мозга и организм в целом. Особое внимание уделялось стратегиям по соблюдению правил здорового образа жизни и отказу от употребления ПАВ.

После прохождения компьютерной программы психологического вмешательства длительностью 15-20 минут пациентка могла обсудить проблему и задать вопросы своему лечащему врачу или психологу.

4.5.2 Оценка влияния программы комплексного психологического вмешательства на употребление ПАВ у женщин с ВИЧ/ВГС

Статистический анализ употребления алкоголя женщинами основной группы (n=100), получавших компьютерное психологическое вмешательство, и группы сравнения (n=100), которым внедрение данной методики не производилось, проводился по трем точкам, соответствующим их визитам к специалистам на 3,6 и 9 месяцах.

При рассмотрении объемов алкоголизации в группах в динамике выявилось, что значительно уменьшилась доля сильно алкоголизирующихся женщин как в основной группе, так и в группе сравнения. В среднем употребление алкоголя снижалось на 50 доз каждые три месяца (рисунок 25).

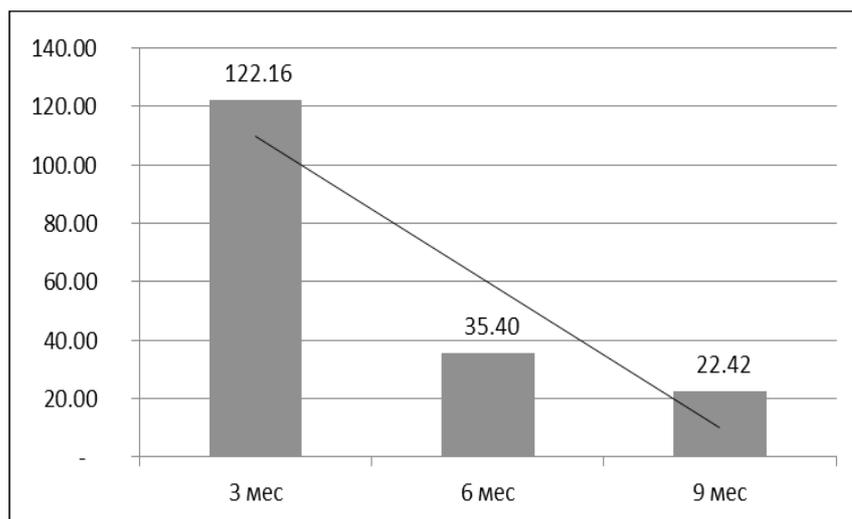


Рисунок 25 – Динамика среднего количества доз употребляемого алкоголя у женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, n=200

Если на этапе скрининга доля лиц, алкоголизирующихся в большом объеме, составляла 37%, то через 3 месяца их численность снизилось до 8%, а через 6 и 9 месяцев – до 0. Доля женщин, употребляющих алкоголь в умеренном количестве, увеличилась с 33% на этапе скрининга до 62% при явке через 3 месяца (за счет женщин, переставших употреблять массивно). Половина из употребляющих в среднем объеме через 9 месяцев перешли в категорию мало пьющих. Через 9 месяцев абсолютное большинство женщин (189 человек) относились к категории мало пьющих (с учетом того, что на скрининге их было 58).

В группе мало употребляющих алкоголь вырос процент женщин, полностью прекративших его потребление (на 2% между явками). Доля пациентов с запоями значительно сокращалась в динамике: на 26% с каждой новой явкой в группе сильно потребляющих и на 19% в группе умеренно потребляющих.

Проведенный анализ показал, что значимых различий в основной группе и в группе сравнения по предпочтениям алкогольных напитков, причинам алкоголизации, партнерам, эмоциональным переживаниям, предшествующим употреблению алкоголя, не было выявлено.

При анализе доли пациенток, имеющих критическое отношение и испытывающих состояние внутренней борьбы перед употреблением алкоголя (по результатам анкеты-опросника) было отмечено, что в процессе работы с пациентками количество таких женщин существенно увеличилось, что особенно было заметно в группах с сильным и умеренным употреблением алкоголя.

Объем употребления алкоголя как в основной группе, так и в группе сравнения в процессе исследования уменьшался, причем скорость снижения в основной группе, получавших программу компьютерного вмешательства, была выше. Так, в основной группе скорость уменьшения объема алкоголя снижалась на 55,7 порций между визитами, а в группе контроля– на 49,5 порций (рисунок 26).

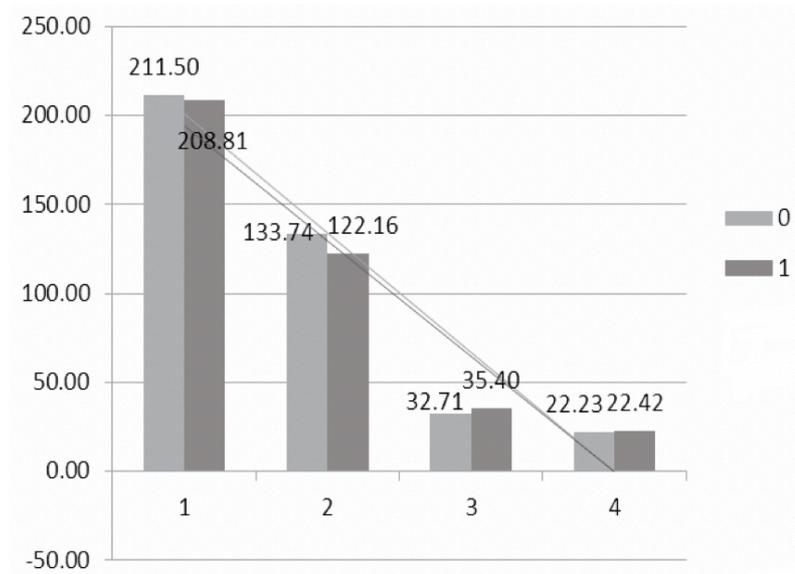


Рисунок 26 – Динамика средних показателей употребления алкоголя у женщин с ВИЧ/ВГС в целом с учетом рандомизации, n=200

Уменьшение доз употребления алкоголя оказало существенное влияние на основные психопатологические симптомы. Основные изменения произошли в группах умеренного и сильного употребления алкоголя: доля пациенток, жалующихся на снижение интеллекта и нарушения концентрации, сокращалась на 46% и 45% в группе сильного потребления и на 36% и 42% в группе умеренного потребления каждые три месяца (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика встречаемости психопатологической симптоматики у женщин с ВИЧ/ВГС в зависимости от объемов алкоголизации (n=200)

Состояние	Коэффициент а (мало употребляющие)	Коэффициент а (умеренно употребляющие)	Коэффициент а (сильно употребляющие)
Расстройства сна	-2%	-42%	-46%
Астенический синдром	-7%	-36%	-45%
Дисмнестические расстройства	-13%	-31%	-35%
Тревога	–	-25%	-32%

Продолжение таблицы 17

Состояние	Коэффициент а (мало употребляющие)	Коэффициент а (умеренно употребляющие)	Коэффициент а (сильно употребляющие)
Рассеянность	-9%	-24%	-24%
Снижение интеллекта	–	-6%	-13%
Навязчивые переживания	–	-14%	-9%
Депрессия	-1%		-1%

В конце исследования инсомнические расстройства явились наиболее встречающимся психическим нарушением, доли встречаемости других психопатологических симптомов и синдромов значительно уменьшились (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика встречаемости психопатологической симптоматики у женщин с ВИЧ/ВГС

Показатель	3 мес.		6 мес.		9 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Расстройства сна	172	86	170	85	142	71
Астенический синдром	171	85,5	74	37	59	29,5
Дисмнестические расстройства	159	79,5	101	50,5	78	39
Тревога	157	18,5	94	47	69	34,5
Рассеянность	149	74,5	29	3	18	9
Снижение интеллекта	146	73	10	5	9	4,5
Навязчивые переживания	48	24	5	2,5	10	5
Депрессия	5	2,5	2	1	2	1

Клинический пример 2. Оценка эффективности включения в комплексный алгоритм ведения пациента применения компьютерного вмешательства

Пациентка П., 31 год. Диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен в возрасте 28 лет. В ходе первичного диспансерного обследования были обнаружены антитела к ВГС. Путь инфицирования – половой. Имеет специальное техническое образование, работает социальным работником. Проживает в отдельной квартире, замужем, ВИЧ-статус партнера – отрицательный, детей нет.

На момент начала участия в исследовании АРТ не получала. Количество CD4-лимфоцитов составляло 284 кл/мкл – 24%, РНК ВИЧ – 92 500 коп/мл. В клиническом анализе крови отмечалось снижение показателей гемоглобина до 105 г/л, количество тромбоцитов составило 115×10^9 /л, в биохимическом анализе: повышение уровня АлАт (276,4 Ед/л) и АсАт (171,6 Ед/л), в остальном – без отклонений от нормы. В крови определялась РНК ВГС в количестве $4,88 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 3а. ПВТ ВГС не получала. По результатам непрямо́й эластометрии печени выявлен F0-1 (7,0 кПа) согласно шкале METAVIR, УЗИ брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия.

В анамнезе: ожирение I степени. Пациентка отрицала наличие отягощенного психиатрического анамнеза, ПИН в прошлом, сообщает об употреблении алкогольных напитков до 4 раз в месяц.

На момент осмотра врачом-инфекционистом активных жалоб не предъявляла. Объективно состояние удовлетворительное. Кожные покровы склеры физиологического окраса. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипы не определяются, ЧД 16. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., ЧСС 75. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка поддается пальпации. Физиологические отправления в норме.

Клинических и лабораторных данных за наличие оппортунистических и вторичных заболеваний, связанных с ВИЧ, не выявлено.

Диагноз:

Диагноз МКБ-10. В23.2, Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках.

Основное заболевание: ВИЧ-инфекция. Субклиническая стадия в фазе прогрессирования на фоне отсутствия АРТ. Анемия I степени.

Сопутствующие заболевания: Хронический гепатит С (HCV Ab +, ПЦР ВГС +, $4,88 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 3a, F0-1 (7,0 кПа) по шкале METAVIR), репликативная фаза, умеренной цитолитической активности. Тромбоцитопения смешанного генеза. Ожирение 1 степени.

Пациентка была направлена на консультацию к врачу-психиатру-наркологу. На консультации пациентка сообщала об употреблении алкоголя «по выходным», за последний месяц употребила 5 доз крепкого алкоголя. Курила сигареты в течение 10 лет. Предъявляла жалобы на повышенную и тревожность, в анамнезе были суицидальные попытки демонстративного характера. Результат теста на этилглюкуронид показал положительный результат 241,14 нг/мл, в выдыхаемом воздухе паров этанола не выявлено.

В ходе проведения комплексного психологического обследования отмечено снижение концентрации внимания. По результатам шкалы тревоги и депрессии (HAND) у пациентки отмечалась субклиническая выраженная депрессия (8 баллов), данных за депрессию не обнаружено.

В течение месяца пациентке назначена АРТ с использованием схемы: Тенофовир, Ламивудин, Эфавиренз. Степень приверженности оценивалась как высокая, через 3 месяца показатели иммунного статуса составили 329 кл/мкл - 23%, РНК ВИЧ менее 40 коп/мл.

Пациентка в условиях рандомизации вошла в группу исследуемых, получавших компьютерную психологическую интервенцию двукратно за 9 месяцев, каждые 3 месяца она курировалась лечащим врачом-инфекционистом, психологом и врачом-психиатром-наркологом. Также ей была выдана информационная брошюра о сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС.

По завершении исследования клиническое состояние пациентки оценивалось как стабильное, показатели CD4-лимфоцитов составляли 440 кл/мкл–25%, РНК ВИЧ в крови не обнаруживалась. В биохимическом анализе крови отмечалась нормализация показателей АлАт до 33,6 Ед/л, АсАт до 25,2 Ед/л, количество тромбоцитов в клиническом анализе крови составляло $146 \times 10^9/\text{л}$, репликативная активность ВГС сохранялось. Пациентка сообщала о сокращении употребления алкоголя до однократного в месяц, не более одной дозы. При заключительном обследовании у психиатра-нарколога тесты на этилглюкуронид в моче и этанол в выдыхаемом воздухе показали отрицательные результаты.

У пациентки сохранялись жалобы на повышенную утомляемость, однако тревожность не беспокоила. Вскоре пациентка начала подготовку для начала ПВТ ХГС.

Данный клинический случай демонстрирует, что одним из основных аспектов профилактики оппортунистических инфекций является своевременное назначение АРТ. Он отражает важность взаимодействия специалистов разных специальностей для выявления склонностей к употреблению ПАВ и психопатологических симптомов с внедрением и использованием дополнительных методов лабораторного и инструментального обследований. Совокупность таких факторов, стабилизация показателей по ВИЧ-инфекции, в том числе вирусологической активности, отсутствие злоупотребления ПАВ способны повлиять на исход ПВТ ХГС.

Таким образом, примененная компьютерная интервенция наряду с традиционными методиками психологического консультирования, изучением литературы о влиянии алкоголя на состояние здоровья пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС (брошюра) показала свою значимость и может быть использована как психотерапевтический инструмент в работе врачей и клинических психологов с женщинами, употребляющими ПАВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия характер распространения ВИЧ-инфекции и ВГС среди населения претерпел существенные изменения. Преобладание доли гетеросексуального пути передачи привело к вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста. С увеличением продолжительности жизни на фоне эффективной АРТ, осложнения вирусных гепатитов продолжают оставаться одной из основных причин в структуре смертности у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

Выбор правильного подхода к оптимизации тактики диспансерного наблюдения целевой группы исследования – женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, является основополагающей с точки зрения профилактики распространения инфекций и предотвращения развития сопутствующих состояний, ухудшающих течение данных заболеваний и эффективность их лечения.

Целью настоящего исследования являлось изучение клинического состояния и психосоциального статуса женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС для оптимизации тактики диспансерного наблюдения, назначения противовирусной терапии, формирования и поддержания приверженности к лечению.

Для решения поставленных в исследовании задач набор материала с последующим анализом проводился на базе ГКУЗ ЛО Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Произведена оценка эпидемической ситуации по ВИЧ и ВГС, изучены клинический, психосоциальный и наркологический статусы женщин репродуктивного возраста с сочетанной инфекцией, показатели которых были сопоставлены с группой сравнения. Проведен сравнительный анализ структурных и функциональных изменений ЦНС по материалам радиологических исследований молодых женщин с ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВИЧ. Выполнена оценка эффективности программы

комплексного психологического вмешательства. По результатам исследования был оптимизирован алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами с ВИЧ/ВГС.

В основную группу исследования вошли 200 женщин с ВИЧ/ВГС и равное количество женщин, инфицированных только ВИЧ. В проведении радиологических исследований участвовали 36 пациенток с сочетанной инфекцией, контрольная группа была представлена ВИЧ-инфицированными женщинам в соответствии с критериями включения.

Ленинградскую область можно отнести к территориям с высокими показателями распространенности ВИЧ-инфекции (1066,6 чел. на 100 тыс. населения). В ГКУЗ ЛО Центр СПИД на конец 2020 г. на диспансерном учете состояли более 2,5 тыс. пациентов, у $\frac{1}{2}$ из которых диагностирован ХГС. В структуре ЛЖВ 42% приходится на женщин.

Возраст пациенток с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, вошедших в исследование, составил $34,9 \pm 4,2$ лет. Наблюдение в динамике производилось в течение 9 месяцев. В ходе опроса и анализа медицинской документации установлено, что большинство женщин имели приемлемый уровень социальной адаптации. Высшее образование имели 45% женщин, 26% – среднее специальное. Об отсутствии постоянной рабочей занятости сообщали только 23 пациентки. проживали в отдельной квартире 88%, 12% женщин – в коммунальной квартире или общежитии. У $\frac{2}{3}$ пациенток (68%) имелось устойчивое благополучное семейное положение: они состояли в браке и у 28% были дети. Только 6 женщин отбывали срок заключения в МЛС в прошлом.

Анкетирование пациенток с ВИЧ/ВГС позволило определить наиболее важные социальные проблемы, которые выявлены у 76 (38%) опрошиваемых: 34,2% указывали на трудности в работе или безработицу, 26,3% сообщали о сложных семейных отношениях, 15,7% – на трудности в организации нормального образа жизни.

Анализ клинических данных позволил выявить следующие особенности исследуемой гендерной группы. Почти половина женщин имели

продолжительность заболевания ВИЧ и ХГС более 10 лет (48,2%), где ведущий путь инфицирования являлся парентеральный (90%). 93,5% пациенткам на момент исследования была установлена 4А стадия ВИЧ-инфекции, СПИД-ассоциированные состояния диагностированы у 1,5% женщин. В число наиболее часто встречающихся оппортунистических инфекций входили: кандидоз различной локализации (40,2%), различные вирусные инфекции (8,5%). Шесть женщин ранее переносили микобактериальную инфекцию.

Большинство пациенток имели удовлетворительные показатели иммунного статуса, медиана составила 475,5 кл/мкл, у 84% женщин количество CD4-лимфоцитов превышало 351 кл/мкл. Обращал на себя внимание высокий охват женщин АРТ, лечение ВИЧ получали 194 (97%) исследуемых, у 96,9% количество РНК ВИЧ в крови не превышало 40 коп/мл. Неэффективность АРТ вследствие нарушения приверженности отмечалась у 2 пациенток.

Анализ путей распространения ВИЧ и ВГС среди женщин позволил выявить интересную особенность – с 2013 г. существенно увеличилась роль полового пути передачи инфекций. При проведении качественной ПЦР-диагностики репликативная активность вируса в крови обнаружена у 90,5% исследуемых. В распределении генотипов наблюдалась схожая тенденция с СЗФО – 58,4% женщин имели 1 генотип ВГС, 3 генотип выявлен у 40,5%, 2 генотип определялся только у 1,1%.

Результаты непрямой фиброэластометрии печени в четверти случаев (27%) позволили определить умеренные или выраженные фиброзные изменения у женщин с ВИЧ/ВГС. Значимым оказался тот факт, с увеличением репликативной активности ВГС возрастала вероятность формирования умеренной и высокой степеней фиброза печени. Из 200 женщин за период наблюдения ПВТ ХГС получили 43 человека, рецидив заболевания наблюдался в двух случаях.

Исследование лабораторных показателей биохимического анализа крови позволило выявить увеличение показателей маркеров повреждения печени: АлАт в 87% (медиана 64 Ед/л), АсАт в 75,5% (медиана 49,5 Ед/л) случаях. Показатель ГГТП был выше референсных значений в 82% случаев (медиана 71 Ед/л). У 18,5%

женщин наблюдалось снижение общего белка крови, в двух случаях - альбумина (менее 34 г/л). Средний показатель холестерина составил $5,5 \pm 0,7$ ммоль/л. В клиническом анализе крови тромбоцитопения различных степеней тяжести была отмечена у 12,5% женщин.

Было установлено, что женщины с ВИЧ/ХГС подвержены развитию коморбидных состояний соматического профиля (49,5%). В число наиболее часто встречаемых входили: заболевания органов пищеварения (61,6%), мочеполовой системы (47,5%), системы кровообращения (13,1%). Болезни эндокринной системы, расстройства питания и обменных процессов наблюдались у 4,04%.

УЗИ брюшной полости и почек позволило выявить патологические отклонения от нормы у 189 женщин с сочетанной инфекцией. Наиболее часто обнаруживались диффузные изменения печени (95,2%) и поджелудочной железы (90%), спленомегалия (12,7%), желчнокаменная болезнь (6,9%).

Было проведено углубленное изучение наркологического статуса пациенток с выявлением факторов, способных оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции и ХГС, а также развитие когнитивных нарушений. Об опыте употребления различных ПАВ (опиоиды, каннабиоиды, стимуляторы и др.) сообщали 184 женщины, где средний стаж употребления составил $6,2 \pm 4,2$ года (от 1 до 21 года). К моменту исследования 178 (96,7%) женщин находились в ремиссии. При оценке психопатологического состояния женщин с ВИЧ/ХГС 89% из них высказывали жалобы астенического характера, тревожные переживания определялись у 115 (57,5%) пациенток, у 9 (4,5%) переживания были представлены навязчивыми мыслями. Расстройства сна фиксировали 4,5% пациенток, и у равного количества женщин клинически подтверждалась депрессивная симптоматика. Суицидные попытки демонстративно-шантажного характера в анамнезе совершали 5 (2,5%).

Установлено, что употребление алкоголя являлось основной формой употребления ПАВ у 85,5% женщин, при этом 147 человек употребляли алкоголь более 2 раз в неделю. Употребление алкоголя женщинами подтверждалось клинически и лабораторно. Совокупность различных клинических признаков

употребления алкоголя определялась у 152 (76%) женщин. Пары этанола в выдыхаемом воздухе были выявлены у 153 пациенток, в 152 случаях был обнаружен прямой маркер употребления алкоголя – этилглюкуронид в моче.

При сравнительном анализе основных медико-социальных, клинических, психологических и наркологических характеристик основной группы исследования с женщинами, инфицированными ВИЧ, выявлены значимые особенности. Среди женщин с ВИЧ достоверно была выше доля лиц с отсутствием постоянного партнера, однако почти в 2 раза чаще встречались пациентки, имеющие детей. Анамнез употребления внутривенных ПАВ имели только 9 женщин с ВИЧ-инфекцией, медиана стажа употребления составила 5 лет (от 1 до 15 лет). При осмотре и консультации психологом и психиатром-наркологом 64% пациенток предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, 44% беспокоила тревога, 2% сообщали о расстройстве сна. На снижение памяти жаловались 30,5% женщин, интеллекта - 14,5%, рассеянность – 22,5%. У 4 женщин была установлена депрессия, наличие навязчивых мыслей и/или страхов. Отмечено, что женщины, инфицированные только ВИЧ, имеют достоверно более высокие показатели иммунного статуса (количество CD4-лимфоцитов составило $587,7 \pm 314,1$ кл/мкл ($U=16034,0$, $p=0,0006$) и как следствие более благополучное течение основного заболевания, где в более четверти случаев было диагностировано субклиническое течение инфекции. Также женщины с ВИЧ имели исследуемые биохимические показатели в пределах нормальных референсных значений, а результаты УЗИ брюшной полости и почек демонстрировали относительно низкую встречаемость патологических изменений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (28%).

Одной из подзадач исследования было определение возможности влияния комплекса медико-социальных и клинических факторов на психологическое и психическое здоровье женщин с ВИЧ/ВГС. Отмечено, что при более длительном периоде болезни ВИЧ и ВГС (с 1998-2010 гг.) в сравнении с более ранним выявлением ВИЧ и ВГС (в 2011-2019 гг.) выше частота снижения памяти ($p=0,0083$ для ВИЧ, $p=0,0029$ для ВГС) и интеллекта ($p=0,0002$).

Среди пациентов, у которых обнаружена РНК ВГС, в сравнении с пациентами, у которых РНК ВГС не обнаружена, достоверно выше частота выявления расстройства сна ($p < 0,0001$) и снижения памяти ($p = 0,0058$).

Среди пациентов, употребляющих ПАВ, по сравнению с лицами, не употребляющими ПАВ, достоверно выше доля лиц с депрессией ($df = 129,7,2$, $p < 0,0001$), снижением интеллекта ($df = 28,45,2$, $p < 0,0001$), рассеянностью ($df = 15,16, 2$, $p = 0,0005$) и навязчивыми страхами ($df = 120,9, 2$, $p < 0,0001$) при этом доля пациентов с расстройствами сна в этой группе ниже ($df = 34,39,2$, $p < 0,0001$).

Найденные изменения со стороны психологического статуса у женщин с ВИЧ/ВГС стали основанием для проведения радиологических исследований головного мозга с целью выявления последствий и установления возможных причин нейрокогнитивных нарушений.

Среди обнаруженных морфологических изменений головного мозга по результатам МРТ у женщин с ВИЧ/ВГС были: неспецифические очаги сосудистого генеза (42,2%), признаки ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии (27,8%), расширение ликворных и субарахноидальных пространств (8,3%), кисты различных локализаций (8,3%). Проведенные исследования ПЭТ/КТ с ФДГ у женщин с ВИЧ/ВГС позволили выявить наиболее частые отклонения в следующих локализациях: лобные доли, где метаболизм глюкозы чаще имел локализацию левой лобной доли; височные доли – чаще в проекциях левой доли и полюсных отделах. Нарушение метаболизма глюкозы также затрагивало теменные доли, где в 14 случаях процесс имел двусторонний характер или чаще задействовал левую сторону. У 11 пациенток гипометаболизм глюкозы разной степени наблюдался в стволе головного мозга, у 5 женщин – в мозжечке и в единичных случаях в зрительных буграх (5,56%).

Достоверных различий между группами женщин ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВИЧ по количеству отклонений, выявляемых с помощью МРТ, не выявлено (критерий Манна–Уитни: $U = 486,0$, $p = 0,0557$). Однако при углубленном обследовании с применением ПЭТ/КТ обнаружено, что у пациенток с ВИЧ/ВГС была достоверно выше частота встречаемости гипометаболизма глюкозы в различных отделах головного мозга (критерий Манна–Уитни: $U = 353,5$,

$p=0,0006$). Отмечено, что у пациенток с ВИЧ/ВГС частота выявления гипометаболизма глюкозы была выше в отношении следующих локализаций: лобные доли (точный критерий Фишера, $p<0,0001$), левая лобная доля (точный критерий Фишера, $p=0,0278$), теменные доли (точный критерий Фишера, $p=0,0013$), латеральная кора левой теменной доли (точный критерий Фишера, $p=0,0002$) и ствол мозга (точный критерий Фишера, $p=0,0321$).

Установлена положительная корреляция между частотой встречаемости изменений, выявленных с помощью ПЭТ/КТ и МРТ, и длительностью употребления наркотических веществ у женщин с ВИЧ/ВГС ($p=0,01$).

Показано положительное влияние применения программы психологического вмешательства для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС на употребление алкоголя. В то же время снижение алкопотребления оказало существенное воздействие на основные психопатологические симптомы: отмечалось снижение доли пациенток, жалующихся на снижение интеллекта и нарушения концентрации, которые сокращались на 46% и 45% соответственно в группе сильного потребления и на 36% и 42% в группе умеренного потребления каждые три месяца.

На основании полученных результатов был усовершенствован и оптимизирован алгоритм диспансерного наблюдения за женщинами с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, целью которого является выявление отягощающих факторов, способных оказывать влияние на исход заболеваний и приверженность к лечению, а также раннее диагностирование нейрокогнитивных расстройств. Основой алгоритма является междисциплинарное воздействие врачей и специалистов с персонифицированным подходом к пациенту. Для него характерен пошаговый принцип действия как для впервые выявленных пациентов, так и продолжающих диспансерное наблюдение, с возможным применением современных и альтернативных методов диагностики. Показана эффективность дополнительного применения современных методик психологического вмешательства, направленных на повышение информированности пациентов о своих заболеваниях, мотивирование и поддержание приверженности к проводимому лечению.

ВЫВОДЫ

1. ЛЖВ относятся к наиболее пораженной ВГС популяции вследствие употребления инъекционных наркотиков в прошлом и реализации полового пути передачи инфекции в настоящем. В группе исследования 90% женщин имели сочетание вирусных инфекций, приобретенных в результате употребления ПАВ, из них 97% впоследствии находились в ремиссии по их использованию. Многие женщины (85%) имели склонность к употреблению алкоголя, что оказывает влияние на медицинские, психологические и социальные характеристики данной группы пациентов.
2. У женщин с ВИЧ/ВГС в 38% случаях зафиксированы социальные проблемы, которые связаны с работой, отношениями с близкими людьми, экономическими трудностями, организацией образа жизни. При этом обращает на себя внимание достаточно высокий образовательный уровень пациенток: 45% имели высшее образование, 26% – среднее специальное и 29% – среднее, что способно оказывать положительное влияние на проводимые диспансеризацию и лечение.
3. В процессе диспансерного наблюдения женщины с сочетанной инфекцией приобрели мотивацию к лечению: 97% получали АРТ и 96,9% имели подавленную вирусную нагрузку ВИЧ, удовлетворительные показатели иммунного статуса наблюдались в 84% случаев, и количество CD4-лимфоцитов в крови превышало 351 кл/мкл.
4. Выявлена высокая репликативная активность вируса гепатита С в 90,5% случаев, умеренные и выраженные фиброзные изменения печени (согласно шкале METAVIR) обнаружены у четверти пациенток. Высокая концентрация вируса гепатита С в крови и недостаточный охват противовирусным лечением (21,5%) способны ускорить формирование фиброзных изменений печени.
5. В условиях сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС при удовлетворительных показателях иммунного статуса и отсутствии активного употребления

инъекционных наркотиков у пациенток развиваются метаболические изменения в головном мозге с преимущественной локализацией зон гипометаболизма глюкозы в лобных долях (точный критерий Фишера, $p < 0,0001$), левой лобной доле ($p = 0,028$), теменных долях ($p = 0,001$), латеральной коре левой теменной доли ($p = 0,0002$) и стволе мозга ($p = 0,032$).

6. Женщины с сочетанной инфекцией часто (49,5%) имеют сопутствующие заболевания, преимущественно со стороны пищеварительного тракта (61,6%), мочеполовой (47,5%) и сердечно-сосудистой (13,1%) систем. У пациенток с сочетанной инфекцией в 89% случаев выявляется психопатологическая симптоматика. При длительном анамнезе ВИЧ-инфекции и ХГС чаще выявляются нарушения памяти ($p = 0,0083$ для ВИЧ, $p = 0,0029$ для ВГС) и снижение интеллекта ($p = 0,0002$). Среди пациентов, у которых обнаружена РНК ВГС, достоверно выше частота выявления расстройства сна ($p < 0,0001$) и снижения памяти ($p = 0,006$). Коморбидность заболевания определяет необходимость реализации персонализированного выбора препаратов, своевременной коррекции лечения и курирования пациентов специалистами смежного профиля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу диспансеризации рекомендуется включать междисциплинарное наблюдение за женщинами с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС с привлечением врача-психиатра-нарколога, психолога, социального работника с целью выявления отягощающих факторов, способных влиять на лечебный процесс.
2. Учитывая, что употребление ПАВ, в том числе алкоголя, отрицательно влияет на течение ВИЧ и ХГС, следует уделять данному вопросу дополнительное внимание. Для скрининга употребления ПАВ возможно использование инструментальных и лабораторных тестов.
3. Целесообразно проводить скрининг когнитивных нарушений у женщин с ВИЧ/ВГС, при необходимости - углубленное обследование функций ЦНС для ранней диагностики нарушений со стороны ЦНС и последующей коррекцией состояния.
4. В связи с высокой частотой выявления коморбидных состояний необходим индивидуальный подход в выборе схем лечения ВИЧ-инфекции с учетом возможных нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий.
5. Женщин с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС следует рассматривать как приоритетную группу для назначения ПВТ ХГС. Учитывая высокую вероятность наличия когнитивных расстройств, сопутствующие заболевания, следует отдавать предпочтение ПППД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАт	– аланинаминотрансфераза
АРВП	– антиретровирусный препарат
АРТ	– антиретровирусная терапия
АсАт	– аспартатаминотрансфераза
ВАНР	– ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство
ВГС (ХГС)	– вирусный (хронический) гепатит С
ВИЧ-ЭП	– ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
ВН	– вирусная нагрузка
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ИИ	– ингибиторы интегразы
ИЛ	– интерлейкин
ИП	– ингибиторы протеазы
ЛЖВ	– люди, живущие с ВИЧ
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НИОТ	– нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	– ненуклеозидные аналоги обратной транскриптазы
ПАВ	– психоактивные вещества
ПВТ	– противовирусная терапия
пегИФН	– пегилированный интерферон
ПИИ	– потребители инъекционных наркотиков
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
РБВ	– рибавирин
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
ФДГ	– фтордезоксиглюкоза
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ЦНС	– центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных / О.В. Азовцева, Т.Е. Богачёва, В.Р. Вебер, Г.С. Архипов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 84-89.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. – 2012. – Москва: Р. Валент, 2012. – 528 с.
3. Беляева, В.В. Особенности информирования и консультирования женщин по вопросам ВИЧ-инфекции / В.В. Беляева, Л.Ю. Кытманова, Н.В. Козырина // Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В.В. Покровского. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – С. 581-613.
4. Беляков, Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ / Н.А. Беляков. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 48 с.
5. Беляков, Н.А. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 56-67.
6. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – 2-е издание. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 656 с.
7. Вирусные болезни человека / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, В.М. Волжанин. – Санкт-Петербург: «СпецЛит», 2015. – 400 с.
8. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения: диагностика, выявление причин и эффективность терапии / Т.Н. Трофимова, Г.В. Катаева, Е.А. Громова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 7-24.
9. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2018 году: аналитический обзор / под ред.

- Н.А. Белякова. – Санкт-Петербург: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2019. – 56 с.
10. ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руководство / под ред. акад. РАН В.В. Покровского. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 608 с.
 11. ВИЧ-инфекция: эпидемиология и экспертная оценка качества профилактики в Российской Федерации / В.И. Тимошилов, Л.Ф. Уварова, М.Я. Даутаева [и др.] // Молодежь в современном мире : материалы международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Курск, 2015. – С. 248.
 12. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – ВОЗ, 2006. – 53 с.
 13. Дамулин, И.В. Неврологические нарушения при вирусном гепатите С / И.В. Дамулин, Ч.С. Павлов // Российский Медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 11. – С. 707-712.
 14. Дисбиоз кишечника при циррозе печени / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 06. – С. 38-44.
 15. Естественные пути передачи вируса гепатита С – современный взгляд на проблему / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдян, Т.В. Коленова[и др.] // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 16-18.
 16. Жданов, К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом с в условиях бюджетного здравоохранения / К.В. Жданов, К.В. Козлов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 77-83.
 17. Информационный бюллетень от 27 июля 2020 г. / ВОЗ. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
 18. Информационный бюллетень /ЮНЭЙДС. – 2020. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf.

19. Качаева, М.А. Медико-социальные факторы в формировании расстройств у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека / М.А. Качаева, А.В. Груздева // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 6. – С. 35-59.
20. Клинико-нейрофизиологические особенности психических расстройств у больных ВИЧ-инфекцией / Н.Г. Незнанов, Н.Б. Халезова, М.А. Хобейш[и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 7. – С. 53-63.
21. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике / И.Б. Гриневич, Ю.П. Успенский, В.М. Добрынин [и др.]. – Санкт-Петербург, 2003. – 36 с.
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости / Российское общество психиатров. – Москва, 2019. – 99 с.
23. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 9-25.
24. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции / под ред. Н.А. Белякова. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. – 252 с.
25. Кравченко, А.В. ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С: вчера, сегодня, завтра / А.В. Кравченко // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения : материалы конференции «II Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции. – Санкт-Петербург, 2017. – URL: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/vich/17/october/prez/6-K-05.pdf>.
26. Кулябин, А.А. Характеристика информированности населения о ВИЧ-инфекции / А.А. Кулябин, А.А. Аристов, Д.А. Толмачев // Синергия Наук. – 2018. – № 19. – С. 1031-1037.
27. Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : материалы Международной научно-практической конференции, 30-31 мая 2016 года. –

- Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2016. – С. 9-12.
28. Лечение вирусных гепатитов по ДжеюСэнфорду / М. Сааг, Г. Чемберс, Дж. Элиопулос [и др.]; перевод с английского. – Москва: «ГРАНАТ», 2016. – 96 с.
 29. Мальков, П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 5. – С. 41-46.
 30. Матиевская, Н.В. Клинико-Лабораторные проявления ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса / Н.В. Матиевская, И.О. Токунова // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции : тезисы международной научно-практической конференции*. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 278.
 31. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, С.В. Медведев, Т.Н. Трофимова [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – Т. 67, № 9. – С. 4-12.
 32. Милованова, С.Ю. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома – патогенетически связанные проблемы / С.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), Л.Ю. Милованова // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90, № 6. – С. 112-120.
 33. Морфологические изменения головного мозга при ВИЧ-инфекции на фоне наркомании / М.М. Одинак, О.Н. Гайкова, Б.С. Литвинцев, А.С. Онищенко // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 5-8.
 34. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2017. – № 6. – 72 с.
 35. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.

36. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.С. Шеломов, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Н.Л. Смирнова // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107-115.
37. Оценка показателей хронического системного воспаления у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты / А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, С.Л. Николаенко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 90-95.
38. Патологические механизмы. ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств / А.В. Гайсина, Е.П. Магонов, Е.А. Громова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 6-21.
39. Персонализированная ВИЧ-медицина / под ред. Н.А. Белякова. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. – 326 с.
40. Пирогова, И.А. Распространенность ВИЧ-инфекции в России / И.А. Пирогова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 2, № 4 (19). – С. 45-49.
41. Покровская, А.В. Влияние миграционных процессов на ситуацию по ВИЧ-инфекции (аналитический обзор) / А.В. Покровская, В.В. Юмагузин, Д.Е. Киреев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 2. – С. 88-97.
42. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции / Г.М. Хасанова, Д.М. Урунова, З.И. Ахмеджанова [и др.] // ТМЖ. – 2019. – № 3. – С. 24-28.
43. Поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клинико-лабораторные и радиологические сопоставления / Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 31-38.
44. Протопопова, К.С. Информированность общества о ВИЧ как одна из проблем ВИЧ-инфицированных / К.С. Протопопова // Информационное пространство в аспекте гуманитарных и технических наук : материалы

- V междисциплинарной межвузовской конференции студентов, магистрантов и аспирантов. – Барнаул, 2016. – С. 154-156.
45. Профилактика заражения ВИЧ : методические рекомендации. – Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 71 с.
 46. Радиология и ВИЧ-инфекция / под ред. проф. Т.Н. Трофимовой, Н.А. Белякова, В.В. Рассохина. – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. – 352 с.
 47. Разводовский, Ю.Е. Биохимические маркеры алкогольной зависимости / Ю.Е. Разводовский // Наркология. – 2020. – Т. 19, №1. – С. 85-92.
 48. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н.В. Соболева, А.А. Карлсен, Т.В. Кожанова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 56-64.
 49. Рассохин, В.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ / В.В. Рассохин, Е.В. Боева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 32-46.
 50. Рассохин, В.В. Поражения почек при ВИЧ-инфекции. Эпидемиология, подходы к классификации, основные клинические формы и проявления. Часть 1 / В.В. Рассохин, Т.М. Бобровицкая // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 25-36.
 51. Российская Федерация. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» : постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 N 58. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант. – URL: <http://base.garant.ru/70620566/#ixzz6xUE99b6i>.
 52. Российская Федерация. Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» (с изменениями и дополнениями) : постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 N 1. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант. – URL: <http://base.garant.ru/12184824/>.

53. Российская Федерация. Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарно-эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации : приказ Росстата от 14.02.2020 N 66. – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.
54. Российская Федерация. Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья: приказ Росстата от 30.12.2020 N 863. – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.
55. Российская Федерация. Правительство. Об утверждении государственной программы Ленинградской области «Развитие здравоохранения в Ленинградской области» : постановление правительства Ленинградской области от 14.11.2013 N 405. – Доступ из справочно-правовой системы Консультант Плюс.
56. Российская Федерация. Федеральный Закон РФ. О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) : текст с изм. и доп. вступ. в силу с 08.12.2020 : [принят Государственной Думой 30.03.1995 N 38-ФЗ]. – Москва, 1995. – 26 с.
57. Садовникова, В.Н. Заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции среди женщин и детей / В.Н. Садовникова // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 12-17.
58. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова, Л.Г. Сулягина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – № 6. – С. 21.

59. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара г. Москвы / В.И.Шахгильдян, Т.Е. Васильева, А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 11. – С. 10-18.
60. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации» на 31 декабря 2020 г. – URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-..pdf>.
61. Структурные изменения клеточных популяций желудка при хроническом гастрите и хроническом гепатите в условия персистенции *Helicobacter pylori* / Г.И. Непомнящих, М.А. Бакарев, А.В. Юданов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-9. – С. 1878-1883.
62. Улюкин, И.М. Факторы, влияющие на когнитивные функции больных ВИЧ-инфекцией / И.М. Улюкин // Инфекционные заболевания. – 2014. – № 2. – С. 39-46.
63. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем / А.Е. Петухов, А.В. Надеждин, С.Т. Богстрандт [и др.] // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 42-47.
64. Халезова, Н.В. ВИЧ-инфекция и психиатрические расстройства: современный взгляд на проблему / Н.В. Халезова, Н.Г. Незнанов, Н.А. Беляков // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 14-32.
65. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие / А.А. Яковлев, А.Я. Комарова, В.Б. Мусатов [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 2. – С. 13-21.
66. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном Федеральном округе / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, М.В. Понятишина, Р.А. Ганченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 74-81.

67. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов / С.В. Моисеев, Г.М. Кожевникова, В.Г. Канестри, Д.Т. Абдурахманов // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 4. – С. 62-68.
68. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С. 31-36.
69. Цинзерлинг, В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинимоρφологических сопоставлений / В.А. Цинзерлинг // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 87-91.
70. Частота и характеристика сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов (по данным аутопсии) / В.С. Голышко, В.А. Снежицкий, Н.В. Матиевская, Н.И. Прокопчик // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 928-934.
71. Шарипова, Е.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 14-23.
72. Штейман, А.А. Медико-социальный портрет ВИЧ-инфицированных беременных женщин / А.А. Штейман // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 1, № 4. – С. 131-135.
73. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге – снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни / Н.А. Беляков, Т.Н. Трофимова, В.В. Розенталь [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 7-17.
74. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, М.В. Мациевич [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 689-697.
75. Эпидемиология и инфекции тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе Российской Федерации / Н.А. Беляков, Д.А. Лиознов,

- Н.В. Коновалова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 59-69.
76. Яковлев, А.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию / А.А. Яковлев, В.Б. Мусатов, М.А. Савченко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 84-89.
77. Якушин, С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 6-12.
78. Ястребова, Е.Б. Подходы к решению проблемы передачи ВИЧ от матери к ребенку и сохранения здоровья семьи с учетом медико-социальных характеристик / Е.Б. Ястребова, Т.Н. Виноградова, А.Г. Рахманова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 20-25.
79. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457. – P. 480-484.
80. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction / A. Cutrell, C. Brothers, J. Yeo [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 26, № 371(9622). – P. 1413.
81. Abbas, Z. Interleukin (IL)-1-beta and IL-10 gene polymorphism in chronic hepatitis C patients with normal or elevated alanine aminotransferase levels / Z. Abbas, T. Moatter // J. Pak. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 53. – P. 59-62.
82. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection / J. Wilkinson, M. Radkowski, J.M. Eschbacher, T. Laskus // Gut. – 2010. – Vol. 59, № 10. – P. 1394-1400.
83. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults / J.B. Nachega, M. Hislop, D.W. Dowdy [et al.] // J. Acquir Immune Defic. Syndr. – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 78-84.
84. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts / H. Andresen-Streichert, A. Muller, A. Glahn [et al.] // Dtsch. Arztebl Int. – 2018. – Vol. 115, № 18. – P. 309-315.

85. Alter, M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M. Alter // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 6-9.
86. Altered hippocampal-prefrontal activation in HIV patients during episodic memory encoding / J.M. Castelo, S.J. Sherman, M.G. Courtney [et al.] // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66, № 11. – P. 1688-1695.
87. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 1027-1031.
88. Antiviral NK cell responses in HIV infection: viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination / A. Iannello, O. Debbeche, S. Samarani [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 27-49.
89. APOL1 renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis / A. Cooper, H. Ilboudo, V.P. Alibu [et al.] // *eLife.* – 2017. – Vol. 6. – P. e25461.
90. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy / M. Duong, J.M. Petit, L. Piroth [et al.] // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 245-250.
91. Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study / J.I. Tsui, M.A. Whooley, A. Monto [et al.] // *J. Card Fail.* – 2009. – Vol. 15. – P. 451-456.
92. Azmi, A.N. Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management / A.N. Azmi, S.-S. Tan, R. Mohamed // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 78-92.
93. Bain, L.E. UNAIDS 90–90–90 targets to end the AIDS epidemic by 2020 are not realistic: comment on “Can the UNAIDS 90–90–90 target be achieved? A systematic analysis of national HIV treatment cascades / L.E. Bain, C. Nkoke, J.J.N. Noubiap // *BMJ Global Health.* – 2017. – Vol. 2. – P. e000227.

94. Bertrand, L. Antiretroviral Treatment with Efavirenz Disrupts the Blood-Brain Barrier Integrity and Increases Stroke Severity / L. Bertrand, L. Dygert, M. Toborek // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 39738.
95. Brenchley, J.M. Microbial translocation across the GI tract / J.M. Brenchley, D.C. Douek // *Ann. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 149-173.
96. Brew, B.J. The impact of HIV central nervous system persistence on pathogenesis / B.J. Brew, S.L. Barnes // *AIDS.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 113-121.
97. Bruggeman, E. HIV and kidney / E. Bruggeman, C. Bark, R.C. Kalayjian // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 479-485.
98. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City / J.E. Sackoff, D.B. Hanna, M.R. Pfeiffer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 397-406.
99. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy / R.J. Ellis, J. Badiee, F. Vaidaa [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25, № 14. – P. 1747-1751.
100. Central nervous system vasculitis and polyneuropathy as first manifestations of hepatitis C World / R.J. Carvalho-Filho, J.L. Narciso-Schiavon, L. HL. Tolentino [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 188-191.
101. Central Nervous System Vasculitis: Still More Questions than Answers / M.A. Alba, G. Espígol-Frigolé, S. Prieto-González [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 437-448.
102. Changes in circulating lipids level over time after acquiring HCV infection: results from ERCHIVES / A.A. Butt, P. Yan, T.G. Simon [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 510.
103. Chew, K.W. Virologic and immunologic aspects of HIV-hepatitis C virus coinfection / K.W. Chew, D. Bhattacharya // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30, № 16. – P. 2395-2404.
104. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms / L.E. Adinolfi, R. Zampino, L. Restivo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 13. – P. 3410-3417.

105. Clinical characteristics of HIV-infected patients with adjudicated heart failure / A.B. Steverson, A.E. Pawlowski, D. Schneider [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, № 16. – P. 1746-1758.
106. Cocaine-mediated enhancement of virus replication in macrophages: implications for human immunodeficiency virus-associated dementia / N.K. Dhillon, R. Williams, F. Peng [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 483-495.
107. Collins, L.F. Metabolic Syndrome in HIV/HCV Co-infected Patients / L.F. Collins, R.O. Adekunle, E.J. Cartwright // *Curr. Treat. Opt. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 11. – P. 351-371.
108. Comorbidities among US patients with prevalent HIV infection—a trend analysis / J. Gallant, P.Y. Hsue, S. Shreay, N. Meyer // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 216, № 12. – P. 1525-1533.
109. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257 / I. Ofotokun, L.H. Na, R.J. Landovitz [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60, № 12. – P. 1842-1851.
110. Contribution of hepatitis C virus and *Helicobacter pylori* coinfection as possible predisposing factors in the occurrence of gastric mucosal dysplasia / L.M. Abdel Mageed, M. Hafez, A.A. El-Hameed [et al.] // *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 231-236.
111. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment / D.J. Moore, E. Masliah, J.D. Rippeth [et al.] // *AIDS (London, England)*. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 879-887.
112. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C / S.W. Yeoh, A.C.N. Holmes, M.M. Saling [et al.] // *Hepatol. Int.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 294-304.
113. Dolutegravir-based or low-dose Efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1 / C. Kouanfack, M. Mpoudi-Etame, P. OmgbaBassega [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – P. 816-826.

114. Dolutegravir plus two different prodrugs of Tenofovir to treat HIV / W.D.F. Venter, M. Moorhouse, S. Sokhela [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 381. – P. 803-815.
115. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / European Association for the Study of the Liver // *Practice Guidelines.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170-1218.
116. Effects of age, HIV, and HIV-associated clinical factors on neuropsychological functioning and brain regional volume in HIV+ patients on effective treatment / N. Gawron, M. Choiński, B. Szymańska-Kotwica [et al.] // *J. NeuroVirology.* – 2019. – Vol. 25. – P. 9-21.
117. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study / C.P. Oliveira, C.R. Kappel, E.R. Siqueira [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164. – P. 221-226.
118. Ellis, R.J. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer / R.J. Ellis, P. Calero, M.D. Stockin // *Neuropsychol. Rev.* – 2009. – Vol. 19. – P. 144.
119. Expansion of innate CD5pos B cells expressing high levels of CD81 in hepatitis C virus infected liver / M.P. Curry, L. Golden-Mason, D.G. Doherty [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 642-650.
120. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection / A. Galossi, R. Guarisco, L. Bellis, C. Puoti // *J. Gastrointestinal Liver Dis.* – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 65-73.
121. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, L. Gragnani, C. Comarmond, A.L. Zignego // *Digestive Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 165-173.
122. Farr, S.A. Estradiol potentiates acetylcholine and glutamate-mediated post-trial memory processing in the hippocampus / S.A. Farr, W.A. Banks, J.E. Morley // *Brain Research.* – 2000. – Vol. 864, № 2. – P. 263-269.
123. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 356-359.

124. Gameiro, J. HIV and renal disease: a contemporary review / J. Gameiro, S. Jorge, J.A. Lopes // *Int. J. STD AIDS*. – 2018. – Vol. 29, № 7. – P. 714-719.
125. Gaslightwala, I. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / I. Gaslightwala, E.J. Bini // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 1026-1032.
126. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric lowgrade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis / S. De Vita, V. De Re, D. Sansonno [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 182-189.
127. Gatali, M. Women and HIV / M. Gatali, C. Archibald // *BMC Women's Health*. – 2004. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. S27.
128. Giles, M.L. Smoking and HIV: what are the risks and what harm reduction strategies do we have at our disposal? / M.L. Giles, C. Gartner, M.A. Boyd // *AIDS Res. Ther.* – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 26.
129. Golka, K. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)-a biomarker for long-term alcohol consumption / K. Golka, A. Wiese // *J. Toxicol. Environ Health B Crit. Rev.* – 2004. – Vol. 7, № 4. – P. 319-337.
130. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – 2016. – 133 p. – URL: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
131. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection / T. Preveden, E. Scarpellini, N. Milić [et al.] // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 11, № 9. – P. 813-819.
132. Hammer, H.F. Gut microbiota and inflammatory bowel disease / H.F. Hammer // *Dig Dis*. – 2011. – Vol. 29. – P. 550-553.
133. HCV EuResist Study Group. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions / V. Kartashev, M. Döring, L. Nieto [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2016. – Vol. 81. – P. 82-89.

134. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: epidemiology and management disparities / S.G. Al-Kindi, C. ElAmm, M. Ginwalla [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 218. – P. 43-46.
135. Hepatitis C virus and kidney disease / N. Kamar, L. Alric, J. Izopet, L. Rostaing // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 328-333.
136. Hepatitis C virus and neurological damage / M. Shilu, M. Faheem, S.M. Ibrahim [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8, №12. – P. 545-556.
137. Hepatitis C virus coinfection independently increases the risk of cardiovascular disease in HIV-positive patients / V. Fernández-Montero, P. Barreiro, C. de Mendoza [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 47-52.
138. Hepatitis C Virus Infection Increases the Risk of Developing Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Fabrizi, S. Verdesca, P. Messa, P. Martin // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 12. – P. 3801-3813.
139. Higher CD163 levels are associated with insulin resistance in hepatitis C virus-infected and HIV-infected adults / M. Reid, Y. Ma, R. Scherzer [et al.] // *AIDS.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 385-393.
140. HIV-associated immune complex kidney disease / E. Nobakht, S.D. Cohen, A.Z. Rosenberg, P.L. Kimmel // *Rev. Nephrol.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 291-300.
141. HIV/HCV coinfection and the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis / O. Osibogun, O. Ogunmoroti, E.D. Michos [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2017. – Vol. 24, № 11. – P. 998-1004.
142. HIV infection affects parietal-dependent spatial cognition: evidence from mental rotation and hierarchical pattern perception / P.J. Olesen, H.E. Schendan, M.M. Amick, A. Cronin-Golomb // *Behavioral Neuroscience.* – 2007. – Vol. 121, № 6. – P. 1163-1173.
143. HIV infection and high density lipoprotein metabolism / H. Rose, J. Hoy, I. Woolley [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 199, № 1. – P. 79-86.

144. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection / S.I. Khakoo, C.L. Thio, M.P. Martin [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 305. – P. 872-874.
145. Hoffman, C. HIV 2015/2016 / C. Hoffman, J.K. Rockstroh. – 2015. – 755 p. – URL: <http://www.hibook.com>.
146. Honda, K. The microbiome in infectious disease and inflammation / K. Honda, D.R. Littman // *Ann. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 759-795.
147. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides / S. Ciesek, M. Friesland, J. Steinmann [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, № 12. – P. 1859-1866.
148. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance / X. Zhang, D. Shen, Z. Fang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e71108.
149. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy / C.L. Addy, A. Gavrila, S. Tsiodras [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 2. – P. 627-636.
150. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term / S. Zicari, L. Sessa, N. Cotugno [et al.] // *ART Viruses*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 200.
151. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects / R.T. Chung, S.R. Evans, Y. Yang [et al.] // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16. – P. 1915-1923.
152. Impact of Hepatitis C Virus on the Circulating Levels of IL-7 in HIV-1 Coinfected Women / J. Kerzerho, E.J. McIlvaine, P. Anthony [et al.] // *JAIDS*. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 172-180.
153. Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive versus HIV-negative women: A preliminary study / P.M. Maki, M.H. Cohen, K. Weber [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 19. – P. 1661-1668.

154. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals in North America compared with the general population / D.R. Drozd, M.M. Kitahata, K.N. Althoff [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2017. – Vol. 75, № 5. – P. 568-576.
155. Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection / G. Indolfi, M. Resti // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 836-843.
156. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy / J.K. Rockstroh, A. Mocroft, V. Soriano [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 15, № 192(6). – P. 992-1002.
157. Koethe, J.R. Adipose Tissue and immune function: a review of evidence relevant to HIV infection / J.R. Koethe, T. Hulgan, K. Niswender // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 208, № 8. – P. 1194-1201.
158. Lake, J.E. The fat of the matter: obesity and visceral adiposity in treated HIV infection / J.E. Lake // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 211-219.
159. Lieberman-Blum, S.S. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection / S.S. Lieberman-Blum, H.B. Fung, J.C. Bandres // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, № 7. – P. 1228-1250.
160. Lipid Profiles in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy: Are Different Antiretroviral Drugs Associated with Different Lipid Profiles? / E. Fontas, F. van Leth, C.A. Sabin [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189. – P. 1056-1057.
161. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database / K.V. Heath, R.S. Hogg, K.J. Chan [et al.] // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 231-239.
162. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study / A.J.G. Hanley, K. Williams, A. Festa [et al.] // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 3140-3147.
163. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection – the

- Hawaii Aging with HIV Cohort / V. Valcour, P. Yee, A.E. Williams [et al.] // J. Neuro-Oncol. – 2006. – Vol. 12. – P. 387-391.
164. Maki, P.M. HIV, Cognition and Women / P.M. Maki, E. Martin-Thormeyer // Neuropsychol Rev. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 204-214.
165. Metabolic disorders and chronic viral disease: the case of HIV and HCV / L. Slama, C. Le Camus, L. Serfaty [et al.] // Diabetes Metab. – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 1-11.
166. Methamphetamine enhances HIV infection of macrophages / H. Liang, X. Wang, H. Chen [et al.] // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 172. – P. 1617-1624.
167. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J.M. Brenchley, D.A. Price, T.W. Schacker [et al.] // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12, № 12. – P. 1365-1371.
168. Microbiota-dependent marker TMAO is elevated in silent ischemia but is not associated with first-time myocardial infarction in HIV infection / J.M. Haissman, A. Knudsen, H. Hoel [et al.] // J. Acquir Immune Defic. Syndr. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 130-136.
169. Moore, J.X. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, national health and nutrition examination survey, 1988-2012 / J.X. Moore, N. Chaudhary, T. Akinyemiju // Prev. Chronic Dis. – 2017. – Vol. 14. – P. 160287.
170. Naggie, S. Hepatitis C Virus, Inflammation, and Cellular Aging: Turning Back Time / S. Naggie // Top Antivir Med. – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 3-6.
171. Neurocognition in Individuals Co-Infected with HIV and Hepatitis C / C.H. Hinkin, S.A. Castellon, A.J. Levine [et al.] // J. Addict Dis. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 11-17.
172. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: the role of inflammation / M. Senzolo, S. Schiff, C.M. D'Aloiso [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 29. – P. 3369-3374.

173. No gender differences in the progression of nervous system disease in HIV infection / K.R. Robertson, C. Kapoor, W.T. Robertson [et al.] // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 817-822.
174. Nou, E. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV / E. Nou, J. Lo, S.K. Grinspoon // *AIDS.* – 2016. – Vol. 30, № 10. – P. 1495-1509.
175. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs / M.B. McMennamin, A.D. Jackson, J. Lambert [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199, № 3. – P. 311-315.
176. O'leary, A. Women at Risk for HIV from a Primary Partner: Balancing Risk and Intimacy / A. O'leary // *Ann. Rev. Sex Res.* – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 191-234.
177. Ozkok, A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies / A. Ozkok, A. Yildiz // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 7544-7554.
178. Pathogenesis of HIV in the Central Nervous System / V. Valcour, P. Sithinamsuwan, S. Letendre, B. Ances // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8. – P. 54-61.
179. Pilakka-Kanthikeel, S. Interaction of drugs of abuse and microRNA with HIV: a brief review / S. Pilakka-Kanthikeel, M.P.N. Nair // *Front. Microbiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 967.
180. Plaque burden in HIV-infected patients is associated with serum intestinal microbiota-generated trimethylamine / S. Srinivasa, K.V. Fitch, J. Lo [et al.] // *AIDS.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 443-452.
181. Prevailing against pandemics by putting people at the centre. World AIDS Day report // UNAIDS. – 2020. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/prevailing-against-pandemics_en.pdf.
182. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women / D.L. Jacobson, T. Knox, D. Spiegelman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1837-1845.

183. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure / V. Di Martino, P. Lebray, R.P. Myers [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1426-1433.
184. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy / P.W. Mallon, J. Miller, D.A. Cooper, A. Carr // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 7. – P. 971-979.
185. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens / C.R. Fumaz, A. Tuldrà, M.J. Ferrer [et al.] // *Clin. Trial J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 244-253.
186. Quinn, T.C. HIV/AIDS in Women: An Expanding Epidemic / T.C. Quinn, J. Overbaugh // *Science*. – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1582-1583.
187. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach / C. Manichanh, L. Rigottier-Gois, E. Bonnaud [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 205-211.
188. Regionally specific brain volumetric and cortical thickness changes in HIV-infected patients in the HAART era / R. Sanford, A.L. Fernandez Cruz, S.C. Scott [et al.] // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2017. – Vol. 74, № 5. – P. 563-570.
189. Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucosa-associated lymphoid tissue in *Helicobacter pylori* infection / G. Cammarota, R. Cianci, R.L. Grillo [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 1126-1132.
190. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy / D. Marras, L.A. Bruggeman, F. Gao [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 522-526.
191. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review / A. Babiker, J. Jeudy, S. Kligerman [et al.] // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 343-362.
192. Roberts, E.A. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection / E.A. Roberts, L. Yeung // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 106-113.

193. Rockstroh, J.K. HIV and hepatitis C virus co-infection / J.K. Rockstroh, U. Spengler // *Lancet*. – 2004. – Vol. 4, № 7. – P. 437-444.
194. Sanchez, M.J. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications / M.J. Sanchez, N.V. Bergasa // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 55-63.
195. Schaefer, E.A.K. HCV and host lipids: an intimate connection / E.A.K. Schaefer, R.T. Chung // *Semin. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 358-368.
196. Schamberg, N.J. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: pathogenesis, clinical manifestations, and new therapies / N.J. Schamberg, G.V. Lake-Bakaar // *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. – 2007. – Vol. 3. – P. 695-703.
197. Serfaty, L. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data / L. Serfaty, J. Capeau // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 2. – P. 13-25.
198. Shiffman, M.L. Impact of hepatitis C virus therapy on metabolism and public health / M.L. Shiffman, N.T. Gunn // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 13-18.
199. Shim, J.O. Gut microbiota in inflammatory bowel disease / J.O Shim // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* – 2013. – Vol. 16. – P. 17-21.
200. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus patients in the U.S. / D.E. Banks, Y. Bogler, T. Bhuket [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 153-158.
201. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation / M.S. Kim, S.S. Hwang, E.J. Park, J.W. Bae // *Environ Microbiol. Rep.* – 2013. – Vol. 5. – P. 765-775.
202. Syed-Mohammed, J. Epidemiology of Hepatitis C / J. Syed-Mohammed, S.C. Gordon // *Clin. Liver Dis.* – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 140-142.
203. Tanaka, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. a016295.
204. Tanaka, T. The biology and medical implications of interleukin-6 / T. Tanaka, T. Kishimoto // *Cancer Immunol. Res.* – 2014. – № 2. – P. 288-294.

205. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women / R.C. Kaplan, L.A. Kingsley, A.R. Sharrett [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1074-1081.
206. The HIV Neuroimaging Consortium Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4+ counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment / X. Hua, C.P. Boyle, J. Harezlak [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2013. – Vol. 3. – P. 132-142.
207. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults / J. Chen, P. Muntner, L.L. Hamm [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140, № 3. – P. 167-174.
208. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 / Y.-W. Park, S. Zhu, L. Palaniappan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163, № 4. – P. 427-436.
209. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: relevance of non-characterized nodules / Z. Mariño, A. Darnell, S. Lens [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – P. 874-884.
210. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. HIV among Women. – 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/index.html>.
211. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system / S. Letendre, J. Marquie-Beck, E. Capparelli [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 65.
212. Valladares, G. The management of HCV-infected pregnant women / G. Valladares, A. Chacaltana, M.H. Sjogren // *Ann. Hepatol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 92-97.
213. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1 / S. Petta, M. Amato, D. Cabibi [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 1543-1552.
214. Wilkinson, J. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells / J. Wilkinson, M. Radkowski, T. Laskus // *J. Virology.* – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 1312-1319.

215. Women and girls and HIV // UNAIDS. – 2018. – URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/women_girls_hiv_en.pdf.
216. Yarlott, L. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders. A review / L. Yarlott, E. Heald, D. Fortona // J. Adv. Res. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 139-148.
217. 90–90–90 – An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic // UNAIDS. – 2016. – URL: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>.