

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени
Абуали ибни Сино»

УДК: 616.98;615. 281.8

На правах рукописи

Цой Виктория Николаевна

**Оценка эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии и
ее приверженность у ВИЧ-инфицированных в Республике
Таджикистан**

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни**

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Э.Р. Рахманов

Душанбе – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	7
Глава 1. Обзор литературы	13
1. 1. ВИЧ-инфекция как глобальная проблема для здравоохранения	13
1. 2. Высокоактивная антиретровирусная терапия	14
1.2.1. Цели лечения ВИЧ-инфекции и основные группы препаратов ВААР	14
1.2.2. Показания к началу ВААРТ и стартовые схемы.....	16
1.2.3. Оценка эффективности проводимой ВААРТ.....	22
1. 3. Приверженность к высокоактивной антиретровирусной терапии.....	27
1.3.1. Что такое приверженность в лечении ВИЧ-инфекции.....	27
1.3.2. Методы оценки приверженности	28
1.3.3. Факторы, влияющие на приверженность.....	29
Глава 2. Материалы и методы исследования	33
2.1. Характеристика исследуемого материала.....	35
2.2. Методы обследования больных.....	37
2.3. Методы оценки эффективности, проводимой ВААРТ.....	40
2.4. Методы оценки приверженности терапии.....	42
2.5. Статистическая обработка данных.....	44
Глава 3. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период с 1991-2016 г.г	45
3.1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан.....	45
3.2. Распределение ВИЧ-инфицированных по путям передачи инфекции, по полу и возрасту в Республике Таджикистан	49
3.3. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в г. Душанбе	53

3.4. Высокоактивная антиретровирусная терапия в Республике Таджикистан.....	55
Глава 4. Оценка эффективности проводимой ВААРТ за период 2006-2016 гг.....	58
4.1. Схемы ВААРТ, назначенные пациентам с ВИЧ-инфекцией.....	58
4.2. Оценка клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов и его изменения на фоне применения ВААРТ.....	62
4.3. Вирусологическая эффективность от применения ВААРТ.....	66
4.4. Клиническая эффективность у пациентов, получавших ВААРТ.....	69
Глава 5. Оценка приверженности к ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией.....	80
5.1. Приверженности к ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией	80
5.2. Основные факторы, влияющие на приверженность к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов	86
Обсуждение результатов	91
Заключение	98
Список литературы	101

Перечень сокращений и условных обозначений

АРВ	антиретровирусная
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВН	вирусная нагрузка
ВСВИС	воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ГБАО	Горно-Бадахшанская автономная область
ГКИБ	Городская клиническая инфекционная больница
ДЭН	дозорный эпидемиологический надзор
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
РРП	Районы Республиканского подчинения
ИП	ингибиторы протеазы
ИФА	иммуноферментный анализ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПМЛ	прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
ЗТС	ламивудин
AZT	зидовудин
ABC	абакавир
EFV	эфавиренз
FTC	эмтрицитабин
LPV	лопинавир
NVP	невирапин
r	ритонавир
TDF	тенофовир

Введение

Актуальность и необходимость проведения исследования по теме диссертации.

ВИЧ/СПИД в настоящее время рассматривается экспертами ВОЗ, как угроза безопасности жизнедеятельности человечества и представляет угрозу национальной безопасности многих стран мира [ВОЗ,2015]. Инфекционная болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ-инфекция, в финале которой развивается смертельный синдром приобретённого иммунного дефицита (СПИД) реально угрожает перспективам человеческого развития и экономическому росту, может привести к катастрофическим последствиям [Иоанниди Е.А., 2009; Беляков Н.А., 2011; Бартлетт Д. и соавт., 2010].

Возрастает заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди групп, которые особенно уязвимы и сталкиваются с политической и социальной изоляцией, особенно среди работников секс-бизнеса, людей, употребляющих инъекционные наркотики, транссексуалов, мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами и заключенных [Amon J.J., 2018; Laborde-Balen G., 2018].

С появлением специфической терапии, ВИЧ-инфекция из категории смертельной перешла в категорию хронических заболеваний, которую можно лечить [Рахманова А.Г.,2011; Покровский В.В. и соавт., 2014].

При лечении ВИЧ-инфекции необходим строгий контроль за эффективностью проводимой терапии, так как своевременная диагностика неэффективности ВААРТ даёт возможность лечащему врачу найти причину неудачи в лечении и выбрать оптимальное решение в сложившейся ситуации [Бартлетт Дж., 2011; Хоффман К., 2015;]. Однако даже самые современные методы лечения не окажут должного эффекта, если пациент не будет четко следовать врачебным рекомендациям, соблюдать приверженность к терапии.

Степень изученности научной проблемы

В Республике Таджикистан с каждым годом эпидемиологическая ситуация по ВИЧ/СПИДу ухудшается, и дальнейший прогноз остаётся крайне неблагоприятным, так как отмечается нарастание уровня кумулятивной поражённости населения ВИЧ-инфекцией. Применение антиретровирусной терапии в Республике Таджикистан с 2006 года способствует значительному снижению числа летальных случаев от ВИЧ-инфекции, но риск неблагоприятного исхода остаётся высоким у больных с ВИЧ-инфекцией диагностированной в продвинутой стадии [Турсунов Р.А., 2014; Рафиев Х.К. с соавт., 2012].

Важным аспектом в лечении ВИЧ-инфекции является высокая приверженность к терапии, т.е. строгое соблюдение режима приёма препаратов и выполнение всех назначений врача. Известно, что снижение уровня приверженности ВААРТ всего на 10% сопровождается неэффективностью терапии и повышением смертности в 4 раза [Беляева В.В., 2011; Boyer S. с соавт., 2013; Meresse M., с соавт., 2014]. Но перед больными, принимающими ВААРТ, стоит немало факторов, препятствующих высокой приверженности лечению [Федяева О.Н., 2014; Hills E.J. с соавт., 2014].

Учитывая отсутствие комплексного изучения данной проблемы в качестве одной из актуальных задач здравоохранения Таджикистана, нами решено провести данное исследование.

Теоретическая и методологическая основы исследования

Данная работа была основана на научных статьях, больших клинических исследованиях, монографиях. Основу методологических исследований составляли клиническое обследование больных, лабораторные и инструментальные методы исследования, анкетирование пациентов.

Общая характеристика работы

Цель исследования: Изучить эффективность проводимой ВААРТ, выявить негативные факторы, влияющие на приверженность лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Таджикистан.

Объект исследования

Объектом исследования служили 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, и получающие высокоактивную антиретровирусную терапию.

Предмет исследования

Предметом исследования была динамика показателей CD4 лимфоцитов, вирусной нагрузки РНК ВИЧ, оппортунистические заболевания, результаты анкетирования, данные амбулаторных карт больных.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологическую ситуацию ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период 1991-2016 гг.
2. Оценить эффективность схемы ВААРТ первого ряда и альтернативные схемы у ВИЧ позитивных больных.
3. Оценить степень приверженности ВААРТ и выявить негативные факторы, влияющие на нее у населения Республики Таджикистан.
4. Усовершенствовать методы по оценке и повышению приверженности ВААРТ в Республике Таджикистан.

Методы исследования

В работе применялись клиничко-лабораторные (общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, проточная цитофлуорометрия, ИФА, ПЦР), инструментальные методы исследования (рентгенография грудной клетки, эластометрия печени)

Отрасль исследования

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни: подпункт 3.2. Клинические проявления инфекционных болезней у детей и взрослых;

нарушение функций всех органов и систем, в том числе и при сопутствующих заболеваниях; диагностика инфекционных заболеваний с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе интегральных методов на компьютерной основе; дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний между собой и другими болезнями неинфекционной природы; подпункт 3.3. Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию (вакцинотерапию, серотерапию), иммунорегулирующую терапию (иммуностимуляция, иммунодепрессия), интерферонотерапию, интерфероностимулирующую терапию вирусных инфекций, оценка показаний, противопоказаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения и осложнений терапии; показания к проведению превентивного (профилактического) лечения; возможности немедикаментозного лечения, включая санитарно-курортное лечение и психотерапию; лечение последствий перенесенных инфекционных заболеваний (резидуальные формы); принципы реабилитационной терапии; организация экстренной специализированной помощи инфекционным больным при неотложных состояниях.

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно согласно установленному плану. На первом этапе нами была изучена научная литература по данной проблеме, затем была сформирована тема, цель диссертации. На втором этапе происходил набор пациентов, анализ полученных результатов (уровень CD4 лимфоцитов до лечения и на фоне лечения, уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ, комплексная оценка приверженности с учётом анкетирования и анализа амбулаторных карт больных, составление таблиц, статистическая обработка данных. На следующем этапе была написана диссертация.

Основная информационная и экспериментальная база

В данной работе была изучена информация (диссертации, защищенные в Республике Таджикистан, Российской Федерации, научные статьи журналов, конференций) по вопросам распространения ВИЧ-инфекции, лечения и приверженности к терапии. Исследования проводились на базе Городской клинической инфекционной больницы и Городского центра по профилактике и борьбе со СПИДом г. Душанбе.

Достоверность диссертационных результатов

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии ВИЧ-инфекции, приверженности к ВААРТ.

Научная новизна исследования. Впервые в РТ проведено комплексное исследование по изучению распространенности ВИЧ-инфекции за период с 1991-2016 гг. Установлен основной возраст инфицированных больных, путь инфицирования ВИЧ-инфекцией, определены группы населения с высоким риском заражения. Впервые была дана характеристика различных схем ВААРТ применяемые в республике, зафиксированы побочные явления отмечающиеся при приёме препаратов. Была установлена эффективность специфической терапии ВИЧ с учетом иммунологического, вирусологического и клинического критерия. Выявлена доля дискордантного ответа на лечение ВИЧ-инфекции.

Впервые были установлены негативные факторы, препятствующие приверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных в Республике Таджикистан. Установлено, что метод анкетирования для оценки приверженности не является достоверным, данный метод необходимо комбинировать с методом подсчета выпитых доз, а наиболее точным методом оценки приверженности является рутинное определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ.

Теоретическая ценность исследования

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Практическая ценность исследования. По материалам исследования была изучена распространенность ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан, установлен основной возраст больных, выявлены основные пути заражения инфекцией. Была установлена эффективность ВААРТ первого ряда и альтернативных схем у ВИЧ-инфицированных больных. Выявлены факторы, влияющие на приверженность к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных в Республике Таджикистан. Результаты исследования будут учтены в лечении больных с ВИЧ-инфекцией в специализированных учреждениях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространение ВИЧ-инфекции в РТ происходит за счет уязвимых групп населения, таких как: трудовые мигранты и их жёны, потребители инъекционных наркотиков. В РТ основной путь инфицирования половой, однако в г. Душанбе преобладает парентеральный, за счет ПИН. Эпидемии подвержено больше мужское население в трудоспособном возрасте.

2. В РТ зарегистрированы все группы препаратов антиретровирусной терапии, но наиболее широкое применение получила комбинация в стандартных дозах - тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз, так как упрощает приём лекарств (3 препарата в одной таблетке). При комплексной оценке эффективности ВААРТ первого ряда иммунологическая эффективность достигнута в 88,3%, вирусологическая в 66,7%, клиническая в 77,5%, неэффективность терапии выявлена у 4,2%, дискордантный ответ на лечение получен у 15,8% исследуемых. При исследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией было выявлено преобладание синдрома ВИЧ-кахексии (58,3%), длительной лихорадки неясного генеза (55,0%), длительной диареи неясного генеза (51,1%), анемии (35,8%), ко-инфекции ВИЧ/ВГС (40,0%), туберкулёз

легких (14,2%) и кандидоз полости рта и ротоглотки (19,2%) в клинической картине ВИЧ-инфекции.

3. При оценке приверженности ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных высокая приверженность отмечена у 65,8% исследуемых больных, средняя 10,8%, низкая у 6,7%, прервали терапию 16,7% больных с ВИЧ-инфекцией. Причиной плохой приверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных являлось употребление наркотических веществ 11,7%, алкоголя 2,5%, развитие побочных явлений на препараты ВААРТ у 6,7%.

4. Оценка приверженности методом анкетирования не является совершенным, так как возможно умышленное сокрытие факта пропуска приёма препарата, данный метод необходимо комбинировать с подсчетом количества выпитых доз за месяц. Также необходимо расширить охват по определению вирусной нагрузки РНК ВИЧ методом ПЦР. При развитии любых побочных реакций необходима постоянная консультативная поддержка лечащего врача для своевременной диагностики угрожающих жизни состояний. В свою очередь, психологическая помощь как со стороны лечащего врача, так и социального работника в преодолении трудных моментов важна в лечении ВИЧ-инфекции.

Для формирования приверженности к ВААРТ у ПИН с ВИЧ-инфекцией необходимо включать таких больных в программу по заместительной терапии метадонем.

Личный вклад соискателя. Автором в полном объёме самостоятельно были выполнены все запланированные виды клинико-эпидемиологических исследований, включая их организацию, сбор первичных данных, обобщение, статистическую обработку и анализ с последующей оценкой. При личном участии автора разработан дизайн исследования, подготовлены и апробированы аналитические таблицы, а также систематизированы и обобщены результаты лабораторных исследований. По материалам диссертации лично подготовлены публикации, доклады для выступлений.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Основные положения и результаты работы представлены на: годовых научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (г. Душанбе 2012-2018 гг.), годовых научно-практических конференциях ТГМУ имени Абуали ибни Сино, Душанбе (2012-2018 гг.), на заседании проблемной экспертной комиссии по инфекционным болезням, эпидемиологии, гигиене, кожным болезням, детским инфекционным болезням ТГМУ (Душанбе, 2018 г.).

Опубликование результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых научных журналах, входящих в реестр рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы и 3 глав собственных результатов исследований, обсуждения результатов, заключения и списка литературы, включающего 197 источника (из них 56 отечественных и 141 зарубежных). Работа содержит 22 таблицы и 4 рисунка.

Глава 1. Обзор литературы

1. 1. ВИЧ-инфекция как глобальная проблема для здравоохранения.

ВИЧ-инфекция – это хроническая антропонозная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется прогрессирующим поражением иммунной системы, приводящее к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД) и смерти от вторичных заболеваний. Возбудителем заболевания является ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) - лимфотропный вирус, относящийся к семейству *Retroviridae* роду *Lentivirus*. Вирус был открыт в 1983 году одновременно французским вирусологом Л. Монтанье и американским ученым Р. Галло. Выделяют 2 типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые различаются по структурным и антигенным характеристикам. На сегодняшний день считается, что ВИЧ-2 менее патогенен, чем ВИЧ-1 и встречается только в некоторых районах Западной Африки, и им вызвано менее 1% случаев ВИЧ-инфекции во всем мире [12,42,56].

Первый случай СПИДа был зарегистрирован в США у пациента – мужчины, практикующего секс с мужчинами и имеющего одновременные клинические проявления редко встречающихся заболеваний – пневмоцистной пневмонии и саркомы Капоши [8]. Несмотря на проведение многочисленных профилактических мер, эпидемия набирает темп и всё большее количество людей становятся инфицированными ВИЧ-инфекцией [8,41,91].

На сегодняшний день это заболевание официально регистрируют почти во всех странах мира, масштабный характер распространения, охватывает все большее количество людей. Согласно официальным данным ВОЗ на июнь 2017 года, на конец 2016 г. в мире насчитывалось примерно 36,7 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2016 году. От причин, связанных с ВИЧ, только в 2016 г. во всем мире умерло 1,0 миллиона человек. Наиболее пораженным регионом является Африканский регион — здесь в 2016 г. проживало 25,6 миллиона

человек с ВИЧ-инфекцией. На Африканский регион приходится также почти две трети общего глобального числа новых случаев инфицирования ВИЧ [44].

В Республике Таджикистан эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции нельзя рассматривать изолированно от ситуации в мире, прежде всего стран СНГ куда направлен основной поток трудовых мигрантов. В настоящее время в Таджикистане эпидемия ВИЧ-инфекции развивается за счет контингента населения с повышенным поведенческим риском по отношению к ВИЧ (потребители инъекционных наркотиков, трудовые мигранты и их жёны, работники секса). Состояние проблемы ВИЧ-инфекции в стране вызывает серьёзную обеспокоенность в связи с нарастанием интенсивности эпидемического процесса, а также поражение инфекцией молодого, трудоспособного населения [25,34].

1. 2. Высокоактивная антиретровирусная терапия

1.2.1. Цели лечения ВИЧ-инфекции и основные группы препаратов

ВААРТ

История антиретровирусной терапии (АРВ) начинается с 1987 года с разработки первого препарата для лечения ВИЧ-инфекции – зидовудина, аналога тимидина. Однако, монотерапия зидовудином не справилась с прогрессирующим заболеванием. В дальнейшем для борьбы с ВИЧ-инфекцией разрабатывались новые классы препаратов, благодаря которым ВИЧ-инфекцию стало возможным лечить, смертельное заболевание стало хроническим. На июль 2014 года зарегистрировано более 30 препаратов для лечения ВИЧ-инфекции [56,126].

Основные группы препаратов

1. Нуклеозидные / нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Являясь дефектным аналогом того или иного нуклеозида, эти препараты встраиваются в строящуюся цепочку вирусной ДНК, обратная транскриптаза ВИЧ не может пристроить к ним следующий нуклеозид, и дальнейшее построение цепочки нарушается.

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Эти препараты встраиваются в активный центр фермента вируса и таким образом блокируют дальнейшее построение ДНК ВИЧ.

3. Ингибиторы протеазы (ИП). Блокируют активный центр протеазы вируса и нарушают формирование вирусных белков

4. Ингибиторы проникновения (антагонисты корцепторов и ингибиторы слияния)

5. Ингибиторы интегразы

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции применяют высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), что представляет собой комбинацию трех и более антиретровирусных препаратов с различными механизмами действия. Этот термин относится к любой схеме АРВ, которая способна подавить репликацию ВИЧ до неопределяемых в полимеразной цепной реакции (ПЦР) уровней и поддерживать такое состояние в течение многих месяцев и лет у значительного числа больных [5,35,48].

Основная цель ВААРТ- это увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больного. Для этого необходимо снизить вирусную нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до <50 копий/мл) и удерживать ее на этом уровне в течение как можно более длительного времени для того, чтобы остановить прогрессирование заболевания и предотвратить или отсрочить формирование резистентности вируса к препаратам, а также восстановить функцию иммунной системы — как количественные показатели (повышение количества лимфоцитов СД4 до нормального уровня), так и качественные (восстановление адекватного патоген-специфического иммунного ответа) [29,37]. Хотя на сегодняшний день применение антиретровирусных препаратов значительно удлиняет жизнь ВИЧ-инфицированных, но качество их жизни значительно ниже, чем у населения в целом [130].

ВААРТ должна состоять из таких схем лечения, чтобы достичь клинических, вирусологических и иммунологических целей и при этом сохранить возможности использования как можно более широкого спектра антиретровирусных препаратов в дальнейшем, снизить риск побочных эффектов и токсичного действия препаратов и облегчить пациенту соблюдение режима лечения [4,72,146].

Профилактикой передачи ВИЧ-инфекции является снижение рискованного поведения [93,101,163], а также, специфическое лечение ВИЧ, такое как ВААРТ, что способствует уменьшению числа случаев передачи ВИЧ половым путём на 96% [70,129,189] и может способствовать остановке пандемии [58,97,124]. Также, получены обнадеживающие результаты при использовании моноклональных антител для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции половым путём [198].

1.2.2. Показания к началу ВААРТ и стартовые схемы

Известно, что без применения ВААРТ, ВИЧ-инфекция имеет тенденцию к прогрессированию, количество CD4 лимфоцитов будет уменьшаться, а уровень ВН нагрузки увеличиваться, что в конечном итоге приведет к летальному исходу [95,117,192]. Установлено, что у потребителей психоактивных веществ прогрессирование ВИЧ-инфекции идет быстрее [46,90]. Показания к началу лечения базируются на трех критериях: клиническое течение заболевания, количество клеток CD4 и вирусная нагрузка [5,113].

Терапия ВИЧ-инфекции должна быть непрерывной, долгосрочной, так как эпизодическое применение ВААРТ обусловлено снижением количества CD4 и риском развития оппортунистических инфекций [29,86]. Если раньше терапию начинали при количестве 200 клеток CD4, то сейчас с улучшением качества и переносимости препаратов, терапию стали начинать раньше [38,96,177,196]. Раннее начало лечения ассоциируется с клинической пользой и выгодами с точки зрения профилактики ВИЧ, улучшения показателей выживаемости и снижения частоты ВИЧ-инфекции среди населения [43,112].

Также расчеты показывают, что ранее начало антиретровирусной терапии является экономически эффективным для населения с низким и средним доходами [107].

Приоритетом для программ по ВИЧ должны стать расширение охвата антиретровирусной терапией пациентов, во-первых с количеством лимфоцитов CD4 ниже 350 клеток/мкл и в случаях тяжелого течения заболевания или его поздней стадии, а затем с количеством ниже 500 клеток/мкл [44,87].

Открытым вопросом стоит начало ВААРТ сразу же после заражения ВИЧ-инфекцией. Начало ВААРТ в период окна значительно увеличивает количество CD4-лимфоцитов, но неизвестно как повлияет это на прогрессирование ВИЧ-инфекции [114]. Кратковременная ВААРТ при первичном проявлении инфекции может задержать прогрессирование заболевания, и не было выявлено негативного влияния прерывания терапии на клинические исходы [183].

У пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции раннее начало антиретровирусной терапии до снижения количества CD4 ниже 250 кл/мкл значительно увеличивает выживаемость по сравнению с отсроченным началом терапии [110,176]. При уровне CD4 лимфоцитов более 350 клеток/мкл, ВААРТ терапию необходимо начинать учитывая вирусную нагрузку, скорость снижения CD4 лимфоцитов и сопутствующие заболевания [4,12,72]. Для ВИЧ-инфицированных больных с агрессивным типом течения инфекции необходимо начинать ВААРТ с первых месяцев заболевания, независимо от уровня CD4 лимфоцитов [30,36].

Известно, что смертность у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-инфекция и туберкулез высокая. Перед началом ВААРТ необходимо обследовать больного на наличие туберкулеза [26,38,64]. Так как, оптимальное время начала ВААРТ в отношении терапии туберкулеза остаётся спорным. Начало ВААРТ в период лечения туберкулеза значительно повышает выживаемость [131,187]. Начало ВААРТ через 2 недели после начала лечения туберкулеза

значительно улучшило выживание среди ВИЧ-инфицированных взрослых с количеством CD4 200 клеток/мкл или меньше [106,188]. Отсрочка начала ВААРТ в течение первых 4 недель терапии туберкулеза у пациентов с более высоким числом Т-лимфоцитов CD4 уменьшает риск синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) и других неблагоприятных эффектов ВААРТ не увеличивая риск СПИДа или смерти [38,187]. Сложность ведения таких пациентов заключается в наличии лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов и рифамицина — важного компонента схемы противотуберкулезной терапии [4,26]. Однако, немедленное начало ВААРТ при туберкулезном менингите оказывает отрицательное влияние на продолжительность жизни [188].

Пациентам с оппортунистическими инфекциями необходимо начинать ВААРТ независимо от количества CD4 лимфоцитов. При выборе времени начала необходимо учитывать характер имеющейся оппортунистической инфекции, возможные лекарственные взаимодействия и побочные действия при одновременном приеме лекарственных средств применяемые для лечения оппортунистической инфекции и ВААРТ [5,26,43].

Как можно быстрее начинают ВААРТ при заболеваниях и состояниях для которых нет эффективных способов лечения помимо антриретровирусной терапии (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), микроспоридиоз, криптоспоридиоз, ВИЧ-ассоциированная нефропатия и ВИЧ-ассоциированная деменция осложнения развернутой ВИЧ-инфекции) [44,56]. При заболеваниях, для которых есть эффективные методы лечения помимо ВААРТ и есть риск развития синдрома восстановления иммунитета, то специфическую терапию ВИЧ начинают в течении 2 недель [38,135].

При выборе схемы лечения не рекомендуется применение моно- и битерапии, поскольку они менее эффективны по сравнению с комбинированной АРВ терапией и высока вероятность развития

резистентности вируса в течение первых нескольких месяцев лечения [29,33,52].

По результатам ряда исследований рекомендовано, перед началом приёма ВААРТ определить резистентность ВИЧ к препаратам [116,179], что позволит выбрать наиболее эффективную схему, однако из-за ряда причин это не входит в перечень обязательных мероприятий [31,173,197].

Выраженного превосходства какой-либо одной специфической комбинации до настоящего времени установлено не было [53,125]. Выбор схемы должен основываться на токсических действиях препаратов, наличие сопутствующей патологии [45,50,178], на личностных предпочтениях больного и с учётом типа реагирования пациента к своему заболеванию [30,108,191].

Три полностью активных антиретровирусных препарата необходимы для обеспечения оптимального ответа на схемы первого ряда и для предотвращения приобретения лекарственной устойчивости [55,111]. Схемы ВААРТ второй линии также доказали свою эффективность и имеют те же риски неудачи, что и схемы первой линии [5,161].

В схеме первого ряда как правило, используются комбивир (зидовудин + ламивудин) и стокрин (эфавиренз), но по состоянию больного или иммунного статуса в схемах 1-го ряда могут быть использованы другие препараты, в том числе ингибиторы протеазы [29,35,47].

Согласно рекомендациям ВОЗ [43,44] в качестве предпочтительной схемы для начала ВААРТ рекомендуется:

- тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз как комбинированный препарат с фиксированными дозами. Если эта схема противопоказана или не имеются в наличии, рекомендуется одна из следующих схем:
- Зидовудин + ламивудин + эфавиренз (AZT + 3TC + EFV)
- Зидовудин + ламивудин + невирапин (AZT + 3TC + NVP)

- Тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + невирапин

Согласно Национальному клиническому протоколу Министерства здравоохранения РТ от 2015 года лечение ВИЧ-инфекции рекомендовано начинать со стартовой схемы, включающая в себя комбинацию двух НИОТ (зидовудин или абакавир + ламивудин; тенофовир или абакавир + эмтрицитабин) с ННИОТ (эфавиренз). Если эфавиренз использовать нельзя, его заменяют на усиленный ритонавиром ингибитор протеазы (ИП) или невирапин (альтернативные препараты); приемлема замена эфавиренза на третий НИОТ или ралтегравир [26].

Комбинация абакавир с ламивудином доказала свою эффективность у пациентов, ранее не получавшие ВААРТ [195]. При применении комбинации ламивудина с абакавиром время снижения вирусной нагрузки значительно меньше, по сравнению с комбинацией тенофовира с эмтрицитабином [57,66], но при приеме абакавира с ламивудином повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний [65,180]. В одном исследовании комбинация абакавира с ламивудином (ABC/3TC) и тенофовира с ламивудином (TDF/FTC) обеспечивали сравнимую противовирусную эффективность, безопасность и переносимость при комбинации с лопинавиром / ритонавиром у пациентов, не получавшие раннее лечение [172]. Использование абакавира является допустимым в качестве возможного резервного варианта в особых ситуациях, но он не рекомендуется в качестве предпочтительных альтернативных вариантов с позиции принципов оптимизации назначения антиретровирусных препаратов (АРВ-препаратов) [43].

Схема ВААРТ, состоящая из 3 препаратов группы НИОТ, таких как зидовудин, ламивудин, абакавир является классической и может применяться тогда, когда другие препараты из группы ИП или ННИОТ противопоказаны [15,26].

В первой схеме ВААРТ применяют один препарат из класса ННИОТ такой, как эфавиренз или невирапин. Оба препарата имеют одинаковую

эффективность в стартовых схемах в комбинации с НИОТ, но имеют различные побочные эффекты [109,154]. Одна доза невирапина во время родов снижает перинатальную передачу ВИЧ-1, но часто приводит к мутации вируса и устойчивости к невирапину у матери и младенца [175]. Для беременных женщин наиболее эффективна схема включающая тенофовир, эмтрицитабин и лопинавир/ритонавир, нежели невирапин [69].

При выборе схемы ВААРТ между препаратами групп ННИОТ (эфавиренз) и ИП (атазанавир/ритонавир), необходимо учитывать абсолютные различия в побочных эффектах, переносимости и метаболических различиях, которые следует учитывать у отдельных пациентов с повышенным риском [5,63].

При применении ингибиторов протеазы в терапии второй линии, отмечается существенная вирусологическая активность без признаков повышенной токсичности [75]. При лечении Калетрой обеспечивается высокий устойчивый вирусологический ответ вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и количества СД4 лимфоцитов, прогрессивный рост количества СД4 клеток на протяжении длительного срока применения [47,75].

Если говорить о безопасности и эффективности, то схема долутегравир + абакавир + ламивудин превосходит схему эфавиренз + тенофовир + эмтрицитабин [104].

Применение препарата маравирок может предупредить развитие воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС), также он имеет низкую гепатотоксичность и оправдано его назначение в комплексной терапии ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов [28,103]. Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность как у пациентов с опытом лечения, так и у наивных пациентов с R5-тропным ВИЧ-1 и отмечается более существенный рост количества СД4 клеток [88,150,151].

1.2.3. Оценка эффективности, проводимой ВААРТ.

Для оценки эффективности противовирусной терапии используются клинические и лабораторные критерии.

Клинические критерии - оценка прогрессирования ВИЧ-инфекции и течения вторичных заболеваний - являются наиболее доступными показателями клинической эффективности лечения для практикующего врача. Однако, при краткосрочном наблюдении клинические критерии недостаточно достоверны. Это обусловлено характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамикой заболевания, невозможностью быстрого восстановления угнетенного иммунитета. Более того, при эффективной терапии и восстановлении иммунитета клинические проявления некоторых вторичных оппортунистических заболеваний наоборот начинают проявляться более ярко (ВСВИС) [22,39,141]. Поэтому прогрессирование имеющегося или появление нового вторичного заболевания у больного ВИЧ-инфекцией на фоне ВААРТ в течение первых 12-24 недель ее проведения не рассматривается как признак неэффективности лечения, особенно если до начала ВААРТ количество CD4 лимфоцитов было менее 50 клеток/мкл, а уровень РНК ВИЧ – более 100 000 копий/мл [29,56].

Клиническая неэффективность терапии определяется как развитие эпизода новой оппортунистической инфекции или обострение латентной оппортунистической инфекции, входящих в диагностические критерии СПИДа, через 3 месяца от начала ВААРТ [12,33].

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС) не является признаком неэффективности терапии. ВСВИС –это появление новых или обострение ранее пролеченных инфекционных или неинфекционных заболеваний у инфицированных пациентов на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на ВААРТ [4,10,22].

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ВСВИС являются выраженная иммуносупрессия на момент начала ВААРТ ($CD4 <$

200 кл/мкл), наличие различных вариантов ко-инфекций (повышенная антигенная нагрузка) и быстрое снижение вирусной нагрузки на фоне приёма ВААРТ Клинические проявления ВСВИС характеризуются тяжелым течением обострений наиболее распространенных ко-инфекций (ВГС-инфекции, токсоплазма, ВЭБ-инфекции, туберкулеза и др.) [22,141,145].

Из лабораторных критериев оценки эффективности лечения наиболее информативной в настоящее время считается концентрация РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) [73,85,152]. При оценке экономической эффективности альтернативных стратегий для мониторинга состояния пациента, вирусный контроль нагрузки следует рассматривать только после того, как был достигнут полный охват антиретровирусной терапией [40,87].

Вирусологическим успехом обычно считается снижение вирусной нагрузки ниже порога количественного определения, равного 50 копий/мл. Это основано на опыте, свидетельствующем о том, что чем быстрее и (прежде всего) сильнее упадет уровень вирусной нагрузки, тем дольше сохранится эффект терапии. Определяемый уровень вирусной нагрузки через 6 месяцев практически всегда следует расценивать как неудачу [12,32,29].

ВОЗ рекомендует использовать пороговое значение 1000 копий/мл, основываясь на том факте, что риск передачи ВИЧ и прогрессирования заболевания очень низок, когда вирусная нагрузка ниже 1000 копий/мл. Вирусологическая неудача определяется как стойкое выявление вирусной нагрузки на уровне выше 1000 копий/мл (два последовательных измерения вирусной нагрузки в течение 3 месячного интервала с поддержкой приверженности между измерениями) как минимум через 6 месяцев после начала ВААРТ [43].

Исследования показывают, что около 70% пациентов, получающих ВААРТ первого ряда, у которых первоначально имеет место высокая вирусная нагрузка, вновь достигают вирусологической супрессии после проведения вмешательств, направленных на повышение приверженности лечению. Таким образом, недостаточная приверженность лечению в

большинстве случаев оказывается причиной увеличения вирусной нагрузки [7,44,146].

В качестве вирусологического критерия успеха произвольно был выбран пороговый уровень вирусной нагрузки, равный 20 или 50 копиям/мл. Он определяется имеющимися в настоящее время методами оценки вирусной нагрузки. Однако не доказано, что вирусная нагрузка 60 копий/мл действительно хуже, чем 30 копий/мл, и характеризуется снижением шансов на терапевтический успех [56]. Есть данные о том, что при стойко низком уровне вирусной нагрузки (20-50 копий/мл), у пациента отсутствует повышенный риск вирусологической неудачи, по сравнению с пациентами, у которых вирусная нагрузка остается на уровне ниже 20 копий/мл [168]. В других же исследованиях была выявлена прямая взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки (даже при низких показателях вiremии) и вероятностью вирусологической неудачи [73,194].

Повторно определяемая вирусная нагрузка, должна дифференцироваться от «скачка», при котором однократное повышение вiremии не является значимым. Такая ситуация может указывать на развитие резистентности. Стало известно, репликация вируса и формирование новых типов резистентности могут продолжаться сами по себе, даже при низком содержании вируса [71,138].

Скачки вирусной нагрузки являются частым феноменом на фоне ВААРТ, они наблюдаются в 20-40 % случаев[144]. Остается неизвестным влияет ли приверженность на развитие данного феномена. В одних исследованиях эта взаимосвязь не была выявлена, в других, напротив она была выраженной [102]. Скорее всего в развитии скачка вирусной нагрузки играют роль иммунологические механизмы, если на момент начала ВААРТ уровень CD4 будет высоким, то скачки возникают реже [144]. Не исключено, что сопутствующие инфекции также могут активировать иммунную систему, которая повышает риск появления скачков вирусной нагрузки, обусловленных всего лишь высвобождением вирусов из резервуаров

латентной инфекции [146,193]. Также, вирусная нагрузка может повышаться при сифилисе или же при вакцинации [127,186].

Важное значение имеет класс применяемого основного антиретровирусного препарата в схеме ВААРТ и какой этап жизненного цикла ВИЧ блокируется этим препаратом, так как от этого зависит скорость снижения вирусной нагрузки [100].

Самыми важными факторами риска вирусологической неудачи являются предшествующая антиретровирусная терапия (возникновение резистентности), плохая усвояемость препаратов, взаимодействие лекарственных средств и низкая приверженность. Не установлено влияние на вирусологическую неудачу, уровня вирусной нагрузки у наивных пациентов и количество клеток СД4 на момент начала терапии [44,56].

Единого определения иммунологической неэффективности не существует: некоторые специалисты диагностируют ее при отсутствии прироста лимфоцитов СД4 до выбранных пороговых значений, соответствующих рискам развития осложнений ВИЧ-инфекции, например, 50, 100 или 200 мкл-1; другие определяют ее как субоптимальный иммунологический ответ (прирост количества лимфоцитов СД4 на фоне начальной схемы терапии <50 мкл-1 в год; некоторые руководствуются отсутствием достижения пороговых значений, равных 350 или 500 мкл-1 через 4–7 лет терапии [4,29,56]. До конца не ясно непрерывно ли идет восстановление иммунной системы при длительном подавлении репликации вируса, или через 3-7 лет достигается фаза плато [149,155]. При позднем начале ВААРТ, через 4-6 лет применения терапии прекращался прирост количества СД4 при достижении уровня 350-500 клеток [112].

Чем ниже количество клеток СД4 на момент начала ВААРТ, тем менее вероятна нормализация иммунной системы [153]. Несмотря на выраженное подавление репликации вируса, отрицательное влияние позднего начала ВААРТ часто остается заметным в течение длительного времени [133,149,162]. Повышение уровня СД4, наблюдаемое в течение

первых месяцев, потенциально свидетельствует о том, насколько хорошим будет дальнейшее восстановление иммунной системы [89]. Лабораторный мониторинг у пациентов, начавшие ВААРТ с низким иммунологическим статусом (т.е. <200 СД4 клеток/мкл) может быть ценной стратегией, даже в условиях с фиксирующим бюджетом [152].

Применение интерлейкина-2 совместно с ВААРТ значительно увеличивает количество СД4 клеток, но клиническая польза данного лечения не была установлена [137].

Иммунологический успех не имеет непосредственной привязки к максимальному подавлению репликации вируса, восстановление уровня СД4 клеток возможно даже при её частичном подавлении [171]. По данным исследования, вероятность сохранения количества СД4 выше релевантной границы (200 клеток/мкл) у пациентов, однократно достигших уровня 300 клеток/мкл и имеющих вирусную нагрузку ниже 200 копий/мл, составляет более 99% в течение 4 лет [139]. Иммунологическим критерием неудачи лечения является количество СД4 на уровне 250 клеток/ мм^3 и ниже после появления клинических признаков неудачи лечения или персистирующий уровень $\text{СД4} < 100$ клеток/ мм^3 [43].

К факторам, ухудшающим иммунологический ответ относятся лечение интерфероном или преднизолоном, пожилой возраст, сопутствующая инфекция вирусами HTLV-1 или HTLV-2, гепатит С или ВИЧ-2, а также тяжелые сопутствующие заболевания [12,56].

Дискордантный ответ на лечение – это ситуация, при которой не была достигнута одна из целей лечения: или иммунологический, или вирусологический ответ, отмечается у четверти всех наивных пациентов. Не определена дальнейшая тактика лечения у пациентов с вирусологическим успехом при иммунологической неудаче. Для них характерна повышенная смертность, но не обусловленная СПИД– ассоциированными заболеваниями [4,99]. Так как риск развития оппортунистических инфекций у них меньше, чем у пациентов с таким же количеством лимфоцитов СД4 и высокой

вирусной нагрузкой, однако выше, чем у пациентов с хорошим иммунологическим ответом на ВААРТ [105].

1.3. Приверженность к высокоактивной антиретровирусной терапии

1.3.1. Что такое приверженность в лечении ВИЧ-инфекции

Приверженность лечению - это количественная величина, отражающая поведение пациента по приёму препарата [160]. Её значение может колебаться от 0% (не принята ни одна доза препарата), до более чем 100%, когда пациент принимает большие дозы препарата, нежели было предписано. Приверженность терапии означает, что пациент: вовремя принимает лекарство; принимает его в необходимой, предписанной врачом дозе; соблюдает рекомендации по диете. Высокая приверженность – это приём более 95% предписанных доз, средняя – 94-85%, низкая – менее 85% [6,7].

Приверженность лечению – это то, что непрерывно надо улучшать, поддерживать и контролировать [24,164]. Плохая приверженность лечению – это, вероятно, важнейший фактор неудачи в лечении и развитии лекарственной резистентности [76,159].

Было доказано, что для обеспечения 80-процентной вероятности снижения вирусной нагрузки до уровня ниже 400 копий/мл через 24 недели необходимо принимать более 95% предписанных доз, а при приёме 90–95% предписанных доз вероятность снижения вирусной нагрузки до уровня менее 400 копий/мл снижается до 50% [60].

Требования к соблюдению режима лечения зависят от схемы ВААРТ [78], поэтому часто цитируемое «правило 95%» применимо к схемам терапии, содержащим не усиленные ритонавиром ИП, но не к современным схемам выбора, содержащим ННИОТ или усиленный ритонавиром ИП [79]. Согласно результатам проспективного сравнительного исследования, для снижения вирусной нагрузки до уровня 400 копий/мл требуется приём 95–100% предписанных доз при применении схем, содержащих не усиленный ритонавиром ИП, и приём всего лишь >54% предписанных доз при применении схем, содержащих эфавиренз [83].

Поддержание приверженности терапии должно являться клиническим и общественным приоритетом в здравоохранении, так как развитие резистентности к первичной схеме ВААРТ приводит к смене терапии, которая более сложная и дорогая [166].

1.3.2. Методы оценки приверженности

В мировой практике ещё не определен эталонный метод по оценке приверженности у ВИЧ-инфицированных, принимающих ВААРТ [59,62,68]. Установлено, что мнения врачей о степени соблюдения режима терапии их пациентами зачастую ошибочны [60]. Наиболее достоверны сведения, полученные от самих пациентов, если они признаются в недостаточном соблюдении режима терапии, либо во время бесед с медработником, который не осуждает их за пропуски доз [123,164]. Либо при заполнении простых анкет о дозах препаратов, принятых в течение трёх или семи дней, предшествовавших посещению клиники; такие опросы следует проводить при каждом посещении клиники [98].

Метод подсчёта таблеток основывается на том, что пациенты должны приносить флаконы с таблетками в лечебное учреждение для пересчета оставшихся таблеток. Число пропущенных приёмов препарата высчитывается по несовпадению ожидаемого числа остающихся таблеток с реально установленным. Оценка приверженности терапии на основании подсчёта принятых таблеток производится по каждому препарату и суммарно по всей схеме [40,54]. Аудит амбулаторных карт позволяет не только оценить уровень приверженности, но и также уровень оказания медицинских услуг пациенту [2,3].

При оценке приверженности пациентов лечению также можно ориентироваться на показатели вирусной нагрузки [7,185]. Измерение вирусной нагрузки может помочь в проведении дифференциации между неудачей лечения и низким уровнем приверженности терапии [44].

Также, полезную информацию можно получить, просматривая записи в журнале выдачи препаратов [159], установлено, что данные

фармацевтических журналов коррелируют с вирусологическими показателями [170].

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) - измерение концентрации лекарственных препаратов в сыворотке или плазме крови. Плазменная концентрация многих антиретровирусных препаратов может в значительной мере колебаться по различным причинам (нарушения комплаентности, метаболизма, всасывания) и на данный момент еще не изучены все взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами сопутствующей терапии. Таким образом, польза ТЛМ остаётся в целом сомнительной, и данный метод является экспериментальным [148].

1.3.3. Факторы, влияющие на приверженность

Не приверженность к ВААРТ может выражаться в: несоблюдении графика приема препаратов; пропуске приёма; приёме неправильной дозы (что может выражаться как в самостоятельном её снижении, так и в приёме двойной дозы после пропуска приёма); в несоблюдении диеты. Прекращение приёма терапии в течении недели, или 5 пропусков приёма препаратов в течение месяца лечения можно считать серьёзным нарушением, или срывом в лечении [1,6,9].

Отдельными факторами могут быть следующие: непринятие лекарств по причине забывчивости; проживание вне дома; изменение ежедневного распорядка дня; депрессия или другое заболевание; отсутствие интереса или желания принимать лекарства; злоупотребление психоактивными веществами или алкоголем. Факторы, связанные с лекарственными средствами, включают следующие: негативные побочные эффекты; сложные схемы терапии; необходимость приёма большого количества препаратов; диетические ограничения. Факторы, связанные с системами здравоохранения, могут включать следующие: требование, чтобы люди с ВИЧ часто посещали лечебные учреждения для получения помощи и новых доз лекарств; поездки на большие расстояния для посещения лечебных учреждений; и прямые или косвенные расходы, связанные с ВААРТ

[1,24,118]. Отсутствие чёткой информации или инструкций в отношении лекарственных средств, ограниченные знания о течении ВИЧ-инфекции и её лечении, а также негативные побочные эффекты могут препятствовать соблюдению режима ВААРТ [20,115,128]. Кроме того, для того, чтобы люди сохраняли приверженность ВААРТ, необходимы бесперебойные поставки АРВ-препаратов и непрерывность оказания медицинской помощи [9,32,77,190]. Установлено, стигма, связанная с ВИЧ, коррелирует с факторами, которые могут подорвать приверженность к ВААРТ [132]. Возраст также влияет на приверженность, чем моложе пациент, тем больше риск не соблюдения режима [174].

Для профилактики нарушения режима необходимо разграничивать пациентов на такие категории, как умышленно и непреднамеренно нарушители приверженности [136].

Одной из уязвимых групп ВИЧ-инфицированных являются заключенные. Основные барьеры для соблюдения режима в тюрьмах это стремление к анонимности в условиях, когда ВИЧ сильно стигматизируется; отсутствие простой поддержки для соблюдения режима, например: наличие часов; недостаточный доступ к продовольствию для принятия препаратов, коммерциализация ВААРТ; жестокость и отчаяние в тюрьме, что в целом приводит к обескураживанию и отсутствию мотивации сохранения здоровья; отсутствие информации о ВИЧ-инфекции [157].

Изменения в социальном положении, личной жизни могут стать препятствием для соблюдения режима у ВИЧ-инфицированных женщин [19].

Такие вредные привычки как, злоупотребление алкоголем являются фактором снижающие приверженность [80,82,92], но в меньшей степени влияет на приверженность, чем употребление психоактивных веществ. [21,23,51,80]. Для ПИН приверженность к ВААРТ определяется особенностями их образа жизни. Низкий показатель занятости, отсутствие у ПИН мотивации на отказ от употребления наркотиков, низкий уровень образованности среди наркозависимых, повышенная криминальность,

слабое социальное сопровождение в процессе лечения, стигматизация в обществе все это являются факторами, определяющие степень приверженности у данной категории больных [11,13,39]. Для повышения приверженности у данной категории больных необходимо включать их в программы по заместительной терапии [94].

Необходимость непрерывного приёма лекарственных средств большинством пациентов ассоциируется с изменением привычного образа жизни, отказом от многих удовольствий, с болезнью и, как следствие, с концом жизни. В связи с этим, пациенты приводят множество доводов и аргументов, оттягивая начало лечения, а в процессе приёма терапии часто самостоятельно прекращают её из-за неудобств и побочных действий [18,21].

Также, к факторам, снижающим приверженность к ВААРТ, относятся отсутствие работы и кратность приёма АРВ-препаратов более 2-х раз в сутки [24,84,119,134]. Пациент выполняет все рекомендации врача относительно приема ВААРТ в том случае, когда ему прописано меньше таблеток [48,81,124,181], меньше кратность приёма препаратов и зависимость от приема пищи или жидкости [17,122,167,182].

Имеются противоречивые данные о таком способе повышения приверженности, как информационно-мотивационно-поведенческие навыки, так как в одном из исследований данные мероприятия не продемонстрировали значительного влияния на уровень приверженности [147].

Средства напоминания: применение календарей, будильников, системных устройств для помощи в лечении заболевания и пейджеров. Имеются прямые доказательства того, что оказание поддержки и применение средств напоминания повышают приверженность терапии [143,169].

Когнитивно – поведенческая терапия: имеются прямые доказательства более высоких показателей вирусной супрессии по сравнению со стандартным оказанием помощи [14,67].

Двухэтапная подготовка пациентов к началу ВААРТ и систематическое поддерживающее консультирование в процессе приёма терапии способствуют снижению выраженности побочных явлений принимаемой терапии и повышению приверженности к терапии [18,27]. Скрининг пациентов на факторы риска, провоцирующие не приверженность и устранение их является хорошей профилактикой соблюдения режима [54,120].

Тренинги по поведенческим навыкам: предоставление тренингов по поведенческим навыкам или тренингов по соблюдению режима приёма лекарственных препаратов. Они включают в себя модульную систему тренингов, предназначенных для улучшения жизненных навыков, отношения, поведения и знаний [59,61]. У пациентов, получающих вторую линию терапию из-за неэффективности первой, тренинги по поведенческим навыкам не способствовали улучшению приверженности [165].

При взаимном консультировании отмечаются высокие показатели приверженности лечению по сравнению со стандартным оказанием помощи [1,6,115].

Мероприятия, направленные на снижение стигмы должны быть нацелены на несколько уровней влияния (внутриличностные, межличностные и структурные), для того, чтобы иметь максимальную эффективность для улучшения приверженности к ВААРТ [118,132].

Чтобы улучшить долгосрочные результаты лечения пациентов с риском отказа от приверженности, необходимо выполнить индивидуальные психосоциальные вмешательства пациента и стратегии на основе лечения с повышенной толерантностью [121]. Религиозные убеждения пациента могут стать хорошим регулятором приверженности лечению, тогда, когда подчеркнуты положительные стороны терапии [74].

Глава 2. Материалы и методы исследования

В данном исследовании участвовало 120 пациентов с верифицированным диагнозом ВИЧ-инфекция, получавшие высокоактивную антиретровирусную терапию. Сбор материала был осуществлен на базе городской клинической инфекционной больницы (ГКИБ) города Душанбе (главный врач Хабибов Х.Х.), где больным проводилось комплексное лечение в условиях стационара. Данные амбулаторных карт и журналы выдачи лекарственных средств исследуемым, собранные в Городском центре по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИД (ГЦ СПИД, директор к.м.н., Шарипов Т.М.), где они находились на диспансерном наблюдении послужили дополнительным материалом для исследования. Официальная статистическая отчетность о регистрации случаев заболевания ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе и республике, в целом, за 1991-2016 гг., также была проанализирована.

Для постановки клинического диагноза применялась клиническая классификация ВИЧ-инфекции, утвержденная ВОЗ (2013 г.)

Клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации

ВОЗ у взрослых

Клиническая стадия I

Бессимптомное течение ВИЧ-инфекции

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия II

Необъяснимая умеренная потеря веса (<10% от предполагаемой или измеренной массы тела)

Рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит)

Опоясывающий лишай

Ангулярный хейлит

Рецидивирующие язвы полости рта

Зудящая папулезная сыпь

Онихомикозы

Себорейный дерматит

Клиническая стадия III

Необъяснимая сильная потеря веса (>10% от предполагаемой или измеренной массы тела)

Необъяснимая хроническая диарея, длительностью более месяца

Необъяснимая персистирующая лихорадка (перемежающаяся или постоянная, длительностью более месяца)

Персистирующий кандидозный стоматит

Волосатая лейкоплакия полости рта

Туберкулёз легких

Тяжёлые бактериальные инфекции (например, пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей и суставов, менингит, бактериемия)

Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит

Необъяснимые анемия (<8 г/дл), нейтропения (<0.5 x 10⁹/л) и/или хроническая тромбоцитопения (<50 x 10⁹/л), поддающиеся стандартной терапии

Клиническая стадия IV

Синдром кахексии, обусловленный ВИЧ

Пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*)

Тяжелая рецидивирующая бактериальная пневмония

Хронический герпес (оролабиальный, генитальный или аноректальный, длительностью более месяца или висцеральный любой локализации)

Кандидозный эзофагит (или кандидоз трахеи, бронхов или легких)

Внелегочный туберкулёз

Саркома Капоши

Цитомегаловирусная инфекция (ретинит или инфекция других органов)

Токсоплазмоз центральной нервной системы

ВИЧ-энцефалопатия

Внелёгочный криптококкоз, включая менингит

Диссеминированные инфекции, вызванные атипичными микобактериями

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Хронический криптоспоридиоз

Хронический изоспориаз

Диссеминированные грибковые инфекции (внелёгочный гистоплазмоз, кокцидиоидоз)

Лимфома головного мозга или В-клеточная неходжкинская лимфома

ВИЧ-ассоциированная нефропатия или ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия с клиническими проявлениями

Рецидивирующий сепсис (включая сальмонеллезный)

Инвазивный рак шейки матки

Атипичный диссеминированный лейшманиоз

2.1. Характеристика исследуемого материала

Критериями включения пациентов в данное исследование явились:

- Подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции
- III и IV клинические стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ
- Получение ВААРТ впервые.
- Возраст от 18 до 75 лет

Исследуемым материалом послужили: истории болезни, амбулаторные карты, анкеты для оценки приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией, материалы официальной регистрации ВИЧ-инфекции Республиканского и городского центра по профилактике и борьбе со СПИД (РЦ СПИД и ГЦ СПИД), карты эпидемиологического расследования случаев ВИЧ-инфекции с указанием предполагаемых путей заражения.

По гендерному признаку участники были разделены следующим образом: 35 женщин и 85 мужчин. В процентном соотношении женщины составили 29%, а мужчины 71%. 95(79,1%) больных, представивших возрастную группу от 31 до 50 лет, составили основное число исследуемых (таблица 2.1).

Таблица 2.1. - Характеристика исследуемых по полу и возрасту(n=120)

Пол	Возраст в годах				Всего
	20-30	31-40	41-50	51-60	
Мужчины	9	31	36	9	85
Женщины	4	16	12	3	35
Всего	13	47	48	12	120
%	10.8	39.2	40.0	10.0	100

При анализе путей заражения ВИЧ-инфекцией, исследуемых в качестве основного пути передачи установлен половой путь, таким образом, заражение произошло у 54 (45,0%) больных. Из них: 23 - мужчины, инфицированные во время случайных незащищенных половых контактов, 31–женщины, заразившиеся от супругов, в прошлом пребывавших в трудовой миграции в Российской Федерации или являвшиеся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН). Парентеральный путь заражения выявлен у 66 (55,0%) пациентов, 51,7% (n=62) которых представлены ПИН – представителями мужского пола, оставшуюся часть составили ПИН – женщины (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Характеристика больных по путям инфицирования

Путь заражения	Мужчины	Женщины	Всего
Половой	23 (19,2%)	31 (25,8%)	54 (45,0%)
Парентеральный	62 (51,7%)	4 (3,3%)	66 (55,0%)

В момент получения стационарного лечения в 3 клинической стадии находилось 42 (35,0 %) пациента, в 4 – 78 (65,0 %).

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) была назначена согласно национальному клиническому протоколу по лечению ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан и включала в себя комбинацию следующих антиретровирусных препаратов (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Препараты антиретровирусной терапии, применяемые в Республике Таджикистан

Группа препаратов	Название препарата	Доза препарата	Кратность приёма в сутки
НИОТ	Зидовудин (AZT)	300 мг	1 таблетка х 2 раза
	Ламивудин (ЗТС)	150 мг	1 таблетка х 2 раза
		300 мг	1 таблетка х 1 раз
	Абакавир (АВС)	300 мг	1 таблетка х 2 раза
		600 мг	1 таблетка х 1 раз
	Тенофовир (TDF)	300 мг	1 таблетка х 1 раз
Эмтрицитабин (FTC)	200 мг	1 таблетка х 1 раз	
ННИОТ	Эфавиренз (EFV)	600 мг	1 таблетка х 1 раз
	Невирапин (NVP)	200 мг	1 таблетка х 2 раза
ИП	Атазанавир (ATV)	300 мг	1 таблетка х 1 раз
	Лопинавир (LPV)	200 мг	2 таблетки х 2 раза
	Ритонавир (R)	100 мг	1 таблетка х 1 раз

2.2. Методы обследования больных

Постановка диагноза ВИЧ-инфекция осуществлялась на основании жалоб, клинико-эпидемиологических данных, клинических методов исследования, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Из лабораторных методов исследования использовались экспресс-тест на ВИЧ-инфекцию, иммуноферментный анализ, иммуноблотинг. После положительного экспресс-теста на ВИЧ-инфекцию, в крови определяли антитела к ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), окончательно диагноз подтверждался иммуноблотингом (ИБ). Лабораторные методы подтверждения диагноза ВИЧ-инфекция проводились на базе РЦ СПИД.

Инструментальными методами обследования выступили рентгенография грудной клетки для диагностики туберкулёза легких, фиброэластометрия печени для пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Экспресс-тесты на ВИЧ-инфекцию по своей функциональности соответствуют скрининговым тестам, в связи с чем, их реактивный результат должен быть подтвержден с помощью дополнительных анализов. В основе действия экспресс-теста лежит иммунохроматографический метод анализа. Экспресс-тесты дают быстрый результат и просты в использовании, их преимуществом является тот факт, что для их выполнения и оценки результатов не требуется применение специальных приборов. Экспресс – тесты проводились в специализированных кабинетах медицинских учреждений города. В качестве материала для исследования, наряду с плазмой и сывороткой крови, использовалась капиллярная кровь. Тест выдавал результат через 15-30 минут.

Иммуноферментный анализ. Целенаправленно проводился в РЦ СПИД врачом-лаборантом Исматовой Л.Ч. для выявления антител к ВИЧ I (0) и II типов и антигена p24 ВИЧ I был использован «сэндвич» - вариант твердофазного иммуноферментного анализа, использовались BIO-RAD Microplate Reader, термостат, BIO-RAD Microplate Washer PW 40. Забор крови для анализа производился в VacuumTube – 5 мл. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы: рекомбинантные антигены ВИЧ1 (группа M) gp41, gp120, gp160, ВИЧ1 (группа 0) gp41, рекомбинантный антиген gp36 ВИЧ2 и моноклональные антитела к антигену p24 ВИЧ1. В лунки планшета добавлялась смесь высокоочищенных рекомбинантных антигенов gp41, gp36, gp120, gp160 и моноклональные антитела к антигену p24 ВИЧ1, конъюгированные с биотином (конъюгат А), контрольные сыворотки и исследуемые образцы сыворотки (плазмы) крови. Образовавшийся комплекс выявляли с помощью конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена (конъюгат В). В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с

раствором субстрата тетрамитилбензидина происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна содержанию специфических антител к вирусам иммунодефицита человека I и II типов (ВИЧ I, II) ВИЧ I группы 0 и антигена p24 ВИЧ I. Содержание антител к вирусам в исследуемых образцах сыворотки (плазмы) крови рассчитывали по формуле, приведенной в инструкции по применению.

Иммуноблотинг. Проводился для окончательной верификации диагноза врачом-лаборантом РЦ СПИД Исматовой Л.Ч. Для иммуноблотинга (линейного иммуноблота) использовалась система INNO-LIАНIV\IIScore. Предназначена для дополнительного анализа образцов, которые оказались реактивными с использованием скринингового теста против ВИЧ. INNO-LIАНIV\IIScore представляет собой линейный иммуноанализ (LIA) для подтверждения наличия антител против ВИЧ1, включая группу 0 и ВИЧ2 в сыворотке крови или плазмы человека. Рекомбинантные белки и синтетические пептиды от ВИЧ1 и ВИЧ2 и синтетический пептид из группы ВИЧ1 0 покрывают в виде дискретных линий на нейлоновой полоске с помощью пластика. Применяют пять антигенов ВИЧ1: sgp120 и gp41, которые обнаруживают специфические антитела к ВИЧ1 и p31, p24 и p17, которые также могут перекрестно реагировать с антителами к ВИЧ2. Пептиды группы 0-ВИЧ присутствуют в полосе sgp120 ВИЧ1. Антигены gp36 и sgp105 применяются для обнаружения антител к ВИЧ2. В дополнение к этим антигенам ВИЧ на каждую полосу наносят по четыре контрольные линии: линия антистрептавидина, линия отсечения (человеческий IgG), 1+ положительная контрольная линия (человеческий IgG) и одна сильная контрольная линия 3+, которая также является Контрольной линией для добавления образца (антитела против Ig человека). Оценка I/II INNO-LIA основана на принципе иммуноферментного анализа. Испытуемый образец инкубируют в испытательном лотке вместе с несколькими тест-полосками, покрытыми антигеном. ВИЧ-антитела, если они присутствуют в образце, будут связываться с отдельными линиями антигена ВИЧ на полоске. Затем

добавляют козий античеловеческий IgG, меченный щелочной фосфатазой, и связывают с любым ранее образованным комплексом антиген/антитело ВИЧ. Инкубация с ферментным субстратом (BCIP / NBT) дает темно-коричневый цвет пропорционально количеству антитела ВИЧ, присутствующего в образце. Развитие цвета прекращается с помощью серной кислоты.

2.3. Методы оценки эффективности, проводимой ВААРТ

Для оценки эффективности проводимой всем пациентам ВААРТ определялось количество CD4 лимфоцитов до начала лечения и каждые 3 - 6 месяцев с момента начала терапии методом проточной цитофлуориметрии. Вторым критерием оценки эффективности лечения ВИЧ-инфекции являлся вирусологический метод – снижение виремии РНК ВИЧ на фоне лечения в крови. Вирусную нагрузку методом ПЦР определяли не ранее, чем через 6 месяцев после начала применения ВААРТ. Клинический критерий эффективности ВААРТ оценивался не ранее 6 месяцев от момента начала специфической терапии ВИЧ. Клиническая неэффективность – возникновение или рецидив оппортунистического заболевания через ≥ 6 месяца после начала ВААРТ.

Проточная цитофлуориметрия. Материалом для иммунологических лабораторных исследований являлась венозная цельная кровь. Забор крови проводился у пациентов утром, натощак в количестве 5 мл в пробирки Human Tube K3-EDTA. Проточная цитофлуориметрия проводилась на аппарате цитофлуориметр проточный BD FACS Count, врачом-лаборантом Назаровой Ф.Х. в лаборатории РЦ СПИД. Прибор предназначен для определения абсолютного количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов одноплатформенным методом при мониторинге ВИЧ. Полностью автономная и автоматизированная система включает анализатор, реагенты и средство управления. Специальная линейка реагентов и контролей позволяет быстро проводить количественное определение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и осуществлять автоматический расчет абсолютного количества

клеток целевых популяций без участия оператора.

Использование такой системы полностью устраняет потребность в проведении гематологического анализа для получения абсолютного индекса указанных лимфоцитов, оценивает и упрощает процесс подготовки пробы. Система FACS Count использует цельную кровь, поэтому устраняется необходимость лизирования и последующего промывания образцов крови. Уникальный алгоритм программного обеспечения позволяет автоматически распознавать популяции лимфоцитов. Система FACS Count использует прямой двухцветный метод иммунофлюоресценции для определения абсолютных индексов лимфоцитов (клеток/мкл цельной крови) зрелых человеческих популяций Т-лимфоцитов.

Полимеразная цепная реакция. Данный анализ проводился в лаборатории РЦ СПИД врачом - лаборантом Зухуровой М.А., соблюдался принцип «Одна лаборатория, один метод». Для количественного определения РНК ВИЧ в крови использовалась аппаратура ROTOR Gene, Gene Xpert Cepheid. Измерялась путём определения количества РНК ВИЧ в крови (наследственный материал вируса), которое напрямую коррелирует с концентрацией вируса в крови. Результат указывался в количестве вирусных копий/мл.

При госпитализации в ГКИБ исследуемым пациентам проводили общеклинические и биохимические методы исследования, включавшие в себя общий анализ крови и мочи, определение уровня общего билирубина и активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Определение общего билирубина проводили по методу Иендрашика-Грофа. Принцип метода заключается в том, что при взаимодействии сульфаниловой кислоты с азотистокислым натрием образуется диазофенилсульфоновая кислота, которая при реакции со связанным билирубином даёт розово-фиолетовое окрашивание.

Активность аминотрансфераз в сыворотке крови определяли по методу Райтману-Френкеля. Метод основан на образовании в щелочной среде окрашенного комплекса 2,4-динитрофенилгидразина с оксалоацетатом и пируватом. Активность ферментов выражают в микромолях пирувата, т.к. оксалоацетат спонтанно декарбоксилируется до пирувата. Данные методы проводились в лаборатории ГКИБ врачом лаборантом Аминовым Д.

Для оценки степени фиброза печени у 21 пациента с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС проводился неинвазивный метод – эластометрия печени на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии». Применялась шкала Метамир.

2.4. Методы оценки приверженности терапии

Для оценки приверженности терапии пациентам в стационаре предлагали пройти анкетирование. Анкета была составлена на основе упрощенного вопросника для оценки точности соблюдения режима приема препаратов Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), включающая в себя вопросы о нарушении приёма ВААРТ, неприём препаратов по причине забывчивости, плохого самочувствия и количество пропущенных приёмов лекарств за прошедшую неделю, месяц (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Вопросы, включенные в анкету для оценки приверженности к ВААРТ

№	Вопрос	Варианты ответа
1	Кем вы работаете(работали)?	_____
2	Ваше семейное положение:	_____
3	Ваше образование:	_____
4	Вредные привычки:	алкоголь, наркотики, курение (насвай)
5	В каком году вы узнали о своём статусе	_____
6	Каким путем вы заразились?	Половой, инъекционный, неизвестно
7	Информацию о своем заболевании вы получаете	на консультации у врача, из научных статей, книг, интернета/ радио/ телевидение/газеты, от

		знакомых, друзей, от группы взаимопомощи, не интересуюсь
8	Когда вы начали пить АРВ препараты	_____
9	Как вы относитесь к АРВ?	Позитивно, это выбор каждого, негативно
10	Для чего вы пьёте АРВ препараты?	Для повышения иммунитета (СД4), врач сказал, не знаю
11	Меняли ли Вам схему АРВ терапии?	Да Нет
12	Были ли у Вас длительные перерывы в приёме лекарства?	Да Нет
13	Можно ли иногда пропустить приём лекарства?	Да Нет
14	У вас есть определенный режим дня?	Да Нет
15	Забываете и вы когда-либо принять назначенное вам лекарство?	Да Нет
16	Прекращаете ли Вы принимать лекарства, если вдруг почувствуете себя хуже?	Да Нет
17	Сколько раз вы не принимали лекарства за последний месяц?	1; 2; 3; 4; 5 ; более 5 раз; нет
18	Причина не приёма лекарства за последний месяц	_____

Для комплексной оценки приверженности был проведен анализ амбулаторных карт исследуемых, учитывалась кратность посещения центра, остаток препаратов (подсчёт таблеток) на день посещения и запись в журнале выдачи лекарств.

Для определения приверженности применялась формула: приверженность % = число выпитых таблеток / количество таблеток, которые необходимо выпить за данный период x 100%.

Общепризнанно, что высокой приверженностью считается, такая приверженность, когда пациент выпил более 95% прописанных доз, средней приверженностью является употребление от 94-85% прописанных доз, низкой при употреблении менее 85% доз.

2.5. Статистическая обработка данных

Полученные результаты в цифровом виде были обработаны стандартными методами вариационной статистики, включая корреляционный анализ, с помощью статистических пакетов программ Statistic 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – ее стандартные отклонения. Статистическая значимость полученных результатов была исследована с помощью t -критерия Вилкоксона.

Глава 3. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период с 1991-2016 гг.

3.1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан

Эпидемия ВИЧ в Республике Таджикистан в настоящее время находится в концентрированной фазе, на что указывают данные дозорного эпидемиологического надзора (ДЭН) среди ключевых групп повышенного риска и беременных женщин.

По данным отчета РЦ «СПИД» с 1991 по 2016 года в Республике Таджикистан зарегистрировано кумулятивно 8750 случаев ВИЧ/СПИДа, из них, в стадии СПИДа зарегистрировано 758 (8,7%) человек. Умерло больных с ВИЧ-инфекцией – 1968 (22,5%). Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) – 6782 (77,5%). Если говорить о половой принадлежности больных, то 67,4% от всех зарегистрированных случаев ВИЧ/СПИДа составляют мужчины, женщины 32,6% (таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Общее количество ВИЧ/СПИДа в Республике Таджикистан за период с 1991-2016 гг.

Показатели	Всего	%	Мужчины		Женщины	
			Абс.	%	Абс.	%
ВИЧ-инфицированные	8750	100	5897	67,4	2853	32,6
Люди, живущие с ВИЧ	6782	77,5	4327	63,8	2455	36,2
В том числе СПИД	758	8,7	508	67,0	250	33,0
Умершие	1968	22,5	1570	79,8	398	20,2

С каждым годом число новых случаев ВИЧ-инфекции неуклонно растет. Если в 2007 году было зарегистрировано всего 346 новых случаев, то в 2010 году это число возросло до 1004, а в 2016 году было выявлено 1041 случай ВИЧ/СПИДа (рисунок 3.1).

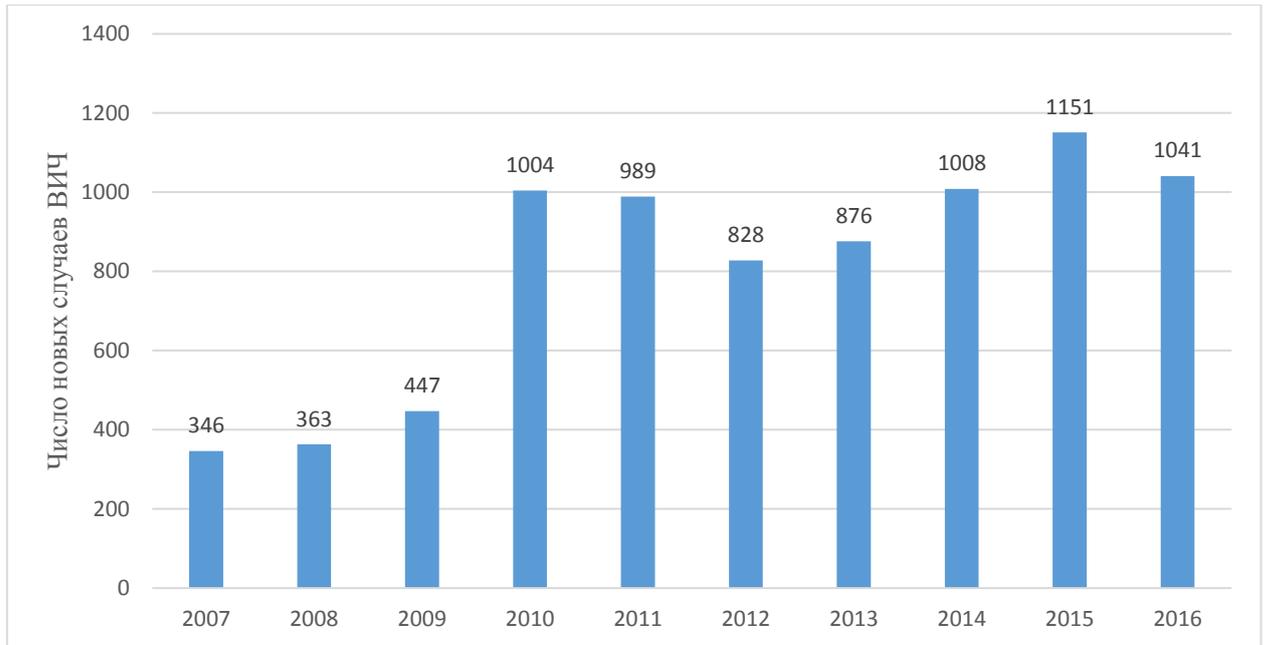


Рисунок 3.1. - Распределение новых случаев ВИЧ-инфекции по годам в Республике Таджикистан

Основной причиной регистрации столь высокого количества случаев ВИЧ-инфекции за последние годы в Республике Таджикистан является большой охват населения тестированием на ВИЧ-инфекцию. Был принят ряд законов «О противодействии вирусу иммунодефицита человека и синдрому приобретенного иммунодефицита» - №150 от 28 декабря 2005 года, (в 2008 и 2014 годы в Закон дважды были внесены изменения и дополнения), «Об обязательном тестировании на ВИЧ-инфекцию при регистрации брака», «Двукратное обследование на ВИЧ-инфекцию всех беременных женщин», «Тестирование трудовых мигрантов при возвращении на Родину».

В течение 2016 года в республике тестирование прошли 501523 человека. Из общего числа обследованных, беременные женщины составляли 49,2%, потребители инъекционных наркотиков – 4,0%, трудовые мигранты – 2,8%, заключенные – 1,2%, доноры крови – 8,3%, реципиенты крови – 0,1%, тестированные по клиническим показаниям – 8,3%. В городе Душанбе было обследовано 130639 человек, в районах республиканского подчинения – 88801, в ГБАО – 18507, в Хатлонской области – 117105, в Согдийской области – 146471 (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Охват населения Республики Таджикистан тестированием на ВИЧ-инфекцию

Уязвимые группы населения						
	Душанбе	РРП	ГБАО	Хатлонская область	Согдийская область	Всего
Беременные женщины	45111	60387	3745	46280	91002	246525
ПИН	3896	1945	1408	7291	5729	20269
Медицинские работники	4701	269	186	398	1504	7058
Работники социальной службы	1525	1510	527	4910	3530	12002
Трудовые мигранты	4395	994	1685	6366	489	13929
Заклученные	4815	6	78	353	702	5954
Доноры крови	23294	10	1235	9569	7403	41511
Реципиенты крови	51	0	0	308	21	380
Клинические показания	14782	4320	1560	10423	10494	41579
Военнослужащие	378	977	676	982	260	3273
Другие	27691	18383	7407	30225	25337	109043
Всего	130639	88801	18507	117105	146471	501523

В Республике Таджикистан на конец 2017 года зарегистрировано 6782 ЛЖВ. Наибольшее количество людей с ВИЧ-инфекцией зарегистрировано в

городе Душанбе - 2261, что составляет 33,3%. Среди путей заражения лидирующее место занимает парентеральный путь передачи – 1233 (54,5%) случаев, половой выявлен у 780 (34,5%) исследуемых, вертикальный путь от матери ребёнку – 57 (2,5%), на долю неизвестного пути инфицирования приходится 191(8,4%) случай. В Хатлонской области выявлено 1643 (24,2%) человека с ВИЧ-инфекцией. Основным путём передачи инфекции был половой, выявлен у 959 (58,4%) больных, парентеральный - у 409 (24,9%), вертикальный – 75 (4,6%), неизвестный путь заражения – 200 (12,2%). В Районах Республиканского подчинения (РРП) количество ЛЖВ составляет – 1302 (19,2%), у 778 (59,8%) выявлен половой путь, парентеральным путем инфицировано – 286 (22,0%), неизвестный путь составляет – 12,2%, вертикальный – 6,1%. В Согдийской области зарегистрировано 1249 (18,4%) ЛЖВ, из них половой путь инфицирования установлен у 801 (64,1%) больного, парентеральный у 372 (29,8%), вертикальный – 54 (4,3%). В ГБАО общее количество ЛЖВ составляет 315 (4,6%), из них: парентеральный путь выявлен у 163 (51,7%) пациентов, половой - у 144 (45,7%) (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Распределение ЛЖВ по областям Республики Таджикистан

Районы	Кол-во ВИЧ-инфицированных	%	Пути передачи инфекции			
			Парентеральный	половой	Вертикальный	Неизвестный
Душанбе	2261	33,3	1233	780	57	191
ГБАО	315	4,6	163	144	4	4
РРП	1302	19,2	286	778	79	159
Хатлонская обл.	1643	24,2	409	959	75	200
Согдийская обл.	1249	18,4	372	801	54	22

Исправительные учреждения	12	0,2	11	1	0	0
Итого	6782	100	2474	3463	269	576
%	100		36,5	51,0	4,0	8,5

3.2. Распределение ВИЧ-инфицированных по путям передачи инфекции, по полу и возрасту в Республике Таджикистан

В Республике Таджикистан основным путём передачи ВИЧ-инфекции является половой, который был установлен у 4192 (48%) пациентов с ВИЧ-инфекцией, парентеральный (потребление инъекционных наркотиков) зарегистрирован у 3577 (41%), вертикальный путь - у 309 (4%), неизвестный путь инфицирования составил 655 (7%) случаев, переливание инфицированной крови послужило причиной заражения у 17 (0,1%) больных (рисунок 3.2).

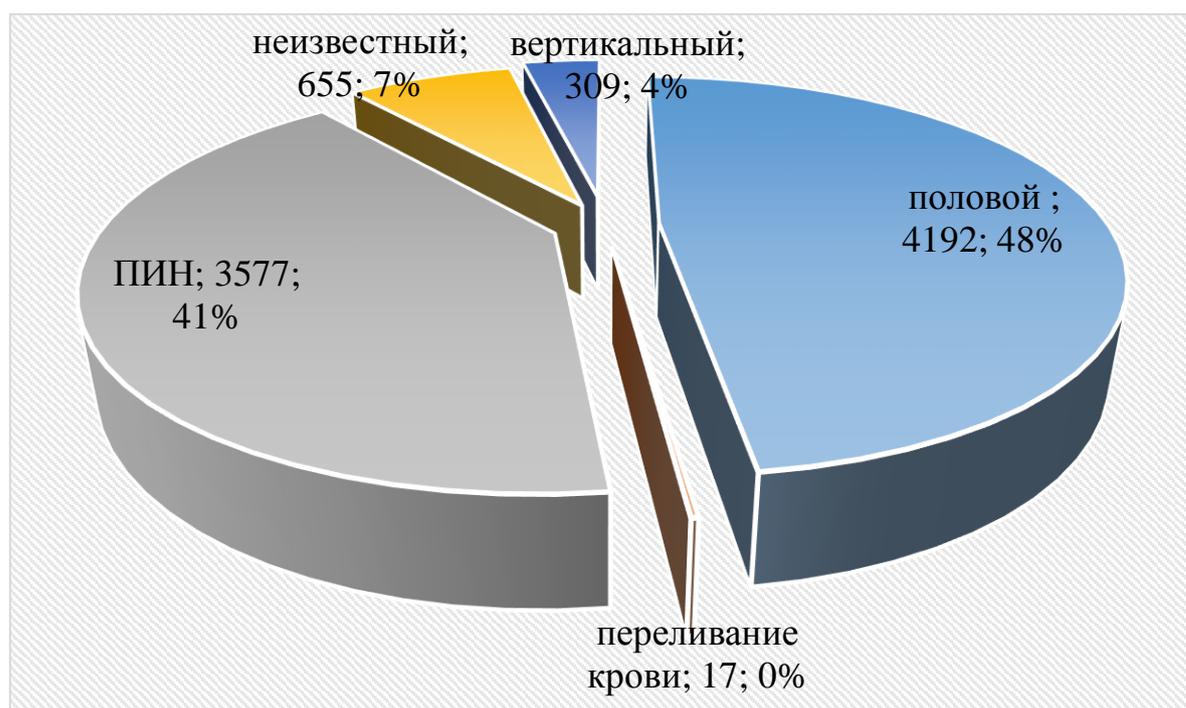


Рисунок 3.2. - Пути инфицирования ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан

У мужчин – жителей Республики Таджикистан, главным путём инфицирования ВИЧ остаётся парентеральный при потреблении инъекционных

наркотиков – 3391 (38,8%), при этом половой путь составляет 1957 (22,4%). У женщин преобладает половой путь заражения – 2235 (25,5%), парентеральный путь выявлен у 194 (2,2%) (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Распределение ВИЧ-инфицированных по полу и путям инфицирования в Республике Таджикистан (n=8750).

Путь инфицирования	Мужчины	%	Женщины	%	Всего
Половой	1957	22,4	2235	25,5	4192
Парентеральный	3400	38,9	194	2,2	3594
- Переливание крови	9	0,1	8	0,1	17
- ПИН	3391	38,8	186	2,1	3577
Неизвестный	362	4,1	293	3,3	655
Вертикальный	178	2,0	131	1,5	309
Всего	5897	67,4	2853	32,6	8750

В Республике Таджикистан эпидемией ВИЧ/СПИДа преимущественно поражены мужчины – 5897 (67,4%) случаев, больных в возрасте от 19-29 лет выявлено 1119(12,8%), больных, в возрастной категории от 30-39 лет зарегистрировано 2443 (27,9%), 1338 (15,3%) инфицированных выявлено в возрасте от 40-49 лет, среди несовершеннолетних 485 (5,5%) случаев. Общее количество инфицированных женщин составило 2853 (32,6%), основной возраст которых составляет от 19-29 лет (1009 –11,5%) и от 30-39 лет (986 – 11,3%) (рисунок 3.3).

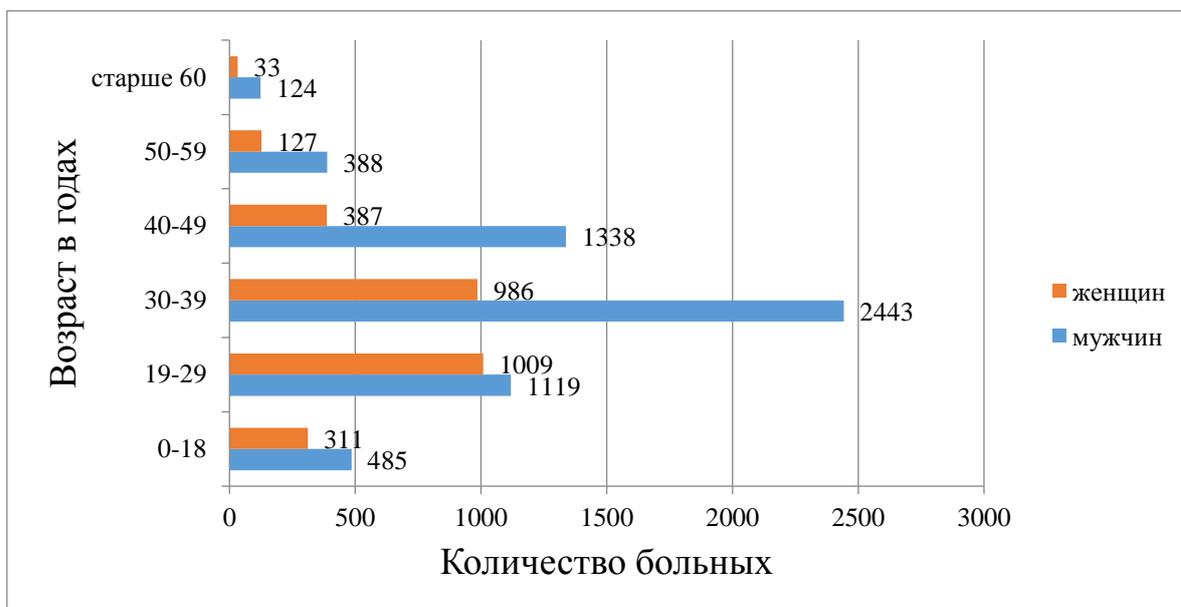


Рисунок 3.3. - Распределение ВИЧ-инфицированных больных по полу и возрасту в Республике Таджикистан

В связи с ростом числа случаев ВИЧ/СПИДа среди трудовых мигрантов, данная категория людей включена в уязвимую группу по ВИЧ-инфекции. Так, в 2010 году число инфицированных составило 6,2% от общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции, в 2013 году число новых случаев ВИЧ-инфекции увеличилось до 108, что составило 12,3% от общего числа новых случаев. Только за 9 месяцев 2016 года выявлено 124 ВИЧ-инфицированных мигранта, что составляет 15,6% от общего количества новых случаев инфицирования (таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Число ВИЧ-инфицированных, выявленные среди трудовых мигрантов за 2010 по 9 мес. 2016гг.

Годы	Общее число ВИЧ положительных лиц	В том числе, трудовые мигранты	% выявленных случаев среди мигрантов
2010	1004	62	6,2%
2011	989	86	8,7%

2012	828	66	8%
2013	876	108	12,3%
2014	1008	102	10,1%
2015	1551	165	10,6%
За 9 мес. 2016	795	124	15,6%

Число зарегистрированных больных с патологией ВИЧ/ТБ составило 1254. 27,0% больных зарегистрировано в Хатлонской области, в городе Душанбе -25,5%, в Согдийской области – 22,4%. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ, получающие АРВ терапию – 47,2%. Количество умерших больных – 43,9% (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Распределение больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ по регионам Республики Таджикистан

Регион	Общее количество больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ		Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ получающие ВААРТ	Количество умерших
	абс	%		
Душанбе	320	25,5	40	90
РРП	206	16,4	130	102
ГБАО	78	6,2	61	23
Хатлонская область	339	27,0	219	186
Согдийская область	281	22,4	112	150
Тюрьмы	30	2,4	30	-
По РТ	1254		592	551
	%		47,2	43,9

3.3. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в городе Душанбе

Город Душанбе является столицей Республики Таджикистан, с численностью населения 802700 человек.

По данным отчета ГЦ «СПИД» за период с 1991 года по 31 марта 2017 года в городе Душанбе зарегистрировано 2535 случаев ВИЧ/СПИДа. Среди ВИЧ-инфицированных преобладают мужчины - 1828 (72,1%) больных, женщины составляют – 707 (27,9%). Наибольшее количество ВИЧ-инфицированных мужчин приходится на возраст от 30-39 лет - 808 (44,2%) больных, в возрасте до 19 лет – 149 (8,2%) больных, от 20-29 лет – 384 (21,0%), от 40-49 лет – 395 (21,6%), от 50-59 лет – 83 (4,5%), старше 60 лет – 9 (0,5%). У женщин основной возраст поражения составляет 30-39 лет – 256 (36,2%), в возрасте от 20-29 зарегистрировано 232 (32,8%) (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Распределение больных ВИЧ-инфекцией по возрасту и полу в г. Душанбе за период с 1991 года по 31 марта 2017 года.

Возраст в годах	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
0-4	86	4,7	50	7,1	136	5,4
5-14	56	3,1	40	5,7	96	3,8
15-19	7	0,4	9	1,3	16	0,6
20-29	384	21,0	232	32,8	616	24,3
30-39	808	44,2	256	36,2	1064	42,0
40-49	395	21,6	95	13,4	490	19,3
50-59	83	4,5	21	2,9	104	4,1
старше 60	9	0,5	4	0,6	13	0,5
Всего	1828	100	707	100	2535	100
%	72,1		27,9			

Территориально г. Душанбе разделен на четыре района, такие как, Исмоили Сомони, Сино, Фирдавси, Шохмансур. При анализе отчета ГЦ «СПИД» за

период с 1991 года по 31 марта 2017 года в районе И. Сомони зарегистрировано 270 (10,6%) случаев ВИЧ/СПИДа, в Сино – 1206 (47,5%), в Фирдавси – 548 (21,6%) и в районе Шохмансур – 511 (20,2%) больных, за отчётный период умерло – 315 инфицированных. Если говорить о пути заражения, то во всех районах преобладает парентеральный путь передачи, в частности инфицирование чаще происходит при употреблении инъекционных наркотиков (54,3%), половой путь составляет – 34,8%, неизвестный путь передачи – 8,1%, инфицирование при переливании крови – 0,2%, вертикальный путь передачи – 2,6% (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Распределение ВИЧ-инфекции по районам, полу и пути передачи за период с 1991 год по 31 марта 2017 года в г. Душанбе

Районы	Всего	%	По полу		Пути передачи					Умершие
			м	ж	ПИН	Половой	Неизвестный	Переливание крови	Вертикальный	
И.Сомони	270	10,6	194	76	146	102	16	-	6	52
Сино	1206	47,5	889	317	660	405	113	5	23	99
Фирдавси	548	21,6	379	169	280	199	48	1	20	87
Шохмансур	511	20,2	366	145	289	178	27	-	17	77
Всего	2535	100	1828	707	1375	884	204	6	66	315
%	100		72,1	27,9	54,3	34,8	8,1	0,2	2,6	

3.4. Высокоактивная антиретровирусная терапия в Республике Таджикистан

В 2006 году начато специфическое лечение ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан. За период с 2006-2016 гг. антиретровирусная терапия была назначена 5304 больным. На конец 2016 г. продолжают терапию ВИЧ-инфекции 4002 (75,5%) пациента. Число когда-либо прервавших АРВ терапию составляет 644 (12,1%) человек. Наибольшее количество прервавших отмечено в городе Душанбе – 167 (3,1%) больных, в РРП- 165 (3,1%), в Хатлонской области – 142 (2,7%). Количество умерших больных, когда-либо получавших лечение ВИЧ-инфекции составляет – 1052 (19,8%) (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Охват ВААРТ ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Таджикистан

Регион	Общее количество пациентов, которым была назначена АРВ терапия		Пациенты, продолжающие АРВ терапию		Пациенты, когда-либо прервавшие терапию		Количество умерших ЛЖВ, получавшие АРВ терапию	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Душанбе	789	515	569	443	99	68	160	59
ГБАО	243	87	127	65	33	11	97	18
РРП	590	455	442	400	99	66	143	49
Хатлонская область	821	566	577	490	90	52	208	55
Согдийская область	630	435	473	312	47	23	193	51
Тюрьмы	168	5	104	0	56	0	19	0
Всего	3241	2063	2292	1710	424	220	820	232
	5304		4002		644		1052	

В Республике Таджикистан зарегистрированы все группы препаратов, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции. ВААРТ назначается согласно национальным клиническим протоколам по лечению ВИЧ-инфекции. Согласно протоколу схема лечения должна включать 2 препарата из группы НИОТ и 1 препарат из группы ННИОТ или ИП. Самая широко применяемая схема ВААРТ в республике – тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз. Данная схема применялась у 2139 (59,5%) больных. Преимущество данной схемы заключается в том, что в сутки больной принимает всего 1 таблетку комбинированного препарата под названием «Вирадей». Схема, включающая в себя зидовудин, ламивудин, эфавиренз применяется 402 (11,2%) пациентами, зидовудин, ламивудин, невирапин получают 382 (10,6%) больных, зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритоновир назначена 239 (6,6%) больным, схему абакавир, ламивудин, эфавиренз применяют 146 (4,1%) пациентов (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Схемы АРВ терапии ВИЧ-инфицированных в Республике Таджикистан

Регионы	Схемы 1-го ряда										Схемы 2-го ряда		Схе ма 3-го ряда
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3
	AZT+3TC+NVP	AZT+3TC+EFV	AZT+3TC+LPV/r	ABC+3TC+NVP	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+LPV/r	TDF+FTC+EFV ₆₀₀	TDF+FTC+NVP	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+EFV ₂₀₀	TDF+FTC+LPV/r	TDF+FTC+ATV/r	ABC+3TC+AZT
Душанбе	63	78	10 4	7	24	5	48 4	-	31	1	32	11	-
РРП	67	11 2	56	10	26	10	42 3	1	-	-	10	8	1

Согдийс кая область	18 3	85	52	21	34	12	32 4	19	27	-	-	-	-
Хатлонс кая область	51	90	21	6	62	34	69 2	1	5	-	16	3	-
ГБАО	6	37	3	-	-	3	13 6	-	1	-	3	2	-
Тюрьмы	12	-	3	-	-	1	80	-	-	-	8	-	-
По РТ	38 2	40 2	23 9	44	14 6	65	21 39	21	64	1	69	24	1

Примечание. AZT-зидовудин, 3ТС-ламивудин, TDF-тенфовир, FTC-эмтрицитабин, EFV-эфавиренз, NVP-невирапин, LPV-лопинавир, ATV-атазановир, r-ритонавир

Таким образом, распространение ВИЧ-инфекции в РТ происходит за счет уязвимых групп населения, таких как трудовые мигранты и их жёны, потребители инъекционных наркотиков. В РТ основным путём инфицирования является половой путь, однако, в г. Душанбе преобладает парентеральный путь передачи, преимущественно за счет ПИН. Эпидемии подвержено больше мужское население трудоспособного возраста. В РТ зарегистрированы все группы препаратов антиретровирусной терапии, но наиболее широкое применение получила комбинация тенфовир, эмтрицитабин, эфавиренз в виде комбинированного препарата Вирадей, что обусловлено простотой его приёма (1 таблетка в сутки).

Глава 4. Оценка эффективности проводимой ВААРТ в Республике Таджикистан за период 2006-2016 гг.

4.1. Схемы ВААРТ назначенные пациентам с ВИЧ-инфекцией в г. Душанбе

С целью увеличения длительности и улучшения качества жизни, пациентам с ВИЧ-инфекцией настоятельно рекомендуется антиретровирусная терапия.

Каждому участнику данного исследования (n=120) была назначена ВААРТ. Схема подбиралась индивидуально, с учётом общего состояния больного и сопутствующей патологии. Подбор схемы осуществлялся на основе данных национального клинического протокола о назначении антиретровирусной терапии взрослым и подросткам. Рекомендованные пациентам дозы не превышали стандартные дозировки лекарственных препаратов.

Для упрощения приёма препаратов применялись комбинированные лекарственные средства, такие как, авокомб, в своем составе содержащий зидовудин и ламивудин (приём по 1 таблетке x 2 раза в сутки), трувада – тенофовир и эмтрицитабин (1 таблетка в сутки), калетра - лопинавир и ритонавир (по 2 таблетки x 2 раза в сутки), вирадей - тенофовир, эмтрицитабин и эфавиренз (по 1 таблетке в сутки), абакавир и ламивудин – приём 1 таблетки x 2 раза в сутки.

С учётом таких индивидуальных особенностей пациента, как общее состояние, основной диагноз и интеркуррентную патологию, у исследуемых преобладали следующие схемы: авокомб, эфавиренз получали 43 (35,8%) пациента, вирадей – 33 (27,5%) пациента, авокомб, невирапин – 11 (9,2%) больных, абакавир, ламивудин, эфавиренз – 6 (5,0%) пациентов, абакавир, ламивудин, невирапин – 8 (6,7%) больных, абакавир+ламивудин+калетра – 6 (5,0%), авокомб+калетра – 8 (6,7%), трувада+калетра – 4 (3,3%) пациентов. У единственного пациента, включенного в исследование начавшего ВААРТ по схеме диданозин (D4T), ламивудин и невирапин, еще в 2006 году, но в силу

своего токсического действия от применения диданозина в республике отказались в 2011 году (таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Схемы первого ряда ВААРТ, назначенные пациентам с ВИЧ-инфекцией

Наименование схемы ВААРТ	Количество пациентов	%
ABC/3TC+EFV	6	5,0
ABC/3TC+NVP	8	6,7
ABC/3TC+LPV/R	6	5,0
AZT/3TC+EFV	43	35,8
AZT/3TC+NVP	11	9,2
AZT/3TC+LPV/R	8	6,7
TDF/FTC/EFV	33	27,5
TDF/FTC+LPV/R	4	3,3
D4T+3TC+NVP	1	0,8

На фоне применения препаратов антиретровирусной терапии у 29 (24,2%) наших пациентов были отмечены побочные явления в результате проводимого лечения. Самым частым зарегистрированным нежелательным эффектом являлась анемия, развившаяся на фоне применения зидовудина – у 9 (31,0%) пациентов. Негативное влияние эфавиренза на ЦНС проявлялось в виде упорной головной боли, бессонницы, нарушения внимания, что отмечалось у 7 (24,1%) больных. В свою очередь, отмечались такие побочные явления, как: тошнота и рвота на фоне применения зидовудина у 1 (3,4%) больного, липодистрофия при употреблении диданозина – у 1 (3,4%) пациента, поражение почек при применении тенофовира у 6 (20,7%) пациентов, аллергические реакции в результате применения невирапина – у 2 (7,0%) пациентов и эфавиренза – у 1 (3,4%) пациента, диарея на фоне приёма калетры у 2 (7,0%) больных (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Побочные явления на препараты ВААРТ

Наименование препарата	Побочные явления	Количество пациентов	%
Зидовудин	анемия	9	31,0
	тошнота, рвота	1	3,4
Диданозин	липодистрофия	1	3,4
Тенофовир	поражение почек	6	20,7
Эфавиренз	влияние на ЦНС	7	24,1
	аллергическая реакция	1	3,4
Невирапин	аллергическая реакция	2	7,0
Калетра	диарея	2	7,0
Всего		29	100

У 56 (46,7%) исследуемых пациентов были внесены изменения в схеме ВААРТ. При анализе причин замены препаратов установлено, что у 29 (51,8%) больных изменения были связаны с наличием побочных эффектов, связанные с приёмом антиретровирусных препаратов, у 6 (10,7%) пациентов схема лечения была изменена в связи с перерывом в лечении, у 5 (8,9%) больных была установлена неэффективность проводимой ВААРТ вследствие чего в текущую схему ВААРТ были внесены коррективы. По причине доступа к новым препаратам смена препаратов произошла у 16 (28,6%) больных, и в соответствии с появившейся альтернативой зидовудин, ламивудин и эфавиренз были заменены на комбинированный препарат вирадей, содержащий тенофовир, эмтрицитабин и эфавиренз (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Причины изменения в схеме ВААРТ (n=56)

Причины	Количество пациентов	%
Побочные явления	29	51,8
Прервал лечение	6	10,7
Доступ новых препаратов	16	28,6
Неэффективность терапии	5	8,9

Клинический пример.

Больной У.Д., 40 лет. Поступил в ГКИБ г. Душанбе 6.01.2015 года с жалобами на общую слабость, одышку, сердцебиение, быструю утомляемость, снижение аппетита, снижение веса.

Из анамнеза установлено, что в течении 3 месяцев получает специфическую терапию ВИЧ-инфекции (зидовудин, ламивудин, калетра). Статус ВИЧ-позитивного установлен в 2007 году. Путь инфицирования парентеральный – является ПИН с 1996 года.

При осмотре общее состояние больного тяжелое, в сознании, ориентируется в пространстве и времени. Больной слабый, бледный. Кожа на ощупь сухая. Видимые слизистые бледно-розового цвета. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. В легких прослушивается везикулярное дыхание. ЧД – 20 /мин. Тоны сердца ритмичные. Пульс – 102 уд/мин. АД – 90/60 мм.рт.ст. Язык влажный, обложен белым налётом. Зев спокоен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Край печени выступает из-под края рёберной дуги на 2 см. Размеры селезёнки в пределах нормы.

Результаты лабораторных методов исследования. Общий анализ крови: эритроциты – 2,10 млн в 1 мм³, гемоглобин – 40 г/л, ЦП – 0,57, лейкоциты 3,6 тыс. в 1 мм³, нейтрофилы палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 32%, моноциты – 2%, анизацитоз – выраженный, пойкилоцитоз- значительно выраженный, СОЭ – 40 мм/ч. Общий анализ мочи: белок – 0,066 ‰, лейкоциты – 30-36 в п.з. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 24,5 мкмоль/л, прямой – 16,0 мкмоль/л, непрямой – 8,5 мкмоль/л, тимоловая проба – 5,1 ед., йодная – +, сахар – 3,8 ммоль/л, АлАТ – 6,0 мкмоль/л, АсАТ – 0,3 мкмоль/л. Методом ИФА анти-НСV положительный.

На основании полученных результатов был поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция. IV клиническая стадия. ВИЧ-кахексия. Анемия тяжелой степени

(ассоциирована с применением зидовудина). Хронический вирусный гепатит С. Хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Для лечения анемии по рекомендации гематолога была проведена гемотрансфузия, в схему ВААРТ также были внесены изменения: зидовудин был заменен на абакавир.

4.2. Оценка клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов и его изменения на фоне применения ВААРТ

Наиболее надежным критерием прогрессирования ВИЧ-инфекции до СПИДа является количество СД4 лимфоцитов в крови. Для инициации ВААРТ главенствующую роль имеет определение количества клеток СД4 лимфоцитов в крови. Незамедлительность начала терапии связана с количеством данного вида лимфоцитов в крови (чем меньше их количество, тем скорее нужно начинать ВААРТ). При снижении уровня СД4 лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл значительно повышается риск развития СПИДа. Но чаще СПИД ассоциированные заболевания развиваются при снижении уровня лимфоцитов до 100 клеток/мкл. По данным литературы взаимосвязи количества СД8 лимфоцитов с прогрессированием ВИЧ-инфекции установлено не было, но, в зависимости от скорости снижения иммунорегуляторного индекса (отношение СД4/СД8) до менее единицы, можно прогнозировать скорость развития СПИДа. В данной работе, согласно рекомендациям ВОЗ (2015г), иммунологическая эффективность была оценена только по уровню количества СД4 лимфоцитов крови до лечения и на фоне применения ВААРТ.

На момент начала ВААРТ у 76 (63,3%) больных количество СД4 лимфоцитов составляло менее 200 кл/мкл, из них: у 43 (35,8%) количество лимфоцитов составляло ниже 100 клеток/мкл, процентное содержание СД4 лимфоцитов составляло менее 11%; у 33 (27,5%) больных количество СД4 клеток отмечалось на уровне 100-200 клеток/мкл., процентное содержание – менее 14%. У 44 (36,7) больных уровень СД4 лимфоцитов отмечался выше

200 клеток/мкл, из них: у 24 (20,0%) пациентов количество клеток составляло от 200 - 300 клеток/мкл, процентное содержание лимфоцитов CD4 – не более 27%, а у 20 (16,7%) больных уровень CD4 превышал уровень 300 клеток, при этом процентное содержание CD4 лимфоцитов составило не менее 17% (таблица 4.4).

Иммунорегуляторный индекс (отношение CD4/CD8) у 43 исследуемых с количеством CD4 лимфоцитов от 1-100 клеток/мкл до начала ВААРТ составлял $0,04 \pm 0,003$, у 33 с уровнем CD4 лимфоцитов от 101-200 клеток/мкл индекс составлял $0,16 \pm 0,01$, у 24 пациентов с количеством CD4 лимфоцитов от 201-300 клеток/мкл. – $0,33 \pm 0,02$, у 20 больных с количеством CD4 лимфоцитов более 300 клеток/мкл – $0,53 \pm 0,02$.

**Таблица 4.4. -Количество CD4 лимфоцитов на момент начала ВААРТ
(n=120)**

Диапазон количества CD4 клеток/мкл		Количество больных, абс.	Абсолютное кол-во CD4 до начала ВААРТ	Абсолютное кол-во CD4 после 3 месяцев приёма ВААРТ	p
1-200	≤ 100	43	$33,02 \pm 4,2$	$81,21 \pm 8,07$	$p < 0,001$
	≥ 100	33	$150,0 \pm 5,4$	$217,7 \pm 11,8$	$p < 0,001$
201-400	≤ 300	24	$254,17 \pm 6,74$	$302,04 \pm 16,14$	$p < 0,05$
	≥ 300	20	$364,55 \pm 8,73$	$420,45 \pm 23,66$	$p < 0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона).

Повторное определение количества CD4 лимфоцитов в крови проводили не ранее 12 недель от начала приёма ВААРТ. В первые 3 месяца приёма ВААРТ ежемесячный подъем уровня CD4 лимфоцитов должен составлять 21 клетка/мкл, в последующем, наблюдается снижение уровня ежемесячного повышения количества лимфоцитов.

У 43 пациентов с первоначальным количеством СД4 лимфоцитов менее 100 кл/мкл, прирост СД4 лимфоцитов в среднем составил $49,0 \pm 6,5$ клеток/мкл; у 33 больных с начальным уровнем СД4 лимфоцитов 100-200 клеток/мкл количество клеток увеличилось в среднем на $67,7 \pm 12,1$ клеток/мкл; у 24 исследуемых уровень СД4 лимфоцитов поднялся на $65,2 \pm 12,4$ клеток/мкл при первоначальном значении СД4 лимфоцитов 200-300 клеток/мкл, у 20 пациентов начавших ВААРТ при уровне СД4 лимфоцитов выше 300 клеток/мкл прирост составил $47,0 \pm 23,5$ клеток/мкл.

У 42 пациентов получавшие схему ВААРТ зидовудин/ламивудин+эфавиренз средний прирост уровня СД4 лимфоцитов за первые 3 месяца приёма составлял $78,5 \pm 7,5$ клеток/мкл (Ме-79). У 27 больных получавшие схему тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз прирост количества СД4 лимфоцитов составлял $75,6 \pm 7,1$ клеток/мкл (Ме-83).

В то же время на фоне приёма ВААРТ отмечено увеличение иммунорегуляторного индекса у 43 больных с $0,04 \pm 0,003$ до $0,11 \pm 0,01$ за 3 месяца от начала терапии, у 33 исследуемых индекс увеличился с $0,16 \pm 0,01$ до $0,22 \pm 0,02$, у 24 пациентов - индекс с уровня $0,33 \pm 0,02$ увеличился до $0,41 \pm 0,03$, а у 20 пациентов индекс возрос до $0,59 \pm 0,04$.

Во время приёма ВААРТ уменьшение количества СД4 лимфоцитов по сравнению с первоначальным уровнем отмечалось у 20 (16,7%) больных. Так, у 11 (9,2%) больных с начальным количеством СД4 лимфоцитов менее 200 клеток/мкл уровень лимфоцитов за 3 месяца приёма ВААРТ снизился на $37,3 \pm 12,6$ клеток/мкл, у 9 (7,5%) пациентов с первоначальным уровнем СД4 более 200 клеток/мкл наблюдалось снижение количества лимфоцитов в среднем на $75,0 \pm 13,6$ клеток/мкл. Повторное лабораторное определение количества СД4 лимфоцитов было проведено через 6 месяцев после начала приёма ВААРТ. При анализе результатов у 6 (5,0%) больных отмечался прирост уровня СД4 по сравнению с исходным количеством, у 9 (7,5%) пациентов уровень СД4 лимфоцитов оставался ниже исходного уровня, у 5 (4,7%) пациентов дальнейшее определение количества СД4 лимфоцитов не

представлялось возможным по причине их отказа от ВААРТ. Снижение такого важного показателя, как количество СД4 лимфоцитов на фоне лечения ВИЧ-инфекции можно расценивать как иммунологическую неэффективность ВААРТ.

Клинический пример.

Выписка из амбулаторной карты больного длительно получающего ВААРТ.

Д.Г., 1970 года рождения, гражданка РТ. Была обследована на ВИЧ-инфекцию, как лицо бывшее в контакте с ВИЧ-инфицированным (ВИЧ-инфицированный супруг с длительным стажем потребления инъекционных наркотиков). При комплексном обследовании в 2008 году была диагностирована ВИЧ-инфекция. На тот момент уровень СД4 лимфоцитов составлял 403 кл/мкл, СД4/СД8 – 0,21, специфическое лечение начатое было. В начале 2009 года уровень СД4 достиг 185 кл/мкл, СД4/СД8 – 0,16 было принято решение о начале ВААРТ. Первичная схема состояла из AZT/ЗТС+EFV. Повторное определение СД4 через 3 месяца от начала ВААРТ – 311 кл/мкл, СД4/СД8 – 0,38, через 6 месяцев уровень СД4 лимфоцитов составлял – 373 кл/мкл, СД4/СД8 – 0,45. При последующих иммунологических исследованиях крови отмечен положительный рост уровня СД4 лимфоцитов. В настоящий момент количество СД4 лимфоцитов составляет 594 кл/мкл, СД4 % - 43%, СД4/СД8 – 0,80. В схеме лечения дважды происходили изменения: первый раз в 2012 году эфавиренз был заменен на невирапин, по причине жалоб пациентки на головные боли и провалы в памяти, повторно в 2017 году, когда из-за такого побочного действия зидовудина, как анемия, данный препарат был заменен на абакавир.

Таким образом, иммунологическая эффективность была диагностирована у 106 (88,3%) исследуемых, иммунологическая неудача отмечена у 9 (7,5%) больных, 5 пациентов ВААРТ прервали.

4.3. Вирусологическая эффективность применения ВААРТ

Определение уровня вирусной нагрузки является важным критерием оценки эффективности, проводимой ВААРТ. Согласно клиническим протоколам, уровень вiremии необходимо определять не ранее 6 месяцев от начала приёма антиретровирусных препаратов. Из всех исследуемых нами пациентов уровень вирусной нагрузки был определён у 99 (82,5%) пациентов, 21 (17,5%) больному данный вид исследования не представилось возможности провести в связи с тем, что 9 (7,5%) пациентов умерли до исследования ВН, а 12 (10,0%) исследуемых прервали приём ВААРТ.

Вирусологической эффективностью на приём ВААРТ считают уменьшение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, ниже 50 копий/мл. В свою очередь, по обновленным рекомендациям ВОЗ (2016 г.) снижение вiremии ниже 1000 копий/мл также можно расценивать как эффективный вирусологический ответ.

При анализе проведенных ПЦР у 99 исследуемых, неопределяемая вирусная нагрузка отмечена у 49 (49,5%) больных, у 30 (30,3%) больных вирусная нагрузка составляла менее 1000 копий/мл, из них: у 15 исследуемых ВН достигала менее 300 копий/мл, менее 500 копий/мл отмечалось у 12 пациентов, а у 3 больных ВН составляла 780, 793 и 1000 копий/мл соответственно. У 20 (19,2%) пациентов уровень вiremии составлял свыше 1000 копий/мл, при этом соотношение $\min\div\max$ равнялось соответственно 1010÷748000 копий/мл.

У 43 пациентов изначально получавшие ВААРТ зидовудин/ламивудин + эфавиренз вирусологическая эффективность была достигнута у 29 больных. У 33 больных получавшие тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз вирусологическая эффективность была достигнута у 17 пациентов. У 11 исследуемых на схеме зидовудин/ламивудин/невирапин эффективность была отмечена у 6 больных. 14 исследуемых больных получавшие схему с абакавиром/ламивудином и эфавирензом либо невирапином вирусологическая эффективность была установлена у 10 пациентов. Схема

ВААРТ включавшая в себя 2 препарата из группы НИОТ (абакавир/ламивудин, зидовудин/ламивудин, тенофовир/эмтрицитабин) и 1 препарат из группы ИП (лопинавир/ритонавир) была назначена 18 исследуемым, вирусологической эффективности достигли 15 больных.

По результатам определения ВН вирусологическая эффективность выявлена у 79 (79,8%) исследуемых, вирусологическая неудача отмечена у 20 (20,2%).

Из 20 (20,2%) пациентов с неэффективным вирусологическим ответом, у 5 (25,0%) пациентов одновременно наблюдалась иммунологическая неэффективность на ВААРТ, а у 15 (75,0%) больных отмечался положительный прирост СД4 лимфоцитов на фоне приёма ВААРТ.

Клинический пример.

Выписка из амбулаторной карты **К.А.**, мужчина 1979 года рождения, житель города Душанбе. Статус ВИЧ-инфекция выявлен в 2015 году, установлен половой путь инфицирования. Неженат, имеет среднее образование, официально не трудоустроен. На момент поставки диагноза находился в 3 клинической стадии ВИЧ-инфекции, по причине необъяснимой потери веса тела более 10 % от исходного. Начало ВААРТ - ноябрь 2015 года, стартовая схема: зидовудин, ламивудин, невирапин в стандартных дозах.

Количество СД4 лимфоцитов до терапии составило 167 клеток/мкл, через 3 месяца 304 клеток/мкл, через год от начала терапии 368 клеток/мкл. Оценка вирусной нагрузки проводилась не ранее 6 месяцев от начала ВААРТ и составляла 748000 коп/мл, при повторном определении вирусной нагрузки через год от начала терапии –686000 коп/мл.

Исходя из вышеизложенного случая, даже при частичном подавлении репликации вируса ВИЧ происходит увеличение количества СД4 лимфоцитов в крови.

У 4 (3,3%) исследуемых больных с неэффективным иммунологическим ответом при исследовании вирусной нагрузки, она составляла менее 1000 копий/мл, что свидетельствует о вирусологической эффективности.

Клинический пример.

Выписка из амбулаторной карты **Г.Р.**, мужчина 1978 года рождения, житель города Душанбе. Статус ВИЧ-инфекции установлен в 2011 году, путь заражения – половой. Не женат, не имеет постоянного места работы. Диагноз при взятии на диспансерный учёт в ГЦ СПИД: ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия. Длительная лихорадка неясного генеза. Снижение веса тела менее 10% от исходного.

Начато ВААРТ с июня 2011 года. Первичная схема включала в себя зидовудин, ламивудин, эфавиренз в стандартных дозах. Исходное количество CD4 лимфоцитов составляло 277 клеток/мкл, повторное исследование через 3 месяца – 208 клеток/мкл. Последующие измерения уровня CD4 в крови проводились каждые 6-8 месяцев, в динамике прослеживалась следующая картина: 268 клеток/мкл – 251 – 219 – 152 – 386 – 479 – 516 клеток/мкл.

Определение вирусной нагрузки не ранее 6 месяцев от начала ВААРТ показало – 79772 коп/мл, через 2 года – 39900 коп/мл.

Учитывая лабораторные данные, препараты ВААРТ были заменены на тенофовир, эмтрицитабин, лопинавир/ритонавир. На фоне внесенных изменений через 4 месяца ВН составила 2755 коп/мл, количество CD4 лимфоцитов – 386 клеток/мкл.

Таким образом, у 5 исследуемых нами пациентов проводимая ВААРТ оказалась неэффективной как в вирусологическом, так и иммунологическом аспектах, что может быть связано либо с нарушением приёма препаратов, либо с развитием резистентности вируса к ВААРТ. У 3 пациентов с неэффективным лечением ВИЧ-инфекции схема ВААРТ включала в себя TDF/FTC/EFV, у 2 AZT/3TC+EFV и AZT/3TC+LPV/r. 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ) была диагностирована у 3 пациентов, 3-я стадия определялась в 2-х случаях. При выявлении

неэффективности проводимой ВААРТ этим больным была осуществлена замена схемы лечения.

У 19 пациентов нами был получен дискордантный ответ на ВААРТ, так как не была достигнута одна из целей лечения. Схема ВААРТ у 19 пациентов с дискордантным ответом на лечение: TDF/FTC/EFV у 6 исследуемых, AZT/3TC+EFV у 5, AZT/3TC+NVP у 2, AZT/3TC+LPV/r у 2, ABC/3TC+EFV – 1, ABC/3TC+NVP – 1, ABC/3TC+LPV/r – 1.

4.4. Клиническая эффективность проводимой ВААРТ

На момент исследования из всей когорты больных (n=120) 42 пациента находились в 3 клинической стадии ВИЧ-инфекции, при этом 4 стадия была диагностирована у 78 исследуемых. Для формулировки диагноза использовалась клиническая классификация ВИЧ-инфекции утвержденная ВОЗ (2013 г) (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Оппортунистические и сопутствующие заболевания у ВИЧ-инфицированных больных (n=120)

Наименование заболевания	Количество больных, абс.	%
Кахексия	70	58,3
Диарея неясного генеза	62	51,7
Лихорадка неясного генеза	66	55,0
Снижение веса более 10%	19	15,8
Туберкулёз легких	17	14,2
Кандидоз полости рта и ротоглотки	23	19,2
Пневмоцистная пневмония	4	3,3
Саркома Капоши	1	0,8
Анемия неясного генеза	43	35,8
Нефропатия	45	37,5
Хронический вирусный гепатит С	48	40,0
Хронический вирусный гепатит В	3	2,5

Самым частым проявлением ВИЧ-инфекции явилась длительная более 1 месяца лихорадка неясного генеза у 66 (55,0%) больных. Вторым по частоте встречаемости симптомом служила длительная более 1 месяца диарея неясного генеза - наблюдалась у 62 (51,1%). В то же время, необъяснимое снижение веса более 10% от исходного диагностировалось у 19 пациентов. Синдром ВИЧ-кахексии, сочетающей в себе: потерю веса более 10% от исходного и /либо хроническую более 1 месяца диарею неясной этиологии, либо хроническую слабость в сочетании с длительной (более 1 месяца) лихорадкой неясной этиологии, был диагностирован у 70 (58,3%) больных. Туберкулёз легких, подтверждённый рентгенологическим и бактериологическим методами исследования, выявлен у 17 (14,2%) больных. Кандидоз полости рта и ротоглотки с клинической картиной дисфагии, жжения и налёта беловатого цвета на слизистой оболочке щёк, глотки и языка, был диагностирован у 23 (19,2%) пациентов. Пневмоцистная пневмония с классической триадой симптомов (сухой кашель, нарастающая одышка и субфебрильная температура) выявлена у 4 (3,3%) больных. Саркома Капоши с синевато красными узлами на коже отмечена у 1(0,8%) пациента. Анемия неясного генеза диагностирована у 43 (35,8%) больных, нефропатия у 45 (37,5%) пациентов. У 40,0% больных была выявлена ко-инфекция ВИЧ/вирусный гепатит С (ВГС), а сочетание ВИЧ/вирусный гепатит В (ВГВ) отмечалось у 3 (2,5%) пациентов (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Частые симптомы заболевания, наблюдаемые у 120 больных с ВИЧ-инфекцией по данным историй болезней (абс.%).

№	Симптомы (до начала ВААРТ)	Абс.	%
1	Повышение температуры тела	66	55,0
2	Снижение веса тела	19	15,8
3	Слабость	120	100

4	Быстрая утомляемость	120	100
5	Диарея	62	51,7
6	Снижение аппетита	118	98,3
7	Головная боль	91	75,8
8	Тошнота, рвота	13	10,8
9	Повышенная потливость	17	14,2
10	Кашель	52	43,3
11	Одышка	4	3,3
12	Шум в ушах	13	10,8
13	Боли в горле	20	16,7
14	Затрудненное глотание	22	18,3
15	Заеды в углу рта	17	14,2
16	Жжение во рту	23	19,2
17	Затрудненное прохождение пищи по пищеводу	2	1,7
18	Озноб	11	9,2
19	Мышечные боли	71	59,2
20	Суставные боли	49	40,8
21	Головокружение	24	20,0
22	Частое мочеиспускание	35	29,2
23	Увеличение лимфатических узлов	67	55,8
24	Грибковое поражение ногтей	32	26,7
25	Боли в животе	37	30,8

Анемия, выявленная у участников исследования, отмечалась у 43 пациентов, при том, что у 9 пациентов анемия была связана с применением

зидовудина. У данных больных определялись такие характерные для хронической анемии симптомы, как: одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость, частый пульс и шум в ушах. При этом, у них в общем анализе крови лабораторные показатели выглядели следующим образом: среднее количество эритроцитов составило $3,2 \pm 1,2$ млн в 1 мм^3 , уровень гемоглобина $84 \pm 1,3$ г/л, что свидетельствовало о нормохромной анемии. У пациентов с анемией ассоциированной приёмом зидовудина отмечалась гипохромная анемия тяжелой степени, со снижением уровня гемоглобина до $46,8 \pm 1,3$ г/л, эритроцитов – $1,9 \pm 2,1$ млн в 1 мм^3 в общем анализе крови.

Нефропатия отмечалась у 45 пациентов, из них 8 находились в 3 клинической стадии ВИЧ-инфекции, а 37 больных в 4 стадии. При осмотре больные предъявляли жалобы на частое и болезненное мочеиспускание, боли в поясничной области. При проведении полного обследования по данным биохимического анализа в крови отмечалось повышение уровня креатинина до $142 \pm 1,8$ мкм/л, мочевины до $9,8 \pm 1,2$ мм/л. Общий анализ мочи был представлен следующей картиной: количество белка составило более 0,033%, количество лейкоцитов $32 \pm 1,5$ в поле зрения, повышенным количеством зернистых цилиндров в моче.

Ко-инфекция ВИЧ/ВГС встречалась у 48 больных. Столь большое количество больных с сочетанными инфекциями обусловлено едиными путями заражения. При анализе лабораторных данных биохимических результатах анализа крови сдвиги показателей обнаружались у 33 (68,7%) больных, что проявлялось незначительным увеличением уровня общего билирубина до $23,4 \pm 0,6$ ммоль/л, уровня АлАТ до $1,3 \pm 0,3$ мкмоль/л. Для больных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в план обследования была включена эластометрия печени с целью ранней диагностики фиброза (цирроза) печени. Эластометрия печени была проведена 21 больному с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. По данным эластометрии портальный фиброз отсутствовал у 7 больных (33,3%) с полученным результатом F0 (5,0 кПа), в то же время у 4

(19,4%) пациентов уровень фиброза соответствовал F1 (до 7,0 кПа), уровень фиброза F2 (до 9,5 кПа) встречался у 3 (14,3%), что соответствует портальному фиброзу с небольшим количеством септ. Портальный фиброз с многочисленными септами F3 (от 9,5 до 14,5 кПа) был обнаружен в 3 случаях (14,3%). Цирротическая же стадия заболевания F4 (свыше 14,6 кПа) была выявлена у 4 (19,0%) больных.

Всем пациентам была назначена специфическая терапия, направленная на лечение оппортунистических и сопутствующих заболеваний. Так, согласно клиническим протоколам для лечения оппортунистических инфекций предусматривается: назначение метронидазола, лоперамида для лечения диареи, флуконазола для терапии кандидозов, применение сульфаметоксазол /триметоприма для лечения пневмоцистной пневмонии. В комплексное лечение также, была включена дезинтоксикационная, регидратационная терапии, антибактериальные средства, противорвотные препараты, антипиретики, обезболивающие, противовоспалительные препараты, ферменты улучшающие пищеварение, витаминно-минеральные комплексы. Лечение туберкулёза было прописано врачом-фтизиатром.

На фоне проведенного лечения нивелировали такие симптомы как, повышение температуры тела на $11,6 \pm 2,1$ день болезни, диарея на $7,8 \pm 1,4$ день, снижение аппетита, головная боль на $5,2 \pm 2,6$ день, тошнота и рвота, кашель на $12,1 \pm 3,1$ день, одышка, боли в горле, затрудненное глотание, жжение во рту, затрудненное прохождение пищи по пищеводу, мышечные и суставные боли, озноб на $5,4 \pm 2,6$ день, частое мочеиспускание, боли в животе. Длительное время у пациентов сохранялись жалобы на слабость и быструю утомляемость.

Хотелось бы отметить, что в первые дни приёма ВААРТ у пациентов усиливалась общая слабость, снижался аппетит, отмечались головные боли, головокружение, тошнота.

Средняя продолжительность госпитализации больных составляла $13,3 \pm 3,2$ дня. Состояние при выписке больных: среднетяжелое у 104 (86,7%) пациентов, тяжелое у 16 (13,3%) больных.

Из общего количества исследуемых за период сбора данных и обработки материала умерло 15 (12,5%) больных. Фатальный исход наблюдался у 9 больных в сроки до 6 месяцев от момента начала получения препаратов ВААРТ. У 6 больных летальный исход наступил через 6 и более месяцев после начала ВААРТ. При анализе причин летальных исходов установлено, что у 5 (4,2%) больных туберкулёз легких послужил причиной наступления смерти. При этом, острая почечная недостаточность на фоне злоупотребления алкоголя и острая печёночная недостаточность на фоне цирроза печени отмечались в качестве причины фатального исхода в единичных (0,8%) случаях. По причине полиорганной недостаточности, связанной с воспалительным синдромом восстановления иммунной системы скончалось 6 (5,0%) пациентов. На онкологическое заболевание и передозировку наркотических веществ пришлось 2 смертельных случая (0,8%/0,8% соответственно).

Для оценки клинической эффективности проводимой ВААРТ необходимо провести грань между новым или рецидивирующим эпизодом оппортунистической инфекции и проявлением воспалительного синдрома восстановления иммунной системы на фоне приёма антиретровирусных препаратов.

Клиническую эффективность оценивали по истечении 6 месяцев от начала приёма ВААРТ. За время проведения исследования умерло 15 (12,5%) пациентов. Смерть, обусловленная наличием ВИЧ-инфекции зарегистрирована у 11 (9,2%) скончавшихся, у 4 (3,3%) летальный исход был связан с другими причинами. Оценить клиническую эффективность у 12 (10,0%) исследуемых было невозможно, так как они отказались от дальнейшего приёма ВААРТ. Из общего числа исследуемых в повторной госпитализации нуждались 25 (20,8%) пациентов. Развитие таких побочных

явлений на препараты ВААРТ, как анемия, токсическое поражение почек, аллергическая реакция послужило причиной госпитализации 11 (9,2%) пациентов. Двое пациентов из группы с дискордантным ответом на лечение, были повторно госпитализированы по причине длительно продолжающейся диареи. У 12 (10,0%) больных на фоне приёма ВААРТ развился воспалительный синдром восстановления иммунной системы, который у 6 (5,0%) пациентов протекал по парадоксальному типу (резкое ухудшение течения туберкулёза лёгких и онкологического заболевания после начала ВААРТ, исходно имевших положительную динамику на фоне специфического лечения) и привёл в итоге к фатальному концу. У 6 (5,0%) исследуемых ВСВИС на фоне улучшения общего состояния, на фоне ВААРТ проявился в виде прогрессирования туберкулёза лёгких, проявлявшегося в виде возобновления лихорадки, общей слабости, снижения аппетита, появления кашля с мокротой. После обследования и постановки диагноза, больным была назначена противотуберкулёзная терапия.

Проявление ВСВИС в клинике ВИЧ-инфекции на фоне приёма ВААРТ является закономерным явлением, обусловленное началом антиретровирусной терапии на поздних стадиях заболевания, когда очень низкие показатели иммунитета и очень высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ в крови. В нашей работе ВСВИС был диагностирован у 10% исследуемых, что соответствует данным ряда исследований. В виде туберкулез-ассоциированного проявления ВСВИС было установлено у 5% больных, что составляет 50 % от всех причин развития ВСВИС, что также описано в ряде научных работ.

Клинический пример.

У пациента М.М. через 2 месяца от момента начала ВААРТ (схема включала в себя абакавир, ламивудин, эфавиренз) было диагностировано обострение вирусного гепатита С, проявившегося желтухой склер и кожи, увеличением уровня билирубина до 55 мкмоль/л, повышением уровня АлАТ до 2,0 мкмоль/л и АсАТ до 1,0 мкмоль/л. Уровень вирусной нагрузки HCV

при проведении количественного анализа ПЦР составлял - $1,78 \times 10^7$, HCV gen – положителен, генотип HCV - 3a/b. Эластометрия печени по шкале МЕТАВИР установила эластичность печени равную 32,4 кПА, что соответствует фиброзу печеночной ткани равную F4 (цирроз) (Рисунок 4.1).



Рисунок 4.1. - Эластометрия печени больного М.М.

Таким образом, клиническая эффективность лечения была установлена у 93 (77,5%) пациентов, после нивелирования побочных явлений в связи с приёмом антиретровирусных препаратов общее самочувствие улучшилось, исчезла персистирующая лихорадка и хроническая диарея, повысилась работоспособность пациентов. У 5 больных с неэффективным лечением ВИЧ-инфекции, в свою очередь клинически уменьшились признаки проявления оппортунистических инфекций, в повторной госпитализации не нуждались, новые случаи оппортунистических инфекций не регистрировались.

Клинический пример длительного применения ВААРТ в Республике Таджикистан

Антиретровирусная терапия в Республике Таджикистан начинает свой путь с 2006 года. Одним из первых пациентов стал больной Д.П. 35 лет, житель города Душанбе. Из эпидемиологического анамнеза было выяснено, что пациент был потребителем инъекционных наркотиков. Статус ВИЧ-инфекция был поставлен в ноябре 2005 года методом положительного результата ИФА и иммуноблота.

На момент начала терапии больной жаловался на похудение (вес снизился на 12 кг в течение 2 месяцев), быструю утомляемость, усталость. Был поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия (по классификации ВОЗ). Хронический гепатит С. Количество CD4 лимфоцитов составляло 129 клеток/мкл.

После разъяснительной беседы с больным о необходимости начала ВААРТ и возможных побочных явлениях со стороны препаратов, было получено согласие больного на лечение. ВААРТ была начата с апреля 2006 года. Пациенту было назначена схема, включающая в себя: ламивудин, ставудин, невирапин в стандартных дозах.

Через 2 года от начала терапии ставудин был заменен на зидовудин. У пациента развилась липоатрофия, уменьшился подкожно-жировой слой на ягодицах, черты лица заострились. Липоатрофия – характерное побочное явление от приема ставудина, так как препарат обладает более выраженной митохондриальной токсичностью, чем другие НИОТ.

В 2011 году пациент стал жаловаться на боли в правом подреберье. С учётом токсического действия невирапина на печень наличие у больного ко-инфекции ВИЧ/ВГС, в схеме лечения невирапин был заменен на эфавиренз. Однако, в течении месяца применения эфавиренза у больного стали отмечаться следующие побочные явления: снижение памяти, головные боли, эпилептоидные припадки с потерей сознания. Было принято решение заменить эфавиренз на лопинавир, усиленный ритонавиром (Калетра). С момента начала применения Калетры больной стал жаловаться на тошноту, потерю аппетита. В последствии больной признался, что пропускает приём препарата, в связи с наличием нежелательных эффектов ВААРТ. В итоге, с пациентом была проведена беседа о приверженности терапии.

В том же году пациент поступил в тяжелом состоянии в ГКИБ города Душанбе. В ходе осмотра диагностируется анемия тяжелой степени. Больному была проведена гемотрансфузия. Известно, что анемия является частым побочным эффектом применения зидовудина. При беседе с больным

стало известно, что врачи неоднократно настаивали на замене зидовудина, так как по результатам исследования крови отмечалась прогрессирующая анемия. Однако, больной самостоятельно отказался от замены зидовудина, мотивируя это тем, что получаемая им схема эффективна. В стационаре по клиническим показаниям зидовудин был заменён на абакавир. На сегодняшний момент схема пациента включает: ламивудин, абакавир и лопинавир/ритонавир.

За первый год применения ВААРТ у пациента количество СД4 лимфоцитов увеличилось до 143 клеток/мкл, годовой прирост составил 14 клеток при ожидаемом приросте не менее чем на 50 клеток (Рисунок 4.2). Такой низкий прирост, скорее всего, обусловлен отрицательным влиянием позднего начала ВААРТ, что наблюдается в течение длительного времени. Как видно из диаграммы, у данного пациента был отмечен значительный рост количества СД4 клеток. В 2013 году прирост СД4 лимфоцитов составил более 500, что является показателем достижения иммунологической эффективности.

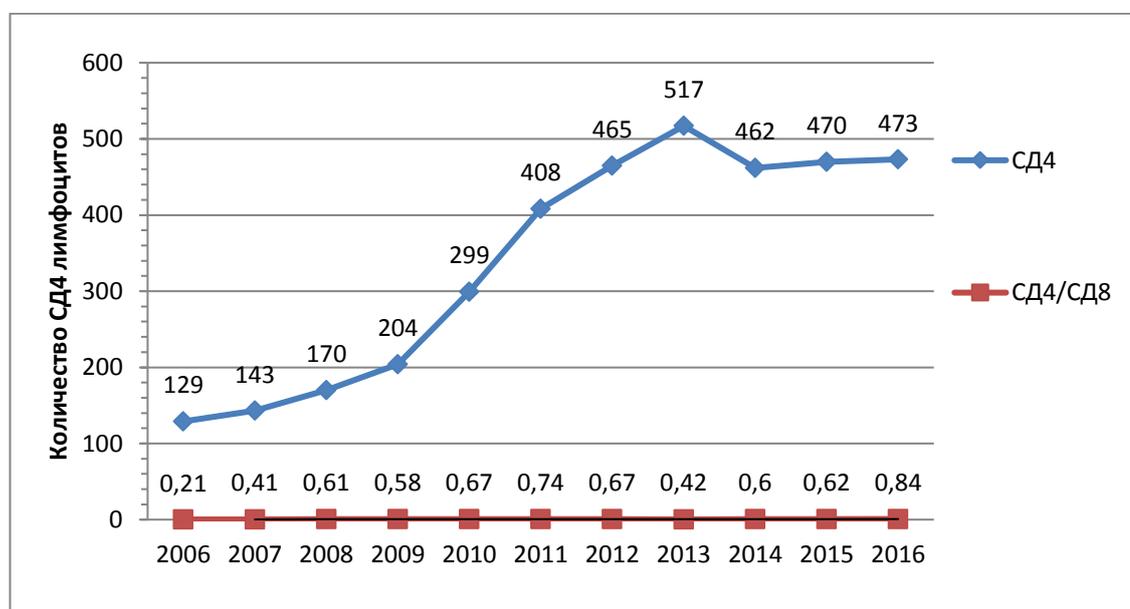


Рисунок 4.2. - Динамика числа СД4 и СД4/СД8 лимфоцитов у больного Д.П. за 10 лет приёма ВААРТ

Для оценки эффективности лечения больному в динамике определяли вирусную нагрузку методом ПЦР. Вирусная нагрузка была оценена через 2 и

6 лет от начала терапии. Она составляла менее 500 копий/мл, что расценивалось как эффективный вирусологический ответ. Очередная ПЦР была проведена через 10 лет терапии и результат менее 300 копий/мл.

На сегодняшний день пациент чувствует себя хорошо, никаких жалоб не предъявляет. Соблюдает режим приема ВААРТ.

Таким образом, у исследованных нами больных в клинической картине ВИЧ-инфекции преобладал синдром ВИЧ-кахексии, длительная лихорадка неясного генеза, длительная диарея неясного генеза, анемия, ко-инфекция ВИЧ/ВГС, туберкулёз легких, кандидоз полости рта и глотки. При оценке эффективности иммунологическая эффективность отмечалась у 88,3%, вирусологическая эффективность у 66,7% больных, клиническая эффективность у 77,5%. Неэффективность ВААРТ установлена у 4,2%, дискордантный ответ на лечение получен у 15,8%.

Глава 5. Оценка приверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных

5.1 Приверженности к ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Приверженность к ВААРТ является одним из ключевых моментов в терапии ВИЧ-инфекции. Точное соблюдение режима приёма антиретровирусных препаратов – залог подавления репликации ВИЧ, продления продолжительности жизни больного и снижение риска передачи ВИЧ-инфекции. Успех проводимого лечения ВИЧ-инфекции находится в прямой зависимости от уровня приверженности. Нарушение же приёма антиретровирусных препаратов является фактором риска развития лекарственной устойчивости при ВИЧ-инфекции.

При наличии множества методов определения приверженности к ВААРТ, в данной работе использовался метод на основе самоотчёта (заполнение анкет) и метод подсчета выпитых таблеток за месяц.

Для оценки приверженности антиретровирусной терапии было проведено анкетирование 120 исследуемых пациентов, находящихся на стационарном лечении в ГКИБ г. Душанбе за период с 2013-2017 гг.

По данным анкеты постоянное место работы имели 39 (32,5%) человек. В графе образование как среднее отметили 105 (87,5%) человек, специальное среднее – 6 (5,0%) неполное среднее – 5 (4,2%) и высшее отметили 4(3,3%) пациента. По семейному положению пункт «женат\замужем» отметили 55 (45,8%) анкетированных, в «гражданском браке» – 3 (2,5%), «холост/не замужем» – 35 (29,2%), «разведен(а)» – 21 (17,5%), «вдовец/вдова» – 6(5,0%). Все опрошенные положительно отзывались о проводимой терапии ВИЧ-инфекции. «Получают информацию о своем заболевании на консультации у лечащего врача» отметили все опрошенные нами больные, 7(5,8%) отметили, что читают дополнительно информацию на интернет сайтах. В анкете все пациенты отметили своё понимание целей лечения ВИЧ-инфекции, указали факт необходимости повышения уровня CD4 клеток. Не оставили без внимания и момент необходимости следовать всем предписаниям врача.

Однако 41 (34,2%) больной признались в том, что иногда забывают пить препараты в предписанное время, запоздание по времени колебалось в пределах одного часа, и те же самые больные указали, что не имеют определенного режима дня. На вопрос о длительном перерыве в лечении ВИЧ-инфекции все опрошенные ответили отрицательно. Наличие вредных привычек, таких как курение отметили у себя 18 (15,0%) больных, а употребление алкоголя – 8 (6,7%) больных.

По данным анкеты, длительные перерывы в лечении (прерывание ВААРТ) отмечалось у 20 (16,7%) пациентов, пропуск приёма препаратов более 5 раз за последний месяц указали 8 (6,7%) опрошенных, пропуск менее 4 раз выявлен у 16 (13,3%) исследуемых.

Подсчёт количества выпитых таблеток был произведен после анализа данных амбулаторных карт исследуемых. После каждого визита пациента в амбулаторную карту вносилась информация о количестве оставшихся таблеток и количество выданных таблеток за месяц. Одновременно, анализу был подвергнут журнал о выдаче антиретровирусных препаратов, в котором каждый пациент после получения препаратов оставлял свою подпись.

По результатам анализа анкет и подсчета количества выпитых таблеток за месяц низкая приверженность (выпито менее 85% предписанных доз), что соответствует пропуску приёма лекарств более 5 раз за последний месяц отмечено у 8 (6,7%) больных – представителей мужского пола, 6 из которых несемейные. У данных больных путём инфицирования являлся парентеральный, при этом, у 6 диагностирована 4 клиническая стадия ВИЧ-инфекции, у 2х–3 клиническая стадия по классификации ВОЗ. У 5 (4,2%) пациентов имелась ко-инфекция ВИЧ/ВГС, имели вредные привычки(злоупотребляли алкоголем, принимали психоактивные препараты). 4 (3,3%) исследуемых ВААРТ принимали в виде комбинированного препарата вирадей – 1 таблетка в сутки, у 3 (2,5%) количество таблеток в сутки составляло 3-5, у 1 (0,8%) – более 6 таблеток в сутки.

У 13 (10,8%) пациентов приверженность оценена как средняя (85-94% выпитых доз), в связи с пропуском приёма лекарств менее 4 раз. Из них, мужчин – 6(5,0%) и женщин – 7(5,8%), состояли в браке 8(6,7%) исследуемых. Имели среднее образование, не имели постоянной работы. Половой путь заражения был установлен у 8(6,7%) исследуемых, парентеральный – у 5(4,2%). 3-я стадия ВИЧ-инфекции была диагностирована у 5 пациентов, 4-я клиническая стадия – у 8 больных.

На момент анкетирования перерыв в лечении был выявлен у 20(16,7%) опрошенных. Из них: 4 женщин, 16 мужчин. Состояли в браке 7, были разведены 5, одна была вдовой, пункт «холост/не замужем» отметили 7 пациентов. Среднее образование отмечалось у 15, неполное среднее у 3х, специальное среднее у 2х. Половой путь заражения установлен у 4х, парентеральный – у 16 пациентов. На момент постановки диагноза 5 больных находились в 3-ой стадии ВИЧ-инфекции, 15 в 4-ой клинической стадии ВИЧ-инфекции. До остановки терапии у 13 больных приверженность к ВААРТ отмечалась как высокая, у 7 пациентов как средняя. Остановка терапии у 12 больных произошел через 3-6 месяцев с момента начала терапии.

У 79 (65,8%) пациентов по данным анкеты и подсчета выпитых таблеток приверженность была оценена как высокая (приём более 95% предписанных доз) (таблица 5.1).

Таблица 5.1. - Приверженность пациентов к ВААРТ

Фактор	Приверженность			
	Высокая (95%)	Средняя (94-85%)	Низкая (менее 85%)	Прервали лечение
Всего исследуемых:	79(65,8%)	13(10,8%)	8(6,7%)	20(16,7%)
Пол:				
Мужчин	55(45,8%)*	6(5,0%)*	8(6,7%)*	16(13,3%)*

Женщин	24(20,0%)*	7(5,8%)*	0*	4(3,3%)*
Семейное положение:				
Женат/замужем	39(32,5%)	8(6,7%)	4(3,3%)	7(5,8%)
Холост/не замужем	36(30,0%)	4(3,3%)	4(3,3%)	12(10,0%)
Вдовец/вдова	4(3,3%)	1(0,8%)	0	1(0,8%)
Образование:				
Высшее	4(3,3%)	0	0	
Среднее	73(60,8%)	13(10,8%)	8(6,7%)	17(14,2%)
Не полное среднее	2(1,7%)	0	0	3(2,5%)
Социальное положение:				
Постоянная работа	34(28,3%)**	0**	0**	0**
Не работающие	45(37,5%)**	13(10,8%)**	8(6,7%)**	20(16,7%)**
Вредные привычки:				
Алкоголь	0	2(1,7%)	6(5,0%)	0
Наркотики	0	1(0,8%)	8(6,7%)	0
Курение	9(7,5%)	2(1,7%)	7(5,8%)	0
Путь инфицирования:				
Половой	42(35,0%)**	8(6,7%)**	0**	4(3,3%)**
Парентеральный	37(30,8%)**	5(4,2%)**	8(6,7%)**	16(13,3%)**
Стадия заболевания:				
III клиническая стадия	30(25,0%)	5(4,2%)	2(1,7%)	5(4,2%)
IV клиническая стадия	49(40,8%)	8(6,7%)	6(5,0%)	15(12,5%)
Вирусный гепатит	29(24,2%)	6(5,0%)	4(3,3%)	9(7,5%)
Изменения в схеме лечения	40(%)	5(4,2%)	2(1,7%)	9(7,5%)

Наличие определенного режима дня	31(%)	7(5,8%)	2(1,7%)	1(0,8%)
Количество таблеток ВААРТ в сутки:				
1-2 таблетки	28(23,3%)	2(1,7%)	5(4,2%)	7(5,8%)
3-4 таблеток	37(30,8%)	10(8,3%)	2(1,7%)	9(7,5%)
5-6 таблеток	14(11,7%)	1(0,8%)	1(0,8%)	4(3,3%)

Примечание: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$

При сопоставлении достигнутой эффективности ВААРТ с уровнем приверженности установлено, что у 3(2,5%) пациентов с иммунологической и вирусологической неудачей уровень приверженности составлял менее 85% (соответствует низкой приверженности), а у 2(1,7%) больных более 95% (высокая).

В случаях, когда при высокой приверженности отмечается неэффективность ВААРТ, их можно объяснить только развитием резистентности на применяемые антиретровирусные препараты. В данном случае это зидовудин, ламивудин и эфавиренз.

У 19 пациентов с дискордантным ответом на ВААРТ уровень приверженности был оценён как высокая – у 9(47,4%) пациентов, средняя – у 5(26,3%), низкая – у 2(10,5%) больных, в 3х случаях (15,8%) исследуемые отказались от дальнейшего приёма ВААРТ.

При оценке эффективности ВААРТ у 8 пациентов с низкой приверженностью (менее 85%) выявлена, эффективность терапии у 1 больного, у 2х больных был получен дискордантный ответ. При иммунологической эффективности уровень вирусемии составлял более 1000 копий/мкл крови. При этом, у 3х пациентов терапия была не эффективной ни в вирусологическом, ни в иммунологическом плане, а у 2х больных комплексно оценить эффективность не удалось, по причине смерти одного больного на момент проведения ПЦР и прекращения ВААРТ другим

больным однако, у них отмечалась иммунологическая эффективность. У пациента с низкой приверженностью, но с иммунологической и вирусологической эффективностью, в дальнейшем отмечался прирост уровня СД4 лимфоцитов, но ВН возросла до 15400 копий/мл.

У 13 исследуемых со средней приверженностью эффективной ВААРТ оказалась у 4(30,8%), дискордантный ответ отмечался у 5(38,4%) пациентов, у 4(30,8%) оценить комплексно эффективность не было возможно, так как они скончались до проведения ПЦР, но из них у 3 был отмечен положительный прирост СД4 на фоне лечения ВИЧ-инфекции (таблица 5.2).

Таблица 5.2. – Взаимосвязь уровня приверженности с вирусологической и иммунологической эффективностью ВААРТ

	Приверженность			p
	Высокая	Средняя	Низкая	
Вирусологическая эффективность				
да	69(87,3%)	4(30,8%)	1(12,5%)	<0,01
нет	8(10,1%)	7(53,8%)	5(62,5%)	
Иммунологическая эффективность				
да	73(92,4%)	11(84,6%)	5(62,5%)	<0,01
нет	1(1,3%)	2(15,4%)	3(37,5%)	

У 20 пациентов, прервавших ВААРТ, у 5(25,0%) до остановки ВААРТ отмечалась иммунологическая и вирусологическая эффективность, у 3(15,0%) был установлен дискордантный ответ на лечение, комплексно оценить эффективность не удалось у 12(60,0%) больных, но у 6(50,0%) пациентов до остановки лечения определялся положительный прирост количества СД4 лимфоцитов.

5.2. Основные факторы, влияющие на приверженность к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов

За время проведения исследования от продолжения ВААРТ отказались 20 (16,7%) исследуемых больных. При анализе причин отказа от терапии ВИЧ-инфекции установлено, что 6 (5,0%) больных прервали терапию из-за развития побочных эффектов на препараты, у 1 (0,8%) не было доступа к лекарствам по семейным причинам, у 2 (1,7%) длительный перерыв был связан с отъездом за пределы РТ, ухудшение общего самочувствия на фоне приёма ВААРТ и противотуберкулёзных препаратов послужило причиной отказа у 2 (1,7%) пациентов, приём наркотических веществ был причиной у 9 (7,5%) исследуемых.

Выезд за пределы Республики Таджикистан в целях трудовой миграции стал причиной отказа от дальнейшего приёма ВААРТ у 1,7% исследуемых. При этом, в таких ситуациях имеется возможность по желанию пациента ГЦ СПИД может выдать антиретровирусные препараты сроком на 6 месяцев. На практике же пациенты уезжают спонтанно, не думая о лечении ВИЧ-инфекции или же не имеют возможности вернуться до назначенного срока.

Как известно, туберкулёз частый спутник ВИЧ-инфекции, а лечение ВИЧ-инфекции совместно с туберкулёзом является тяжёлым испытанием для организма пациента. По рекомендациям в состав ВААРТ входит не менее 3 противовирусных препаратов, для лечения туберкулёза по программе ДОТС в схему входит не менее 3-4 сильнодействующих антибиотиков. Получается, что пациент каждый день принимает 6-7 препаратов, в качестве терапии, и бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол) 960 мг для пациентов с количеством CD4 менее 200 кл/мкл профилактически, что усиливает токсическое действие на организм. Лекарственные взаимодействия рифампицина (входящего в схему лечения туберкулёза) с антиретровирусными препаратами накладывает свой отпечаток на выбор схемы ВААРТ. Из всех имеющихся в наличии в нашей стране препаратов из группы ННИОТ и ИП, только эфавиренз не вступает в лекарственные

взаимодействия с рифампицином. Однако же, не всем пациентам с ВИЧ/ТБ можно назначить эфавиренз. В таких случаях назначают либо невирапин, что, в свою очередь может повысить риск развития токсического гепатита, либо применяют лопинавир/ритонавир в двойной дозе, то есть 4 таблетки утром и 4 таблетки вечером.

При анализе причин низкой приверженности выявлено, что основным фактором является употребление наркотических веществ у 5(4,2%) исследуемых и алкоголя у 3(%).

При анализе причин средней приверженности, в качестве причины пропуска приёма лекарств выступали отсутствие препаратов у 5(4,2%) опрошенных, плохое самочувствие из-за развития побочных явлений на препараты ВААРТ у 6(5,0%) пациентов, семейные причины у 1(0,8%), забывчивость у 1 (0,8%) больного (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Основные факторы, влияющие на приверженность у исследуемых пациентов (n=41)

Приверженность к ВААРТ	Негативные факторы	Количество пациентов
Средняя (n=13)	Отсутствие препаратов	5 (12,2%)
	Плохое самочувствие	6 (14,6%)
	Семейные причины	1 (2,4%)
	Забывчивость	1 (2,4%)
Низкая (n=8)	Приём наркотиков	5 (12,2%)
	Употребление алкоголя	3 (7,3%)
Прервали терапию (n=20)	Побочные действия препаратов	6 (14,6%)
	Семейные обстоятельства	1 (2,4%)
	Отъезд за пределы республики	2 (4,9%)
	Ухудшение самочувствия	2 (4,9%)
	Приём наркотиков	9 (22,0%)

Несоответствие между данными анкеты и амбулаторных карт отмечено у 11(9,2%) исследуемых. Так, в анкетах данные больные не указывали

пропуск приёма лекарств, хотя при подсчете выпитых доз обнаруживался пропуск 1-2 дозы. При беседе с пациентами о соблюдении режима терапии очень часто пациент скрывает от лечащего врача факт пропуска приёма препарата, аргументируя тем, что врач может негативно высказаться в адрес пациента из-за отсутствия приверженности к терапии.

Отсутствие в наличии антиретровирусных препаратов у пациента является халатностью пациента к своему здоровью. Все препараты ВААРТ для ВИЧ-инфицированных в Республике Таджикистан являются бесплатными и выдаются сотрудниками центров по профилактике и борьбе со СПИДом. При назначении ВААРТ с каждым пациентом ведется беседа о том, что пропуск приёма препарата чреват развитием резистентности и необходимо всегда иметь запас таблеток на 2-3 дня во избежание отсутствия препаратов у пациента в выходные или праздничные дни.

Побочные явления на антиретровирусные препараты - один из факторов, влияющих на приверженность к ВААРТ. Побочные проявления - это ожидаемые явления, о которых необходимо предупредить больного при назначении ВААРТ для адекватной реакции пациента. Чаще у наших исследуемых встречались побочные действия на препарат эфавиренз, оказывающий влияние на ЦНС, проявлявшиеся в виде головных болей, бессонницы, страшных сновидений, сонливостью, чувством «проваливания». Для уменьшения проявления побочных явлений при приёме эфавиренза следует назначать его строго перед сном и на пустой желудок, одновременно исключая приём жирной пищи на ужин.

Другой препарат, обладающий нежелательным эффектом - это тенофовир. Токсическое действие тенофовира на почки, проявляющееся болями в поясничной области, также является фактором несоблюдения режима приёма ВААРТ.

Развитие анемии на фоне употребления зидовудина, проявляющаяся слабостью, недомоганием, головокружением, легко предупредить, так как по плану диспансерного наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией общий

анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца. Однако, на практике это не всегда работает, не понимание важности контроля за состоянием здоровья, нежелание стоять в очереди для сдачи анализов, отсутствие времени становится причиной поздней диагностики анемии.

Аллергическая реакция на антиретровирусные препараты – это состояние, требующее немедленного оказания медицинской помощи для своевременной диагностики синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

При развитии любых побочных реакций необходима постоянная консультативная поддержка лечащего врача для своевременной диагностики угрожающих жизни состояний. В свою очередь психологическая помощь как со стороны лечащего врача, так и социального работника в преодолении трудных моментов важна в лечении ВИЧ-инфекции.

Формирование приверженности к ВААРТ у ПИН с ВИЧ-инфекцией является сложной задачей, так как у данной категории больных часто встречаются сочетанные патологии (ко-инфекция ВИЧ/ВГС), отсутствует мотивация к прекращению приёма наркотических веществ, превалирует повышенное криминальное поведение. Решением данной проблемы является включение таких больных в программу по заместительной терапии метадонном.

Метадон применяется разными способами в рамках программы уменьшения вреда, связанного с употреблением наркотиков, и для помощи в достижении устойчивого отказа от наркотиков. Заместительная терапия метадонном обладает таким рядом преимуществ, как: снижение темпов распространения ВИЧ-инфекции, повышение приверженности к ВААРТ, уменьшение потребления запрещённых наркотических веществ, улучшение качества жизни больного и его семьи. ВИЧ-инфицированные ПИН, находящиеся в программах заместительной терапии метадонном, значительно чаще получают ВААРТ и более привержены терапии, чем те, кто в таких программах не участвуют. Выдача метадона и препаратов ВААРТ из единого

окна, является эффективной мерой, что значительно повышает приверженность у наркозависимых пациентов и обуславливает постоянный контроль за больными для предотвращения срыва в лечении.

При назначении ВААРТ ВИЧ-инфицированным, для облегчения соблюдения режима приёма больным выдавались таблетницы со звуковым сигналом для своевременного приёма лекарств, применялись комбинированные препараты ВААРТ, для уменьшения количества таблеток для приёма в сутки. Потребителей наркотических веществ включали в программы по опиоидной заместительной терапии метадоном, что способствовало более точному соблюдению режима терапии.

Таким образом, высокая приверженность отмечена у 65,8% исследуемых, средняя у 10,8%, низкая у 6,7%, прервали терапию ВИЧ-инфекции – 16,7%. Негативными факторами, влияющими на приверженность к ВААРТ в городе Душанбе, являются приём наркотических веществ, развитие побочных явлений и отсутствие антиретровирусных препаратов.

Обсуждение результатов

В Республике Таджикистан эпидемия ВИЧ-инфекции находится в концентрированной фазе, за счет возрастающего уровня ВИЧ-инфекции среди уязвимых групп населения, такие как трудовые мигранты и их половые партнеры и группы с высоким риском инфицирования (ПИН, РС, заключенные).

За период с 1991 по 2016 гг. в республике зарегистрировано кумулятивно 8750 ВИЧ-инфицированных, диагностированных в стадии СПИДа – 758 (8,7%) человек, число умерших людей с ВИЧ-инфекцией – 1968 (22,5%).

Неуклонный рост числа новых случаев ВИЧ-инфекции регистрируется во всех областях Республики Таджикистан. Наибольшее количество ЛЖВ отмечено в городе Душанбе – 2261 (33,3%), Хатлонской области – 1643 (24,2%).

Преобладающий путь инфицирования в республике является половой, выявлен у 48,0% людей с ВИЧ-инфекцией, парентеральный при употреблении инъекционных наркотиков у 41,0%. Заражению более подвержены мужчины, зарегистрировано 5897 (67,4%) ВИЧ-инфицированных мужчин, из них: 2443 (41,4%) выявлены в возрастной категории от 30-39 лет. Количество ВИЧ-инфицированных женщин составляет 2853 (32,6%), в возрасте от 19-39 лет выявлено 1995 (69,9%) женщин. В Республике Таджикистан у мужчин преобладает парентеральный путь инфицирования при употреблении инъекционных наркотиков – 38,8%, у женщин основной путь заражения половой – 25,5%.

Для снижения темпа распространения эпидемии ВИЧ-инфекции увеличился охват тестированием на ВИЧ-инфекцию различных групп населения, такие как беременные женщины, ПИН, медицинские работники, работники социальной службы, трудовые мигранты, заключенные, доноры и реципиенты крови, военные и людей прошедшие тестирование по клиническим показаниям.

Трудовые мигранты играют важную роль в развитии эпидемии в республике так, как отмечен рост процента трудовых мигрантов среди новых случаев ВИЧ-инфекции.

В столице Республики Таджикистан в городе Душанбе сконцентрировано наибольшее число ВИЧ-инфицированных. В г. Душанбе преобладает парентеральный путь инфицирования за счет большого числа ПИН. Основная возрастная категория инфицированных душанбинцев составляет 30-39 лет – 42,0% от всех зарегистрированных больных.

В республике ВААРТ было начато в 2006 году на базе РЦ СПИД и в настоящее время зарегистрированы все группы препаратов применяемые в лечении ВИЧ-инфекции. Охват ВААРТ ВИЧ-инфицированных в Республике Таджикистан составляет 60,6%, от общего количества пациентов, количество больных когда-либо прервавших ВААРТ составляет – 7,4%, продолжают специфическую терапию – 45,8% инфицированных. Наиболее широко применяемая схема ВААРТ в РТ - тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз, получают 2139 ЛЖВ.

Материалом для данного исследования служили данные 120 пациентов с диагнозом: ВИЧ-инфекция. Для исследования больных применялись клинико-эпидемиологические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Диагноз ВИЧ-инфекция у всех исследуемых пациентов был подтвержден стандартными методами, такими как экспресс тест, ИФА и иммуноблотинг. Для подсчёта количества CD4 лимфоцитов крови проводилась проточная цитометрия, для определения уровня вирусной нагрузки ВИЧ применялась ПЦР. Данные исследования проводились в лаборатории РЦ СПИД. Общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и серологические методы диагностики вирусных гепатитов В и С проводились в лаборатории ГКИБ г. Душанбе. Эластометрия печени для определения степени фиброза печеночной ткани при ко-инфекции ВИЧ/ВГС проводилась на базе ГУ

«Институт Гастроэнтерологии». Для постановки клинического диагноза ВИЧ-инфекции использовалась клиническая классификация ВОЗ (2013 г.).

Все исследованные пациенты являлись жителями города Душанбе. В исследовании приняли участие 35(29,2%) женщин и 85(70,8%) мужчин. По возрасту наиболее большее количество больных (n=95) отмечалось в возрастной категории от 31-50 лет. Парентеральный путь инфицирования (при потреблении инъекционных наркотиков) установлен у 66(55%) исследуемых, из них: мужчин – 62(51,7%), женщин – 4(3,3%), половой путь у 54(45%) больных, из них: мужчин – 23(19,2%), женщин – 31(25,8%).

На момент постановки клинического диагноза 42(35%) пациента находились в 3 клинической стадии ВИЧ-инфекции, 4 стадия была диагностирована у 78(65%) больных. Самым частым проявлением ВИЧ-инфекции у исследованных являлся синдром ВИЧ-кахексии, диагностирован у 70(58,3%) исследуемых, длительная лихорадка неясного генеза установлена у 66(55,0%), длительная диарея неясного генеза у 62(51,7%), туберкулез легких был подтвержден у 17(14,2%) больных, кандидоз полости рта и глотки у 23(19,2%), пневмоцистная пневмония у 4(3,3%), саркома Капоши у 1(0,8%), анемия диагностирована у 43(35,8%) пациентов, нефропатия у 45(37,5%), ко-инфекция ВИЧ/ВГС выявлена у 48 больных, ко-инфекция ВИЧ/ВГВ у 3(2,5%).

За период исследования умерло 15(12,5%) пациентов. По причине туберкулеза легких смерть наступила у 5(4,2%) больных, острая печеночная недостаточность на фоне цирроза печени у 1(0,8%), острая печеночная недостаточность из-за злоупотребления алкоголя выявлена у 1(0,8%), онкологическое заболевание стало причиной смерти 1(0,8%) исследуемого, полиорганная недостаточность на фоне ВСВИС у 6(5,0%), от передозировки наркотических веществ скончался 1(0,8%) больной.

Первичная схема ВААРТ у наших исследуемых включала в себя авокомб+ эфавиренз у 43 (35,8%) пациентов, вирадей – 33 (27,5%), авокомб +невирапин – 11 (9,2%), абакавир/ламивудин+ эфавиренз – 6 (5,0%),

абакавир/ламивудин+невирапин – 8 (6,7%), абакавир/ламивудин+калетра – 6 (5,0%), авокомб+калетра – 8 (6,7%), трувада+калетра – 4 (3,3%), диданозин, ламивудин и невирапин получал 1 пациент.

Самым частым побочным явлением на приём ВААРТ была анемия на фоне применения зидовудина – у 9 (31,0%) пациентов. Влияние эфавиренза на ЦНС отмечалось у 7 (24,1%) больных, поражение почек при применении тенофовира у 6 (20,7%) пациентов, аллергические реакции при приеме невирапина – 2 (7,0%), эфавиренза – 1 (3,4%), диарея на фоне приёма калетры у 2 (7,0%).

Изменения в схеме лечения отмечены у 56 (46,7%) исследуемых пациентов. У 29 (51,8 %) больных изменения были связаны с развитием побочных эффектов на антиретровирусные препараты, 6 (10,7%) пациентам схема лечения была заменена из-за перерыва в лечении, у 5 (8,9%) замена терапии была связана с неэффективностью от проводимой ВААРТ. По причине доступа к новым препаратам замена произошла у 16 (28,6%) больных (в данном случае схема авокомб+ эфавиренз была заменена на вирадей).

У исследуемых 76 (63,3%) пациентов на момент начала ВААРТ количество CD4 лимфоцитов составляло менее 200 кл/мкл, из них: у 43(35,8%) количество лимфоцитов составляло ниже 100 клеток/мкл, средний прирост за 3 месяца приёма ВААРТ составил $49,0 \pm 6,5$ клеток/мкл, у 33 (27,5%) больных количество CD4 клеток отмечено на уровне 100-200 клеток/мкл, средний прирост составил $67,7 \pm 12,1$ клеток/мкл. У 44 (36,7) больных уровень CD4 лимфоцитов отмечался выше 200 клеток/мкл, из них: у 24 (20,0%) пациентов количество клеток составляло от 200 - 300 клеток/мкл, прирост на фоне терапии за 3 месяца составлял $65,2 \pm 12,4$ клеток/мкл, а у 20 (16,7%) больных уровень CD4 более 300 клеток, прирост клеток составил $47,0 \pm 23,5$ клеток/мкл. Средний прирост количества CD4 лимфоцитов за 3 месяца приёма ВААРТ установленный у наших исследуемых ВИЧ-

инфицированных пациентов соответствует полученным данным других исследований [86,88].

На фоне приёма ВААРТ уменьшение количества СД4 лимфоцитов при сравнении с первоначальным уровнем отмечен у 20 (16,7%) больных, из них: у 11(9,2%) больных с начальным количеством СД4 менее 200 клеток/мкл уровень лимфоцитов за 3 месяца приёма ВААРТ снизился на $37,3 \pm 12,6$ клеток/мкл, у 9 (7,5%) пациентов с первоначальным уровнем СД4 более 200 клеток/мкл отмечено снижение в среднем на $75,0 \pm 13,6$ клеток/мкл. При повторном лабораторном исследовании количества СД4 лимфоцитов через 6 месяцев от начала приёма ВААРТ, установлено, что у 6 (5,0%) больных отмечен прирост уровня СД4 при сравнении с первоначальным количеством, у 9 (7,5%) пациентов уровень СД4 оставался ниже уровня до начала ВААРТ, у 5 (4,7%) определить количество СД4 не было возможным, так как они отказались от дальнейшего приёма ВААРТ.

При оценке вирусологической эффективности у 99 исследуемых, неопределяемая вирусная нагрузка отмечена у 49 (49,5%) больных, у 30 (30,3%) вирусная нагрузка составляла менее 1000 копий/мл, из них: у 15 исследуемых ВН менее 300 копий/мл, менее 500 копий/мл отмечено у 12, а у 3 больных ВН составляла 780, 793 и 1000 копий/мкл. У 20 (20,2%) пациентов уровень виремии составлял свыше 1000 копий/мл, что можно расценивать, как вирусологическую неудачу.

Терапия оказалась неэффективной ни в иммунологическом, ни в вирусологическом аспекте у 5 исследуемых пациентов.

Дискордантный ответ на ВААРТ был получен у 19 пациентов, из них: у 15 (78,9%) больных с вирусологической неудачей отмечен положительный прирост СД4 лимфоцитов на фоне приёма ВААРТ, а у 4 (21,1%) больных с неэффективным иммунологическим ответом, вирусная нагрузка составляла менее 1000 копий/мл, что говорит о вирусологической эффективности.

Клиническая эффективность лечения установлена у 93 (77,5%) пациентов, после нивелирования побочных действий на антиретровирусные

препараты общее самочувствие улучшилось, исчезла персистирующая лихорадка, хроническая диарея, повысилась работоспособность пациентов. У 5 больных с неэффективным лечением ВИЧ-инфекции также, клинически уменьшились признаки проявления оппортунистических инфекций, повторно не госпитализировались, новые случаи оппортунистических инфекций не регистрировались.

ВСВИС был диагностирован у 10% исследуемых больных, в 50% случаев причиной являлось туберкулёз-ассоциированное проявление синдрома, что соответствует ряду исследований [10,39,141].

Отказались от дальнейшего приёма ВААРТ 20(16,7%) исследуемых, основной причиной остановки терапии являлось возобновление приёма наркотических веществ в 7,5%, побочные действия антиретровирусных препаратов стало причиной в 5,0% случаев, выезд за пределы Республики у 1,7%, ухудшение самочувствия при совместном лечении ВИЧ и туберкулёза выявлено у 1,7% пациентов. Приём наркотических веществ является одним из ключевых факторов нарушения приверженности у ВИЧ-инфицированных ПИН, что многократно доказывалось в других исследованиях [13,23,39].

Учитывая, что на настоящий момент нет совершенного метода оценки приверженности терапии в данной работе применялся комбинированный метод. В амбулаторных условиях, при каждом визите к врачу для получения препаратов ВААРТ, пациент приносил остаток таблеток, используя формулу приверженность% = число выпитых таблеток/количество таблеток, которое необходимо выпить за данный период x 100% вычислялась приверженность. Анкета заполнялась пациентом во время стационарного лечения. Анкета включала в себя вопросы о профессии, образовании, семейном статусе, вредных привычках, длительности статуса ВИЧ-инфекции, понимании целей лечения, наличии режима дня, длительного перерыва в лечении, не приём лекарств по причине плохого самочувствия, количество пропущенных доз за последний месяц. При анализе данных анкет и подсчёта количества выпитых

доз по формуле высокая приверженность (более 95%) была выявлена у 65,8% исследуемых, средняя у 10,8%, низкая у 6,7% пациентов.

При анализе факторов, влияющих на приверженность в г. Душанбе установлено, что основные причины, влияющие на приверженность являются употребление наркотических веществ, алкоголя, развитие побочных явлений и отсутствие препаратов.

Для совершенствования методов оценки приверженности необходимо проводить рутинное определение уровня ВН [7,44], а также можно применять кластерное распределение больных, сгруппированных по принципу приверженности ВААРТ, используя программу SPSS [54].

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Низкая социальная ответственность определенных групп населения Таджикистана (потребители инъекционных наркотиков, отдельные представители трудовой миграции, лица, находящиеся в учреждениях пенитенциарной системы) является причиной отсутствия видимого спада эпидемиологического распространения ВИЧ-инфекции в республике. По статистическим данным исследуемого периода среди инфицированных больных мужского пола (67,4%) преобладает парентеральный путь заражения, преимущественно при инъекционном потреблении наркотиков, среди женщин (32,6%) половой путь. Возрастная категория наивысшего распространения инфекции в обеих группах представлена лицами активного трудового и детородного возраста: мужчины в возрасте 30-39 лет (43%), женщины - 19-39 лет (71,3%) [15-А, 19-А].

2. Иммунологическая эффективность от приёма препаратов антиретровирусной терапии выявлена у 88,3% обследованных пациентов по анализу динамики нарастания CD-4 лимфоцитов, вирусологическая эффективность – в 66,7% случаев по снижению количества генетических копий ВИЧ в крови. Отсутствие развития оппортунистических заболеваний у 77,5% обследуемых больных в течение исследуемого периода времени является видимым свидетельством эффективности приема ВААРТ помимо оценки анализа показателей иммунологической и вирусологической эффективности, выявившей стабильное возрастание уровня CD4 лимфоцитов у 75 (62,5%) больных из 120 обследуемых при сопутствующем постепенном снижении количества копий вируса в 1 мл. крови ниже 1000. Дискордантный ответ отмечен в 15,8% случаев, неэффективность терапии - в 4,2% [2-А, 9-А, 17-А].

3. Высокая приверженность к лечению отмечена у 65,8% пациентов, 10,8% обследуемых больных продемонстрировали среднюю приверженность, 6,7% - низкую. Установленные факторы низкой

приверженности: прием наркотиков - 11,7%, алкоголизм – 2,5%, отказ от лечения по причине побочных явлений терапии - 6,7%, выезд пациентов в трудовую миграцию и, как следствие, прекращение доступа к препаратам – (1,7 %). Существенное положительное влияние на приверженность к приему ВААРТ оказывает участие ВИЧ-инфицированных пациентов с наркотической зависимостью в официальных программах метадоновой заместительной терапии [10-А, 16-А].

4. Метод анкетирования в анализе оценки приверженности к терапии не является совершенным, вследствие возможного влияния различных негативных факторов, в числе которых прием наркотических средств, отсутствие должной ответственности, забывчивость, недостаточно доверительные отношения между пациентом и врачом. Наиболее оптимальным методом остается контроль за показателями вирусной нагрузки в динамике терапии [2-А, 16-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для предотвращения дальнейшего распространения и для ранней диагностики ВИЧ-инфекции необходимо расширить охват тестированием уязвимые группы населения, такие как трудовые мигранты и потребители инъекционных наркотиков.
2. Вовлечение ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков в программы по заместительной терапии метадоном, будет способствовать удержанию ПИН от срыва в лечении ВИЧ-инфекции.
3. Для профилактики снижения приверженности по причине развития нежелательных явлений со стороны ВААРТ, необходимо установление доверительных отношений между пациентом и врачом, тщательная подготовка (психологическая, информативная) пациента к началу приёма терапии.

4. Для оценки приверженности метод анкетирования обязательно должен быть дополнен методом подсчета выпитых доз за месяц, а по возможности и постоянный контроль вирусной нагрузки.
5. Для оценки эффективности проводимой ВААРТ необходимо использовать комплексный подход, используя иммунологический, вирусологический и клинический критерий, так как возможен и дискордантный ответ на лечение.
6. Определение резистентности к антиретровирусным препаратам у пациентов с неэффективным ответом на ВААРТ.
7. Доступ к препаратам из всех зарегистрированных групп ВААРТ в Республике Таджикистан, для оптимального подбора схем для пациентов с сочетанной патологией и больных с развившейся резистентностью к основным препаратам ВААРТ.

Список литературы

Список использованных источников

1. Антитретовирусная терапия: вопросы приверженности лечению / Д.А. Бикмухаметов [и др.]// Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 48-55.
2. Аудит амбулаторных карт пациентов как инструмент повышения качества медицинской помощи при ВИЧ/СПИДе: методические аспекты / А.А. Кубатаев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. –Т. 2, № 2. – С. 67-74.
3. Бадосова Н.В. Аудит амбулаторных карт как средство оценки и мониторинга качества оказания медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией/Н.В. Бадосова, И.Н. Шумилова, В.В. Рассохин// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т.3, № 1. – С. 37-42.
4. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции/ Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. - М.: Р. Валент, 2010. – 490 с.
5. Бартлетт Дж. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых. 2010-2011. – М.:Р. Валент, 2011. – с. 120.
6. Беляева В.В. Формирование приверженности лечению ВИЧ-инфекции: эффективные коммуникации в системе врач-пациент/ В.В. Беляева// Эпидемиология и санитария. – 2011. – №4. – С.14-6.
7. Беляева В.В. Повышение приверженности к антитретовирусной терапии и предупреждение лекарственной устойчивости. Методические рекомендации/ В.В. Беляева. – 2010. – 51 с.
8. Беляков Н.А. Половой путь передачи ВИЧ в эпидемии / Н.А. Беляков, Т. Виноградова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 7-20.
9. Беляков Н.А. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, О.С. Левина, В.Ю. Рыбников //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 7-33.

10. Боева Е.В. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции /Е.В. Боева, Н.А. Беляков// Инфекции иммунитет. – 2018. – Т.8, № 2. – С. 139-149.
11. Булеков И.С. Наркопотребление как главный элемент неприверженности ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность у активного наркопотребителя /И.С. Булеков// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – № 4. – С. 20-24.
12. Беляков Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина/ Н.А. Беляков, А.Г. Рахманова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 656 с., ил.
13. Влияние наркопотребления на обращаемость за лечением ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и Оренбурге / О.С. Левина [и др.] //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 78-86.
14. Ди Клименте Р.Д. Улучшение соблюдения режима антиретровирусной терапии и безопасного полового поведения у ВИЧ-инфицированных женщин / Р.Д. Ди Клименте, Д.Л. Браун // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 35-44.
15. Иванис В.А. Клинико-лабораторные критерии эффективности антиретровирусной терапии (АРВТ) с включением абакавира/ В.А. Иванис, Л.Ф. Скляр, Л.Г. Зима// Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16. – С. 51-55.
16. Иоанниди Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и социальные аспекты ВИЧ-инфекции/ Е.А. Иоанниди // Учёные Волгограда-развитию города: сб. науч. ст. – Волгоград, 2009. – С. 267-270.
17. Канестри В.Г. Вклад фиксированной комбинации доз абакавира/ламивудина в улучшение приверженности к лечению больных ВИЧ-инфекцией/ В.Г. Канестри // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 6. – С. 66-71.

18. Консультирование как способ повышения приверженности к лечению инфицированных ВИЧ пациентов \ Г.Г. Саламов [и др.] \\ Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, №3. – С. 75-79.
19. Кольцова О.В. Соотношение личностных характеристик ВИЧ-положительных пациентов с их приверженностью к медицинскому наблюдению и лечению / О.В. Кольцова, А.Д. Бузунова, Е.Р. Исаева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 4. –С. 65-71.
20. Кытманова Л.Ю. Факторы, определяющие приверженность к терапии у больных с ВИЧ инфекцией/Л.Ю. Кытманова, А.А. Дегтярев// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. –С. 100-107.
21. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения /О.В Азовцева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 90-101.
22. Матиевская Н.В. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика / Н.В. Матиевская // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2012. – №7. – С. 44—51.
23. Мирошников А.Е. Влияние алкоголя и психоактивных веществ на приверженность и результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией / А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов, Н.П. Антипова // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 102-104.
24. Мирошников А.Е. Приверженность к антиретровирусной терапии и факторы, ее определяющие / А.Е. Мирошников, А.Л. Хохлов, С.А. Байкова// Биомедицина. – 2011. – № 4. – С. 106-109.
25. Нуров Р.М. ВИЧ-инфекция в системе пенитенциарных учреждений: диагностика, клиника, лечение и профилактика: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук/ Р.М. Нуров. Санкт-Петербург, 2014. – 39 с.

26. Национальный клинический протокол МЗ Республики Таджикистан/ МЗ РТ. – 2015. – 85 с.
27. Оценка влияния персонификации на эффективность и безопасность ВААРТ: практические наблюдения / Г.Г. Саламов [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – Т. 3, №3. – С.76-80.
28. Полякова А.Н. Новый класс антиретровирусных препаратов — антагонисты корцептора CCR5 /А.Н.Поляков, А.Г.Рахманова, О.Н. Леонова// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – № 3. – С. 73-81.
29. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации/ под ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
30. Пути повышения безопасности и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)/ Н.Г. Захарова [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 7-14.
31. Поляков А.Н. Резистентность вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам / А.Н. Полякова, В.В. Рассохин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. –Т. 2, № 2. – С. 48-57.
32. Причины прекращения ВААРТ. Результаты длительного наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией/ С.И. Дворак [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 52-57.
33. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – №6, приложение. 48 с.
34. Рафиев Х.К. Результаты терапии больных в острой стадии ВИЧ-инфекции среди заключённых/ Х.К. Рафиев, Р.М. Нуров, Н.Б. Лукьянов/ Ж. Вестник Авиценны. – 2012. – №2. – С. 138-141.
35. Рахманова А.Г. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и перспективы ее совершенствования /А.Г.Рахманова, Н.Г.Захарова// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – № 4. – С. 44-50.

36. Ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ роли вирусной нагрузки в патогенезе и прогнозе ВИЧ-инфекции/ Г.Г. Саламов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – №4. – С. 56-61.
37. Решетников И.В. Поиск новых маркеров иммунологической эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции/ И.В. Решетников, В.Э. Цейликман// Медицинский алфавит. – 2014. – № 3. – С. 60-62.
38. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции/ ВОЗ. – сентябрь 2015. – 76 с.
39. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ/ Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. –Т 10, №2. – С. 14-27.
40. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход/ ВОЗ. – июнь 2014. – 164 с.
41. Сводное руководство по услугам тестирования на ВИЧ/ ВОЗ. – июнь 2015. – 189 с.
42. Сводное руководство по стратегической информации о ВИЧ в секторе здравоохранения/ ВОЗ. – май 2015. – 276 с.
43. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции/ ВОЗ. – 2014. – 313 с.
44. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции/ ВОЗ. Второе издание. – 2016. – 429 с.
45. Сизова Н.В. Назначение антиретровирусной терапии женщинам в различные периоды жизни / Н.В. Сизова, А.В. Самарина, Г.А. Ефимова// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 34-41.

46. Станько Э.П. Иммуный статус ВИЧ-позитивных потребителей инъекционных наркотиков / Э.П. Станько, С.А. Игумнов, В.М. Цыркунов//Український медичний часопис. – 2013. – № 5. – С. 120-123.
47. Степанова Е.В. Лопинавир/ритонавир: обзор клинических исследований / Е.В.Степанова, В.В.Рассохин, В.И.Кабанова// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – № 2. – С. 37-41.
48. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных / Н.Н. Еременко [и др.]//Ведомости НЦЭСМП. – 2014. – № 2. – С. 40-45.
49. Стигматизация у больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей опийной наркоманией / Д.А. Лиознов [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 52-56.
50. Турсунов Р.А. Научное обоснование роли полового пути передачи в развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Таджикистане/ Р.А. Турсунов // Вестник Авиценны. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 105-109.
51. Употребление алкоголя и приверженность к ВААРТ среди ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста /П.В. Сафонова [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т.5, №2. – С. 42-51
52. Факторы риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих ВААРТ / Н.В. Сизова [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 7-13.
53. Федоров П.Н. Ультразвуковая эластография (FibroScan) и индекс FIB 4 для неинвазивной диагностики фиброза печени у ВИЧ -инфицированных больных с хроническим вирусным гепатитом С/ П.Н. Федоров, М.Г. Рыбакова, А.В. Баранов// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 74-83.
54. Федяева О.Н. ВИЧ-инфекция и приверженность антиретровирусной терапии: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ О.Н. Федяева. Москва, 2014. – 206 с.

55. Фосфазид -отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение. / Н.В. Сизова [и др.]// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 45-54.
56. Хоффман К. ВИЧ 2014/2015 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. - Г.: MedizinFokus. 2015. – 924 с.
57. Abacavir-lamivudin versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy /P. E.Sax [et al.]//J. The New England journal of medicine. – 2009. - V. 36, # 23. – P. 2230-2240.
58. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2/C. Celum [et al.]// The New England journal of medicine. – 2010. – V. 362, #5. – P. 427-439.
59. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians/ J. Grierson [et al.] //HIV Medicine. – 2011. – V. 12. –P. 562-569.
60. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection/ D. L. Paterson [et al.]// Ann Intern Med. – 2004. – V.133. – P. 21–30.
61. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: results from the Veterans Aging Cohort Study/ M.S. Freiberg [et al.] //JAMA cardiology. – 2017. – Т. 2. – №. 5. – С. 536-546.
62. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients – a systematic review/ T. Mathes [et al.]// HIV Medicine. – 2013. – V. 14. – P. 583–595.
63. ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatmentnaive HIV-infected patients/ E. Daar [et al.]// Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California, 2010. Abstract 59LB.

64. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV / K.P. Cain [et al.]// The new England journal of medicine. – 2010. – V. 362, #8. – P. 707-716.
65. Assessment of safety and efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1 infected subjects. ASSERT: 48-week result/ H.J. Stellbrink [et al.] //12th European AIDS Conference. Cologne, Germany, 2009. PS10/1.
66. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression (BICOMBO)/ E. Martinez [et al.]// J. Acquir. Immune Defic. Syndr. –2009. – V. 51, #3. –P. 290-297.
67. A systematic review of antiretroviral adherence interventions for HIV-infected people who use drugs/ M. C. Binford [et al.]// Curr HIV/AIDS Rep. – 2012. –V.9. – P. 287–312.
68. Antiretroviral adherence interventions in Southern Africa: implications for using HIV treatments for prevention/ S. Dewing [et al.]// Curr HIV/AIDS Rep. –2014. –V. 11. –P. 63–71.
69. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure/ S. Lockman [et al.] // The new England journal of medicine. – 2010. – V. 363, # 16. – P. 1499-1509.
70. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women / J.M. Baeten [et al.]// The new England journal of medicine. – 2012. – V. 367, #5. – P. 399-410.
71. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy/ B. Taiwo [et al.]// J Infect Dis. – 2011. – V. 204. – P. 515-20.
72. . Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society–USA panel/ S.M. Hammer [et al.]//JAMA. – 2008. – V. 300. – #. 5. – P. 555-570.

73. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy/ P. Pugliese [et al.]// *HIV Med.* – 2013. – V.14. – P. 509–515. doi:10.1111/hiv.12041
74. Assessing baseline religious practices and beliefs to predict adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons/ K. J. Vyas [et al.]// *AIDS Care.* – 2014. – V. 26, #8. –P. 983–987.
75. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa / N. I. Paton [et al.]// *The new England journal of medicine.* – 2014. – V. 371, #3. – P. 234-247.
76. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance/ A.K. Sethi [et al.]// *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. – V. 37, #8. – P. 1112-1118.
77. Associations between alcohol use and homelessness with healthcare utilization among human immunodeficiency virus-infected veterans/ A.J. Gordon [et al.]// *Medical Care.* – 2006. – V. 44. – P. 37-43.
78. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication/ J.J. Parienti [et al.]// *Clinical Infectious Diseases.* – 2010. – V. 50. – P. 1192-1197.
79. Adherence–resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness / D.R. Bangsberg[et al.]// *AIDS.* – 2006. – V. 20 #2. – P. 223-231.
80. Alcohol use and sexual risk behavior among human immunodeficiency virus-positive persons/ M. Stein [et al.]// *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2005. – V. 29. – P. 837-843.
81. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis/ J.J. Parienti [et al.]// *Clinical Infectious Diseases.* – 2009. – V. 48. – P. 484-488.
82. Bryant K.J. Expanding research on the role of alcohol consumption and related risks in the prevention and treatment of HIV/AIDS//*Substance use & misuse.*-2006.-T 41.-№. 10-12.-P 1465-1507.

83. Bangsberg D.R. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression / D.R. Bangsberg // *Clinical Infectious Diseases*. – 2006. – V. 43. – P. 939–941.
84. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules/ S.D. Portsmouth [et al.]// *HIV Medicine*. – 2005. – V. 6. – P. 185–190.
85. Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting/ Almoustapha Issiaka Maiga [et al.]// *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – V. 67. –P. 2943–2948. <https://doi.org/10.1093/jac/dks310>
86. CD4+ count–guided interruption of antiretroviral treatment/ W.M. El-Sadr [et al.]// *The New England journal of medicine*. – 2006. – V. 355, #22. – P. 2283-2296.
87. Cost-effectiveness of different strategies to monitor adults on antiretroviral treatment: a combined analysis of three mathematical models /Daniel Keebler [et al.]// *J. Lancet Glob Health*. – 2014. – V.2. – P. 35–43.
88. CD4+ T-Cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1and 2 / D.M.Asmuth [et al.] // *J Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2010. – V. 54, #4. – P. 394-397.
89. Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 Cells/ μ L in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy/ G.R. Kaufmann [et al.]//*Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – V. 41, #3. – P. 361-372. <https://doi.org/10.1086/431484>
90. Carrico A.W. Substance use and HIV disease progression in the HAART era: implications for the primary prevention of HIV/A.W. Carrico // *Life Sciences*. – 2011. – V. 88, #21. – P. 940-947.
91. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects / L.W. Chang [et al.]// *Lancet Infect Dis*. – 2013. – V.13. – P. 65–76.

92. Chander G. Hazardous alcohol use: a risk factor for non-adherence and lack of suppression in HIV infection/ G. Chander, B. Lau, R.D. Moore// *Journal Of AIDS*. – 2006. – V. 43. – P. 411-417.
93. Crepaz N. Do prevention intervention reduce HIV risk behaviors among people living with HIV? A meta-analytic review of controlled trials/ N. Crepaz// *AIDS*. – 2006. – V. 20, #2. – P. 143-157.
94. Clinic-based treatment of opioid-dependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized trial/ G.M. Lucas [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – V.152. – P. 704-711.
95. Characterisation of long-term non-progression of HIV-1 infection after seroconversion: a cohort study / J. J. Van der Helm [et al.]// *Lancet HIV*. – 2014. – V.1. – P.41–48.
96. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis / S. Kanters [et al.]// *Lancet HIV*. – 2017. – V.4. – P. e433–41
97. Changing clinician practices and attitudes regarding the use of antiretroviral therapy for HIV treatment and prevention: results from the HPTN 065 study / K. Buchacz [et al.] // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. – 2017. – V. 16. – №. 1. – P. 81-90.
98. Cheung C.P. Zidovudine-versus tenofovir-based antiretroviral therapy for the initial treatment of HIV infection in the ethnic minority region of Liangshan Prefecture, Sichuan province, China: an observational cohort study/ C. P. Cheung, W. H. Lai, J. Shuter // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. – 2017. – V. 16. – №. 2. – P. 189-193.
99. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study/ R.J. Gilson [et al.]// *HIV Med*. – 2010. – V.11. – P. 152-60.

100. Dose-response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs/ L. Shen [et al.]// *Nature Medicine*. – 2008. – V. 14. – P. 762-766
101. Dieffenbach C.W. Preventing HIV transmission through antiretroviral treatment-mediated virologic suppression: aspects of an emerging scientific agenda/ C. W. Dieffenbach // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2012. – V. 7 (2). – P.106-110.
102. Defining rights-based indicators for HIV epidemic transition / J.J. Amon [et al.] // *PLoS medicine*. – 2018. – V. 15, #12. – P. e1002720.
103. Durability of viral suppression with first-line antiretroviral therapy in patients with HIV in the UK: an observational cohort study/ J. O'Connor [et al.]// *Lancet HIV*. – 2017. – V.4. – P. e295–302
104. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection / S.L. Walmsley [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. - V. 369, # 19. – P.1807-1818.
105. Effect of analytical treatment interruption and reinitiation of antiretroviral therapy on HIV reservoirs and immunologic parameters in infected individuals / K.E. Clarridge [et al.]// *PLoS Pathogens*. – 2018. – V.14, #1. – P. e1006792. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006792>
106. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis / F.X. Blanc [et al.]// *J. The New England journal of medicine*. – 2011. - V. 365, # 16. – P.1471-1481
107. Eaton W.J. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models/ W.J. Eaton// *Lancet Glob Health*. – 2014. – V.2. – P. e23–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70172-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70172-4)
108. Evidence for risk stratification when monitoring for toxicities following initiation of combination antiretroviral therapy/ B. Taiwo [et al.]// *AIDS*. – 2013. – V. 27, #10. – P.1593-1602. doi:10.1097/QAD.0b013e3283601115.

109. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals/ L.C. Mbuagbaw [et al.]// Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – I.12. Art. No.: CD004246. doi: 10.1002/14651858.CD004246.pub3.
110. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival /Kitahata Mari M. [et al.]// J. The New England journal of medicine. – 2009. - V. 360, # 18. – P.1815-1826.
111. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study / R. L. Hamers [et al.] // J. Lancet Infect Dis. – 2012. – V.12. –P. 307–317.
112. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial/ B. Grinsztejn [et al.]// Lancet Infect Dis. – 2014. – V. 14, #4. – P. 281-290. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70692-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70692-3)
113. Effectiveness of protease inhibitor/nucleos (t) ide reverse transcriptase inhibitor-based second-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis / Stockdale A. J. et al. //Clinical infectious diseases. – 2017.<https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/cix1108/4767830>.
114. Enhanced CD4+ T-Cell Recovery with Earlier HIV-1 Antiretroviral Therapy / T. Le [et al.]// J. The New England journal of medicine. – 2013. – V. 368, #3. – P. 218-230.
115. Efficacy of an evidence-based ARV adherence intervention in China/ A.B. Williams AB [et al.]// AIDS Patient Care and STDs. – 2014. – V.28, #8. – P.411-417. doi:10.1089/apc.2014.0070.
116. Effectiveness and cost-effectiveness of potential responses to future high levels of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral drug-naive

- populations beginning treatment: modelling study and economic analysis/ A. N. Phillips [et al.] // *Lancet HIV*. – 2014. – T.1, #2. – P. e85–e93.
117. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4(+) cell count in antiretroviral naive individuals/ F. Nakagawa [et al.] // *AIDS*. – 2014. – T. 28. – #. 9. – C. 1351-1356.
118. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in the SUN study// M. Kyser [et al.] // *AIDS Care*. – 2011. – T.23, # 5. – P. 601-11.
119. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy/ T. Juday [et al.] // *HIV Clinical Trials*. – 2011. – V. 12, #2. – P. 71-78.
120. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study/ N.R. Reynolds [et al.] // *AIDS Behavior*. – 2004. – V. 8. #2. – P. 141-50.
121. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data/ C. Protopopescu C [et al.] // *J. Antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – V. 64, #3. – P. 599-606.
122. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis/ S. Bangalore [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2007. – V. 120, #8. – P. 713-719.
123. Fairley C.K. Long term utility of measuring adherence by self report compared with pharmacy record in a routine clinic setting/C.K. Fairley, A. Permana// *HIV Medicine*. – 2005. – V. 6. – P. 366-369.
124. Fisher D.J. Secondary prevention of HIV infection: the current state of prevention for positives/ D.J. Fisher, L. Smith // *Current Option in HIV and AIDS*. – 2009. – V. 4, #4. – P. 279-287.
125. Gandhi M. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection / M. Gandhi, R.T. Gandhi // *J. The New England Journal of Medicine*. – 2014. – V. 371, #3. – P. 248-259.

126. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 t cells of persons infected with HIV / P. Tebas [et al.]// J. The New England Journal of Medicine. – 2010. – V. 370, # 10. – P. 901-910.
127. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads/ M. A. Kolber [et al.]// AIDS. – 2002. – V.16, #4. – P.537-42.
128. Gonzalez A. Substance use: impact on adherence and HIV medical treatment /A. Gonzalez, J. Barinas, C. O’Cleirigh // Current HIV/AIDS Report. – 2011. – #8. – P. 223–234.
129. HIV incidence and risk factors for acquisition in HIV discordant couples in Masaka, Uganda: an HIV vaccine preparedness study/ E. Ruzagira [et al.] // PloS one. – 2011. – T. 6. – #. 8. – C. e24037.
130. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population/ A. Miners [et al.] // Lancet HIV. – 2014. #1. – P. 32–40.
131. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment / S. S. Abdool Karim [et al.] // J. The New England Journal of Medicine. – 2011. - V. 365, #16. – P.1492-1501
132. Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and meta-synthesis/ I.T. Katz [et al.] // Journal of the International AIDS Society. – 2013. – V.16, #3, suppl. 2. : 18640. doi: 10.7448/IAS.16.3.18640
133. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment/ C.F. Kelley [et al.]// Clin Infect Dis. – 2009. – V. 48. – P. 787-94
134. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy/ J.H. Willing [et al.]// AIDS. – 2008. – V. 22, #15. – P. 1951-1960.
135. Incidence of and risk factors for medical care interruption in people living with HIV in recent years /A. L. Fournier [et al.]// PLoS ONE. . – 2019. – V. 14, #3. – P. e0213526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213526>

136. Information-motivation-behavioral skills barriers associated with intentional versus unintentional ARV non-adherence behavior among HIV-positive patients in clinical care/ W.E. Norton [et al.]// *AIDS Care*. – 2010. – V. 22, # 8. – P. 979-987.
137. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection /D. Abrams [et al.]// *The New England journal of medicine*. – 2009. – V. 3761, #16. – P. 1548-1559.
138. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART/R.E. Nettles [et al.]// *JAMA*. – 2005. – V. 293. – P. 817-29.
139. Is frequent CD4⁺ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression?/ H.B. Gale [et al.]// *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – V. 56, #9. – P. 1340-1343. doi:10.1093/cid/cit004.
140. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy/S. A. Shelburne [et al.]// *AIDS*. – 2005. – V. 19, #4. – P. 399-406.
141. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options/ D.M. Murdoch [et al.]// *AIDS Research and Therapy*. – 2007. – V.4, #9. doi:10.1186/1742-6405-4-9.
142. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naive HIV patients/ A. Buscher [et al.]// *International Journal of STD and AIDS*. – 2012. – V. 23, #5. – P. 351-355.
143. Interventions to promote adherence to antiretroviral therapy in Africa: a network meta-analysis/ E. J Mills [et al.]// *Lancet HIV*. – 2014. – #1. – P. 104–111
144. Intermittent episodes of detectable HIV viremia in patients receiving nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based or protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy regimens are equivalent in incidence and prognosis/ S. Sungkanuparph S [et al.]// *Clin Infect Dis*. – 2005. – V. 41. – P. 1326-32.

145. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy/ Shelburne S. A. [et al] // *J. AIDS*. – 2005. – V. 19, # 4. – P. 399—406.
146. Jones L.E. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy/ L.E. Jones, A.S. Perelson// *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. – 2007. – V. 45, # 5. – P. 483-493. doi:10.1097/QAI.0b013e3180654836.
147. Konkle-Parker D. J. Effects of an intervention addressing information, motivation, and behavioral skills on HIV care adherence in a southern clinic cohort/ D. J. Konkle-Parker, K. R. Amico, V. E. McKinney// *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*. – 2014. – V. 26, # 6. – P. 674–683.
148. Life expectancy after initiation of combination antiretroviral therapy in Thailand / S. Teeraananchai [et al.] // *Antiviral therapy*. – 2017. – V. 22. – P. 393-402.
149. Long-term increase in CD4+ T-cell counts during combination antiretroviral therapy for HIV-1 infection/ J.J. Lok [et al.]// *AIDS*. – 2010. – V. 24, #12. – P. 1867-1876. doi:10.1097/QAD.0b013e32833adbcf.
150. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine – lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection / D.A. Cooper [et al.]// *The Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – V. 201, #6. – P. 803–813.
151. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection / R.M. Gulick [et al.] // *J. The New England Journal of Medicine*. – 2008. – V. 359, # 14. – P. 1429–1441.
152. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis /S. Boyer [et al.]// *Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – V. 13. – P. 577–586.

153. Moore R.D. CD4⁺ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression/ R. D. Moore, J. C. Keruly// *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – V.44, #3. – P. 441–446
154. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial /M. Bonnet [et al.]// *Lancet Infect Dis*. – 2013. – V.13. – P. 303–312.
155. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study/ A. Mocroft [et al.]// *Lancet*. – 2007. – V.370. – P. 407-13.
156. Non-medically supervised treatment interruptions among participants in a universally accessible antiretroviral therapy program// D.M. Moore [et al.] // *HIV Medicine*. – 2010. – V. 11. – P. 299-307.
157. Namibian prisoners describe barriers to HIV antiretroviral therapy adherence /N. Shalihu [et al.]// *AIDS Care*. – 2014. – V. 26, # 8. – P. 968–975.
158. Optimizing ART Adherence: Update for HIV Treatment and Prevention / R.N. Robbins [et al.]// *Current HIV/AIDS Report*. – 2014. #11. – P. 423–433.
159. Optimal Recall Period and Response Task for Self-Reported HIV Medication Adherence / M. Lu [et al.]// *AIDS and Behavior*. – 2008. – V.12, # 1. – P. 86-94.
160. Osterberg L. Adherence to Medication/ L. Osterberg, T. Blaschke// *J. The New England Journal of Medicine*. – 2005. - V. 353, # 5. – P. 487-497.
161. Outcomes of Second Combination Antiretroviral Therapy Regimens Among HIV-Infected Persons in Clinical Care: A Multicenter Cohort Study/ S. Napravnik [et al.]// *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2013. – V.29, #3. – P.574-580. doi:10.1089/aid.2012.0210.
162. Poor Initial CD4⁺ Recovery With Antiretroviral Therapy Prolongs Immune Depletion and Increases Risk for AIDS and Non-AIDS Diseases/ J.V. Baker

- [et al.]// *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. – 2008. – V.48, #5. – P. 541-546. doi:10.1097/QAI.0b013e31817bebb3.
163. Partners of people on ART - a new evaluation of the risks (The PARTNER study): design and methods/A. Rodger [et al.] // *BMC Public Health*. – 2012. – V. 12, #1. – P. 296.
164. Patterns of individual and population-level adherence to antiretroviral therapy and risk factors for poor adherence in the first year of the DART trial in Uganda and Zimbabwe/ S.K. Muyingo [et al.]// *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2008. – V. 48, #3. – P. 468-475.
165. Partner-based adherence intervention for second-line antiretroviral therapy (ACTG A5234): a multinational randomised trial / R. Gross [et al.]// *Lancet HIV*. – 2015. – V. 2. – P. e12–19
166. Patterns of adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance over time in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon / M. Meresse [et al.]// *J. HIV Medicine*. – 2014. – #15. – P. 478–487.
167. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy/ V.E. Stone [et al.]// *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2004. – V. 36. – P. 808-816.
168. Persistent low-level HIV-1 RNA between 20 and 50 copies/mL in antiretroviral-treated patients: associated factors and virological outcome/ C. Charpentier[et al.]//*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – V. 67. – P. 2231-2235. <https://doi.org/10.1093/jac/dks191>
169. Pilot study examining the efficacy of an electronic intervention to promote HIV medication adherence / K. R. Claborn [et al.]// *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*. – 2014. – V. 26, # 3. – P. 404–409.
170. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy/ G.P. Bisson [et al.]// *PLoS Medicine*. – 2008. – V.5, #5. – e109. doi:10.1371/journal.pmed.0050109.

171. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes/ B. Ledergerber [et al.]// *Lancet*. – 2004. – V. 364. – P 51-62.
172. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment/ M.S. Shafer [et al.] // *AIDS*. – 2009. – V. 23, #12. – P. 1547-1556.
173. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment / D.E. Bennett [et al.]//*Antiviral therapy*. – 2008. – T. 13. – C. 25.
174. Relationship between viral load and self-report measures of medication adherence among youth with perinatal HIV infection /A. Usitalo [et al.] // *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*. – 2014. – V. 26, # 1. – P. 107-115.
175. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine / S. Lockman [et al.]// *J. The New England Journal of Medicine*. – 2007. – V 356, # 2. – P 135-147.
176. Siegfried N. Optimal time for initiation of antiretroviral therapy in asymptomatic, HIV-infected, treatment-naive adults/ N. Siegfried, O.A. Uthman, G.W. Rutherford// *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Issue 3. Art. No.:CD008272. DOI:10.1002/14651858.CD008272.pub2.
177. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies/ A. Trickey [et al.] //*The Lancet HIV*. – 2017. – V. 4. – №. 8. – P. e349-e356
178. Shen L. Achieving a quantitative understanding of antiretroviral drug efficacy/ L. Shen, R.F. Siliciano// *Clinical infectious diseases*. – 2010. – V.51, #9. – P. 1105-1107. doi:10.1086/656688.

179. Scale-up of antiretroviral treatment in Cameroon is accompanied by increasing HIV-1 drug resistance mutations in drug-naïve patients/ A.F. Aghokeng [et al.]// AIDS – 2011. – T. 25. – №. 17. – C. 2183-2188.
180. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial (STEAL)/ A. Martin [et al.]// Clinical Infectious Diseases. – 2009. – V. 49. – P. 1591-1601.
181. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with the therapy/ D. Maitland [et al.]// HIV Medicine. – 2008. – V.9. – P. 667-672.
182. Spillover adherence effects of fixed-dose combination HIV therapy/ T.L. Kauf [et al.]// Patient Preference and Adherence. – 2012. – V. 6. – P. 155-164.
183. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection/ S. Fidler [et al.]// The New England journal of medicine. – 2013. – V. 368, #3. – P. 207-217.
184. Sex differences in adherence to highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis// C. Ortego [et al.]// AIDS Care. – 2012. – V.24, #12. – P. 1519-1534.
185. Seveliusa J.M. Correlates of antiretroviral adherence and viral load among transgender women living with HIV/ J. M. Seveliusa, P. Saberria, M. O. Johnson// AIDS Care. – 2014. – V. 26, # 8. – P. 976–982.
186. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections/ K. Buchacz [et al.]// AIDS. – 2004. – V. 18. – P. 2075-2079.
187. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy/ S. S. Abdool Karim [et al.] // J. The New England journal of medicine. – 2010. – V. 362, # 8. – P.697-706
188. Török M. E. When to Start Antiretroviral Therapy in HIV-Associated Tuberculosis / M. Estée Török, J. J. Farrar// J. The New England journal of medicine. – 2011. – V. 365, #16. – P. 1538-1540.
189. Trends and outcomes of late initiation of combination antiretroviral therapy driven by late presentation among HIV-positive Taiwanese patients in the era

- of treatment scale-up/ K. Y. Lin [et al.] //PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 6. – С. e0179870.
190. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis / I. Al-Dakkak [et al.]// AIDS Care. – 2013. – V. 25, # 4. – P. 400-414.
 191. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a U.S. public health setting /C. D. Pilcher [et al.]// J. Acquir Immune Defic Syndr. – 2017. – V.74, #1. – P. 44–51
 192. Treatment outcome of HAART-treated patients in a resource-limited setting: The Belgrade Cohort Study/ D. Jevtović [et al.]// Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2014. – V.68, #3. – P. 391-395.
 193. The fourth HIV epidemic / G. Laborde-Balen [et al.] //The Lancet Infectious Diseases. – 2018. – V. 18, #4. – P. 379-380.
 194. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure/ F. Maggiolo [et al.]// Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2012. – V. 60. – P. 473–482.
 195. Virologic response and safety of the abacavir/lamivudine fixed-dose formulation as part of highly active antiretroviral therapy: analyses of six clinical studies/ B. Ha [et al.] //HIV Clinical Trials. – 2009. – V. 10, #2. – P. 65-75.
 196. Walker B. D. Antiretroviral therapy in early HIV infection / B.D. Walker, M.S. Hirsch// The New England Journal of Medicine. – 2013. – V. 368, # 3. – P. 279-281.
 197. Wainberg M.A. Development of antiretroviral drug resistance / M.A. Wainberg, G.J. Zaharatos, B.G. Brenner// The New England Journal of Medicine. – 2011. – V. 365, # 7. – P. 637-646.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах:

1-А.Цой В.Н. Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита «С» у ВИЧ-инфицированных / В.Н. Цой [и др.] // Журнал «Вестник Авиценны». – 2013. – № 4. – С. 59-62.

2-А. Цой В.Н. Эффективность и приверженность к терапии ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан / В.Н. Цой [и др.] // Журнал «Вестник Авиценны». – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 98-102.

3-А.Цой В.Н. Значение показателей иммуносупрессии и эластометрии печени в тактике лечения ко-инфекции ВИЧ/НСV / В.Н. Цой [и др.] // Журнал «Вестник Авиценны». – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 303-306.

4-А. Цой В.Н. Эффективность антиретровирусной терапии пациентов в поздней стадии ВИЧ-инфекции / В.Н. Цой [и др.] // Журнал «Вестник Авиценны». – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 232-237.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

5-А. Цой В.Н. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией / **В.Н. Цой**, Т.М. Шарипов // Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 90-летию профессора С.И. Рахимова «Современная медицина в Таджикистане: проблемы, достижения и перспективы развития». – Душанбе. – 2012. – С. 113.

6-А. Рахманов Э.Р. Клинико-лабораторная характеристика вторичных поражений лёгких у больных ВИЧ-инфекцией / Э.Р. Рахманов, Т.М. Шарипов, **В.Н. Цой** // Материалы 60-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки». - Душанбе. – 2012. – С. 298-299.

7-А. Рахманов Э.Р. Клинические проявления бациллярного ангиоматоза у ВИЧ-инфицированного пациента / Э.Р. Рахманов, Т.М. Шарипов, Н.М. Гулямова, **В.Н. Цой** // Материалы 61-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием

«Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение». - Душанбе. – 2013. – С. 246-248.

8-А. Шарипов Т.М. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных на фоне начала ВААРТ / Т.М. Шарипов, **В.Н. Цой**, М.Б. Шарипов// Материалы годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки». – Душанбе. – 2013. – С. 72-73.

9-А. Цой В.Н. Применение антиретровирусной терапии на поздней стадии ВИЧ-инфекции / **В.Н. Цой**, Э.Р. Рахманов, Т.М. Шарипов, К.Р. Воронецкая // Материалы 62–й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной 20-летию Конституции РТ. – Душанбе. – 2014. – С 125-126.

10-А. Цой В.Н. Ранние побочные эффекты от ВААРТ у ВИЧ-инфицированных / **В.Н. Цой**, М.Х. Раджабова, Т.М. Шарипов // Материалы IX годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки». - Душанбе. – 2014. – С. 49-50.

11-А. Рахманов Э.Р. Оценка эффективности ВААРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией / Э.Р. Рахманов, **В.Н. Цой**, Т.М. Шарипов, Н.М. Гулямова // Материалы 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи». - Душанбе. – 2015. – С. 258-2259.

12-А. Цой В.Н. Структура вторичных поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией / **В.Н. Цой**, М.К. Сафаралиев, Т.М. Шарипов // Материалы XI годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики

Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы». – Душанбе. – 2016. – С. 104.

13-А. Гадойбоев М.Р. Показатели эластометрии печени в диагностике фиброза печени у больных ко-инфекцией ВИЧ/гепатит С / М.Р. Гадойбоев, **В.Н. Цой**, Дж.Э. Рахмонов // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе. – 2017. – С. 23.

14-А. Гадойбоев М.Р. Клинико-лабораторные проявления и течение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Таджикистан / М.Р. Гадойбоев, **В.Н. Цой**, Дж.Э. Рахмонов // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки». – Душанбе. – 2017. – С. 23.

15-А. Цой В.Н. Некоторые эпидемиологические показатели ВИЧ-инфекции / **В.Н. Цой**, Н.М. Гулямова, М.Р. Гадойбоев // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. – 2018. – Т.1. – С. 112-113.

16-А. Цой В.Н. Некоторые причины отсутствия приверженности к терапии у ВИЧ-инфицированных больных / **В.Н. Цой**, Ш.К. Матинов, Б.Б. Ашур // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. – 2018. – Т.1. – С.113.

17-А. Цой В.Н. Дискордантный ответ на лечение ВИЧ-инфекции / **В.Н. Цой** // Материалы XIII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с

международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе. – 2018. – Т.1. – С.6-7.

18-А. Цой В.Н. Клиническая картина ВИЧ-инфекции при поздней её диагностике / **В.Н. Цой**, С.К. Ёрова, Э.Р. Рахмонов, Ш.К. Матинов // Материалы 66-й годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». - Душанбе. – 2018. – Т. 1. – С. 608-609.

19-А. Цой В.Н. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Душанбе / **В.Н. Цой**, Т.М. Шарифзода, Ш.А. Муслимова// Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2019. – С. 113.

20-А. Цой В.Н. Клинические показания для тестирования на ВИЧ по данным городской клинической инфекционной больницы г. Душанбе / **В.Н. Цой**, Х.М. Чоршанбиева, Дж. Э. Рахмонов // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». – Душанбе. – 2019. – С. 113-114.