

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКИСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

**РАХМОНОВ ДЖАМШЕД ЭРКИНОВИЧ
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ГЕПАТИТ С В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ
ТАДЖИКИСТАН**

**ДИССЕРТАЦИЯ
НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

14.01.09 – Инфекционные болезни

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

доцент ХОДЖАЕВА Н.М.

ДУШАНБЕ – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5-13
Глава 1. КОИНФЕКЦИЯ ВИЧ/ГЕПАТИТ С В СОВРЕМЕННОМ АСПЕКТЕ (обзор литературы)	14-28
1.1. Распространённость коинфекции ВИЧ/ Гепатит С в мире	14-23
1.2. Клинико-лабораторная характеристика сочетанного течения ВИЧ-инфекции с гепатитом С	23-25
1.3. Лечение коинфекции ВИЧ/гепатит С	25-32
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33-36
2.1 Общая характеристика обследуемых больных	33-36
2.2. Методы исследования больных	36-39
2.3. Методы комплексной терапии ВИЧ/Гепатит С	39-41
Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ГЕПАТИТА С И КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ГЕПАТИТ С В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН	42-67
3.1. Особенности эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период 2012-2021 гг	43-53
3.2. Распространенность вирусного гепатита С в Таджикистане за период (2012-2020 гг.)	56-60

3.3. Распространенность коинфекции ВИЧ/гепатит С в Республике Таджикистан	61-67
Глава 4. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ГЕПАТИТ С И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН	67-79
4.1. Клинико-иммунологические особенности течения ВИЧ-инфекции.....	53-55
4.2. Клинические и иммунологические особенности течения коинфекции ВИЧ/гепатит С в Республике Таджикистан.....	67-73
4.3. Сравнительный анализ морфологических изменений ткани печени и иммунореактивности при коинфекции ВИЧ/НСV.....	74-79
4.4.Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С (моноинфекция).....	80-81
4.5.Эффективность противовирусной и антиретровирусной терапии коинфекции ВИЧ\гепатит С.....	81-87
4.6. Профилактика коинфекции ВИЧ/гепатит С в Республике Таджикистан.....	87-99
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88-91
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94-137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-НСV – антитела к вирусу гепатита С

АРТ – антиретровирусная терапия

БВО – быстрый вирусологический ответ

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

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НСV – вирусный гепатит С

ВГС – вирусный гепатит С

ХГС – хронический гепатит С

РРП – Районы республиканского подчинения

ИП – ингибиторы протеазы

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

ПППД – противовирусные препараты прямого действия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

УВО – устойчивый вирусологический ответ

EFV – эфаверенц

FTC – эмтрицитабин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В последние годы одной из актуальных проблем мирового здравоохранения является подъём заболеваемости гемоконтактными вирусными инфекциями (ВИЧ, гепатит С и В). При этом доминирующим фактором, осложняющим эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и гемоконтактным инфекциям, является вовлечение в эпидемиологический процесс молодого трудоспособного населения. ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С в общей структуре инфекционных заболеваний занимают одно из ведущих мест в мире. Важность данной проблемы обусловлена повсеместным распространением этих болезней. Как известно, около 40 млн. человек в мире инфицированы ВИЧ/СПИДом, около 185 млн. человек – вирусным гепатитом С и 10 млн. человек живут с коинфекцией ВИЧ/ХГС. Кроме того, ежегодно отмечается рост числа случаев смерти от заболеваний, связанных с ВГС. По расчетам исследования глобального бремени болезней число случаев смерти от гепатита С в 1990 г. составляло 333000, а в 2013 г. - 704000 (Мироджов Г.К. 2015, 20017; Гусев Д.А., 2016; Пименов Н.Н. и др. 2018; Ющук Н.Д., 2018; Понежева Ж.Б. и др.2021).

Сочетанная инфекция ВИЧ и вируса гепатита С встречается часто, в силу единого механизма и путей передачи: с кровью, при половом контакте и перинатальным путём. Однако особенности инфицирования в зависимости от путей передачи очень сильно различаются. По данным ВОЗ ВГС-инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе очень велика и составляет в среднем 40%, а в городах достигает 50-90%. Распространенность антител к ВГС сильно колеблется в разных группах риска передачи ВИЧ: среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) она составляет 7-8%, среди больных гемофилией — 60-70%, а среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), относящихся к группе

наибольшего риска - 80-90% (Salmon-Ceron et al., 2003; Sulkowski MS, Thomas DL, 2003; Alter MJ., 2006; Nahon P, et al., 2017).

Течение сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС зависит от выраженности иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, на фоне которой наблюдается прогрессирование активности гепатита С. Так, вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4⁺ <200/мкл (Benhamou Y et al., 1999; Rockstroh JK et al., 2005; Vallet-Pichard A.S., 2006; Ioanno G.N., et al., 2018).

В научной литературе представлено достаточно данных по клинико-иммунологической и морфологической характеристике моноинфекции ХГС и ВИЧ-инфекции. В тоже время по особенностям течения коинфекции ВИЧ/ВГС во взаимосвязи с иммунологическими и морфологическими нарушениями имеются единичные работы, кроме того, они носят противоречивый характер, зависящих от продолжительности болезни, путей передачи, возраста больных и выраженности иммуносупрессии.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Интерес к изучению проблемы возник в связи с тем, что в последние годы увеличилось число случаев ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов особенно коинфекции ВИЧ с гепатитом В и С. Однако вирусный гепатит не считается заболеванием, ассоциированным со СПИДом. Многие ученые рассматривают ВГВ и ВГС как оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных людей. Не изучены многие аспекты течения коинфекции ВИЧ/ВГС, включая развивающиеся иммунологические и патоморфологические изменения.

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Проблема данной диссертационной работы входит в перечень приоритетных направлений научных и научно-технических исследований Республики Таджикистан на 2020-2025 гг.

Общая характеристика работы

Цель исследования: Клинико-эпидемиологическое и иммунологическое обоснование оптимизации лечения и профилактики коинфекции ВИЧ/ВГС в условиях Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Изучить уровень, динамику заболеваемости и распространённость ВИЧ- инфекции, гепатита С и коинфекции ВИЧ/гепатит С в Республике Таджикистан за период 2012-2021 гг.
2. Выявить особенности клиники и течения коинфекции ВИЧ/гепатит С на современном этапе в Республике Таджикистан.
3. Оценить диагностическую и прогностическую роль иммунных нарушений у больных хроническим гепатитом С у ВИЧ-инфицированных в зависимости от генотипов вируса, степени вирусной нагрузки и активности патологического процесса.
4. Изучить эффективность противовирусных препаратов нового поколения в лечении гепатита С и коинфекции ВИЧ/гепатит С.

Объект исследования. Объектом исследования диссертационной работы явились 152 больных; из них 47 больных с хроническим гепатитом С, 35 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 70 человек с коинфекцией ВИЧ/гепатит С. Все больные находились на стационарном обследовании и лечении в Городской клинической инфекционной больнице г. Душанбе.

Предмет исследования. Предметом исследования послужило выявление клинико-эпидемиологических особенностей, а также установление иммунологических нарушений для оптимизации методов лечения больных коинфекцией ВИЧ/гепатит С в условиях Республики Таджикистан.

Научная новизна исследования.

- Впервые в комплексных исследованиях за последние 10 лет были выявлены эпидемиологические особенности ВИЧ/гепатит С в современных условиях Республики Таджикистан и установлены основные детерминанты эпидемического процесса: распространённость, ежегодная спорадическая заболеваемость, причины и места заражения людей, возрастно-половой и профессиональный состав заболевших. Установлена ведущая роль парентерального механизма передачи коинфекции ВИЧ/ВГС (при употреблении инъекционных наркотиков) - в 90% случаев. Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС наиболее часто встречались генотипы 1 и 3 вируса гепатита С. Доказано влияние ВИЧ-инфекции на течение ВГС, выражающееся в прогрессировании фиброза печени, повышении концентрации РНК ВГС в 2,4 раза.
- Установлены особенности клинического течения коинфекции ВИЧ/гепатит С в условиях Республики Таджикистан, которые у половины обследуемых больных выражались в прогрессировании фиброза и усилении активности патологического процесса в печени по шкале METAVIR.
- Дана оценка иммунологическим показателям у больных хроническим гепатитом С у ВИЧ-инфицированных в зависимости от длительности болезни, генотипов вируса, степени вирусной нагрузки и активности гепатита. Доказано, что более выраженное угнетение иммунного статуса при сочетании ВИЧ-инфекции с HCV-инфекцией определяет ускоренный темп прогрессирования ВИЧ/СПИД. Установлено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки HCV в целом выше, чем у неинфицированных ВИЧ.

- Показана эффективность противовирусных препаратов нового поколения в лечении хронического гепатита С и коинфекции ВИЧ/ВГС. Доказана высокая эффективность безинтерфероновой терапии препаратами софосбувир (SOF) и даклтасвир (DCV) при всех генотипах ХГС.
- На основании сопоставления клинических и лабораторных показателей в динамике заболевания определены показания и противопоказания для проведения противовирусной терапии у больных ВИЧ/ХГС.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы. В основе исследования лежит изучение клинико-эпидемиологических и иммунологических особенностей течения коинфекции ВИЧ/гепатит С в условиях Республики Таджикистан, а также оптимизация лечения данной патологии. Выявленные эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ/ВГС позволят совершенствовать эпидемиологический надзор за данным контингентом больных. Предложенный алгоритм обследования больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС по раннему определению антител против HCV высокочувствительными методами диагностики (ИФА) или РНК HCV методом ПЦР определит тактику проведения раннего лечения по предотвращению развития терминальной стадии заболевания печени, присущие коинфекции и суперинфекции ВИЧ/ВГС.

Определены факторы, влияющие на течение коинфекции ВИЧ/ВГС (пол, возраст, злоупотребление алкоголем). Определена тактика ведения больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС, зависящая от клинической картины, стадии ВИЧ-инфекции, уровня CD4⁺ - лимфоцитов, наличия антител к ВГС и репликации РНК ВГС. Установлены показания к лечению ВГС в зависимости от генотипа и прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа при лечении ВГС.

Проведение комплексного лечения, включающего использование современных противовирусных препаратов для лечения ВГС, снижает риск развития неблагоприятных исходов, прогрессирования патологического процесса в печени и улучшает качество жизни пациентов.

Результаты исследования внедрены в учебный и лечебный процессы на кафедрах инфекционных болезней, детских инфекционных болезней и эпидемиологии им. Х.К.Рафиева ГОУ «ТГМУ им.Абуали ибни Сино». Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности течения коинфекции ВИЧ/гепатит С используются в диагностическом процессе и лечебной работе Городской клинической инфекционной больницы г. Душанбе, в центрах борьбы со СПИДом РТ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлены пути передачи ВИЧ-инфекции, ВГС и коинфекции ВИЧ/ВГС, которые способствуют широкому распространению патологии в Республике Таджикистан, поддержанию эпидемического процесса в результате миграции населения, роста наркомании и числа половых партнёров.
2. Клиническое течение хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных отличается длительным латентным периодом с различной степенью повышения печеночных аминотрансфераз, вирусной нагрузки, коррелирующих со степенью иммуносупрессии, сопутствующей ВИЧ-инфекции. Вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при $CD4^+ < 200$ кл/мкл.
3. Коинфекция ВИЧ/ВГС имеет характерные морфологические признаки - фиброз различной степени выраженности с преобладанием процессов апоптоза, лимфоидной инфильтрации. Неинвазивные методы оценки воспаления и фиброза для пациентов с ВГС-моноинфекцией и коинфекцией ВИЧ/ВГС позволяют отличить стадии фиброза 0—2 (по классификации

МЕТAVIR) от стадий 3 - 4 и принять адекватное решение по тактике лечения больных с учётом серологических показателей и уровня сывороточных маркёров поражения печени.

4. Частота устойчивого вирусологического ответа у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ ВГС после 24 недельного курса комбинированной терапии интерфероном а-2b и рибавирином составила 90,4%, а препаратами нового поколения софосбувиром и даклатасвиром - 100%, что в равной степени является обнадеживающим результатом, свидетельствующим об эффективности данной схемы лечения при учёте соответствующих предикторов.

Степень и достоверность результатов. Подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материала исследования, статистической обработкой результатов исследования и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования и обеспечены представительностью выборки, достаточным объёмом первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью лабораторных и клинико-эпидемиологических анализов, применением современных методов статистической обработки данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Данная диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни: подпункт 3.4 «Клиника, иммунология коинфекций и лечение». Исследования отражают один из основных разделов инфекционной патологии гемокантактных инфекций – ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов. Содержание диссертации полностью отражает исследования по клинико-эпидемиологическим проблемам, в частности, гемокантактным инфекциям.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований.

Личный вклад соискателя учёной степени. 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 (биохимических, иммунологических и морфологических).

Апробация работы и информация о результатах их применения. Основные положения и результаты работы представлены на: годовых научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2015-2022 гг.), годовых научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2016-2022гг.), на заседании проблемной экспертной комиссии по эпидемиологии, инфекционным болезням, детским инфекционным болезням, гигиене, общественному здоровью и здравоохранению ГОУ «ТГМУ им.Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2022 г.).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура диссертации и объём. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, результатов исследования и их обсуждения, выводов,

практических рекомендаций, указателя литературы. Материал диссертации изложен на 130 страницах компьютерного текста, включает 15 таблиц, 11 рисунков, выписки из клинических наблюдений за больными. Указатель литературы содержит 175 источника, в том числе 48 из стран СНГ и 127 из стран дальнего зарубежья.

ГЛАВА 1.

КОИНФЕКЦИЯ ВИЧ/ГЕПАТИТ С В СОВРЕМЕННОМ АСПЕКТЕ (обзор литературы)

1.1. Распространенность коинфекции ВИЧ/ гепатит С в мире

В последние годы одной из актуальных проблем мирового здравоохранения является подъем заболеваемости гемокантактными вирусными инфекциями (ВИЧ, HCV, HCV). Сочетанная инфекция вирусом ВИЧ и вирусом гепатита С встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путём.

Эпидемиологический процесс по гепатиту С в среде ВИЧ-инфицированных зависит от доминирующего пути передачи ВИЧ-инфекции. Основной путь передачи ВГС в данной категории больных является парентеральный, реализованный при внутривенном введении наркотических препаратов. В настоящее время эпидемиологический процесс по ВИЧ характеризуется увеличением числа случаев инфицирования половым путем, и характеризуется в постепенным снижением частоты случаев гепатита С у вновь выявленных ВИЧ-инфицированных больных [1,2,12,32].

Сегодня в мире зарегистрировано более 75 млн. человек с ВИЧ. Ежегодный прирост количества новых случаев ВИЧ-инфекции несколько уменьшился с 3,0 млн. в 2001 г. до 2 млн. в 2020 году. Эпидемия ВИЧ-инфекции в мире стабилизировалась, хотя частота возникновения новых случаев ВИЧ-инфекции и смертность от СПИДа остаются высокими [3,5,14,40,58].

Общемировая распространенность вирусного гепатита С составляет 3% или 170 миллионов человек. Около 15-30% ВИЧ-инфицированных заражены

также вирусом гепатита С. Несмотря на значительные успехи в лечении ВГС-инфекции, однако продолжает расти заболеваемость ХГС, остается высоким риск развития отдаленных неблагоприятных исходов заболевания, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. По данным авторов [2, 20, 22] Россия занимает пятое место в мире по числу инфицированных гепатитом С, при этом из 5,7 млн. инфицированных лечение получают 29,6 тыс. человек (около 5%).

Кроме повсеместного распространения ХГС существуют различия в возрастном аспекте. Так в США, при общем количестве инфицированных более 4 млн. две третьих приходится на возраст 30-49 лет, с низким процентом серопозитивности – моложе 20 и старше 60 лет. Сходная эпидемиологическая ситуация прослеживается в странах Европы и Австралии [104, 115, 145, 168].

Более сложная эпидемиологическая ситуация остаётся в Египте, где регистрируют высокие в мире показатели серопозитивности – 15-20% в общей популяции.

В Китае, Японии, Турции, Италии гепатит С приходится на людей старше 55 лет, что свидетельствует о возможном инфицировании 30-40 лет тому назад [90, 94, 167]. В аналогичных исследованиях, проведенных в России, антитела вируса С обнаружили у 4 % обследованных в Санкт-Петербурге.

Вследствие наличия общих путей передачи инфекции определенным группам населения, в частности лица которые принимают наркотические препараты внутривенно, свойственны высокие показатели заражения коинфекции ВИЧ\ВГС [58, 68, 84].

По некоторым данным [6, 14, 34, 45], общая численность лиц с коинфекцией в мире составляет 4 млн. По данным других авторов [14, 15] коинфекцией в мире может страдать от 2,3 млн. до 3 млн. человек. В

некоторых страна Африки лица с ВИЧ-инфекцией также инфицированы ВГС, что составляет 5,7%.

Коинфекция ВИЧ\гепатит С среди многих проблем современного здравоохранения занимает особое место в связи широким распространением этих инфекций, а также отсутствием до настоящего времени средств специфической профилактики. Данная коинфекция ложится тяжелым бременем на многих людей в глобальном масштабе, является причиной высоких уровней заболеваемости и смертности [52,57,84,116].

Как было отмечено, ВИЧ и ВГС имеют общие пути передачи и было установлено, что 4-5 млн. людей в мире заражаются сразу двумя данными вирусами. По данным литературы [15, 22, 36, 41, 45] среди групп высокого риска заражения являются потребители инъекционных наркотиков и пациенты гемофилией. Парентеральный путь передачи при вирусном гепатите С по данным [9,25, 34] в 90% случаев связан с переливанием крови. Примерно от 7-10% получавших переливание крови приобретаю вирус гепатита С.

Так как, применения антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ, сокращает риск заражения ВИЧ-инфекцией, частота связанных с вирусным гепатитом С заболеваний печени стала превосходить частоту заражения СПИДом и данные заболевания становятся основой причиной смертности в некоторых странах с высоким уровнем доходов [9,53,60,71,123].

Гепатит С приравнивают к оппортунистическим инфекциям при ВИЧ/СПИДе. Частота выявления смешанной инфекции ВИЧ/ВГС среди пациентов из группы риска составляет от 8% до 90%, особенно, среди потребителей инъекционных наркотиков.

Как известно, у инъекционных наркоманов ВГС развивается в течении первых 10 месяцев использования наркотиков. Передача ВГС половым путем

при ассоциировании с ВИЧ-инфекцией значительно выше в сравнении с моноинфекцией. Уровень распространения ВГС колеблется в пределах 2—40%. Хроническая инфекция ВГС зачастую сопровождается развитием цирроза печени и карциномы печени, печеночной недостаточности и летальностью, в особенности у ВИЧ-инфицированных пациентов [121,123,137].

В США наблюдается одна из самых крупных эпидемий в мире, где зарегистрировано более 1 млн. случаев ВИЧ-инфекции и насчитывается 240 тыс. ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, что составляет 30% от общего выявленных пациентов ВИЧ [42,52,80].

С начала эпидемии ВИЧ в мире наибольшее число случаев было зарегистрировано в США, то в настоящее время заболевание широко распространена среди населения многих стран включая Европу, Африку, Латинской Америки, Юго-Восточной Азии, где пораженность населения составляет от 10 до 25 процентов [46,66,80,120]

В Латинской Америке, по оценкам специалистов, более 1,9 млн. человек инфицированы ВИЧ. Так, в Российской Федерации на 31.12.2018 г. было зарегистрировано более 86519 тысяч больных ВИЧ-инфекцией, в том числе 699 детей в возрасте до 14 лет. По мере удаления от стартовой точки эпидемии отмечается увеличение числа больных ВИЧ-инфекцией с разнообразной вторичной патологией, включая вирусные гепатиты С и В [15,18,26, 40].

Гетеросексуальные контакты как основной фактор заражения ВИЧ в среднем составляли до 35%. Нужно отметить, что частота выявления антител к ВГС у гетеросексуальных партнеров заметно возрастает при одновременном присутствии ВИЧ в крови. Вероятность передачи ВГС

половым путем составляет около 5% (для сравнения: вероятность передачи ВИЧ половым путем достигает 15-20%, ВГВ – 30-35% [2].

По данным Рахмановой А.Г., (2006) передача HCV-инфекции половым путем при ассоциировании с ВИЧ-инфекцией значительно выше в сравнении с моноинфекцией. Другие пути передачи коинфекций включают внутриносовое введение наркотиков и прочие виды медицинской помощи, проведении косметических процедур [32, 40].

Также же, как и ВИЧ, вирус гепатита С передаётся введением препаратов крови и при проведении медицинских инвазивных процедурах, от беременной женщины - плоду. Нужно отметить, что по данным литературы частота вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребёнку варьирует в различных регионах мира от 14% до 35-50% при отсутствии, каких либо профилактических мероприятий, и от 0,2% до 10% в странах, где такие мероприятия проводятся [34, 103, 116].

По данным многих авторов [33, 47, 66, 83, 103] основными факторами, увеличивающими риск перинатальной передачи ВИЧ являются концентрация вируса в крови матери, патология плаценты, инвазивные вмешательства, длительный безводный период (более 4 часов), кровотечение во время родов, после родов – вскармливание грудным молоком, смешанное вскармливание. Наибольший риск инфицирования происходит во время родов (до 75-80%).

Исследования проведенные в России у пациентов коинфекцией ВИЧ\ХГС до вовлечения в эпидемию наркопотребителей, более чем 3000 ВИЧ-инфицированных пациентов HCV-инфекция была установлена у 2,97%. А за последние 5 лет коинфекция резко увеличилось и составило 48,8%. Нужно отметить, что пациентов коинфекцией во всех случаях в анамнезе была

инъекционная наркомания, большинство из них были в возрасте 2—30 лет [5, 17, 35,42].

Многочисленными исследованиями показано, что у матери в период родоразрешения определялись лишь анти-НСV, процент вертикальной трансмиссии составляет 1,7%. В случае доказанной вiremии – наличие РНК-НСV в сыворотке крови матери, процент вертикальной трансмиссии возрастал до 4,3%.

Существуют определенные географические различия в вероятности вертикальной передачи НCV. Так, например, в Италии процент документированной вiremии у матери процент трансмиссии составил 5,6%, в Японии – 6,9%, в среднем передача НCV осуществлялась в 3,1% случаев.

Ряд исследований показали, что у пациенток с коинфекцией HIV/НСV существенно возрастает вероятность вертикальной передачи НCV. Вероятность трансмиссии в этих случаях составила 19,4%, а это почти в 3,5 раза выше, чем у HIV- негативных матерей.

Такая же картина определяется у матерей, использующих внутривенное введение наркотиков, у которых процент трансмиссии НCV составил 8,6%, а при отсутствии потребления – 3,4% [162] .

Уровень вiremии у матери может существенным образом влиять на вероятность вертикальной трансмиссии НCV. Так, критическим уровнем вирусной нагрузки считается от 10^5 – 10^6 коп./мл и более.

В некоторых научных исследованиях показана зависимость между уровнем вiremии и содержанием РНК-НСV в вагинальном содержимом. Генотип НCV существенно не влияет на передачу НCV от матери к ребенку.

На Украине всего с момента регистрации ВИЧ по 2020 г. официально зарегистрировано 400000 случаев ВИЧ-инфекции. Однако, как в России, на Украине доминирует парентеральный путь заражения. Нужно отметить, что Украина остается лидером в Европе по темпам распространения ВИЧ-инфекции [26,41,42,167].

По данным ВОЗ, Украина относится к числу стран с умеренным распространением РСВ-инфекции, охватывающий от 1% до 2,5% населения. Согласно официальной статистике, заболеваемость острым гепатитом С в 2006 г. составил 2,18 случаев на 100 тыс. населения. На самом деле уровень заболеваемости следует считать в 6-8 раз выше поскольку легкие формы болезни остаются нераспознанными [41,42].

В Республики Беларусь эпидпроцесс по коинфекция ВИЧ\ВГС также широко распространен среди ВИЧ-инфицированных пациентов, который составляет от 40 до 50% в разных регионах [9,10]. Как и других странах ведущий путь передачи ВГС является парентеральный, реализованный при внутривенном введении наркотических препаратов [47,83].

В странах Балтии (Латвия, Литва, Эстония) начало эпидемии относится к 1998 гг. Число людей ВИЧ-инфекцией в 2020г. в Латвии составляло 10 тысяч, в Эстонии – 11 тыс. Основной путь заражения – употребление инъекционных наркотиков.

В странах Центральной Азии по сравнению с Западной Европой число новых случаев продолжает увеличиваться. С 2000 г. активизировалось распространение вируса в Казахстане 18 тыс. случаев ВИЧ, в Кыргызстане соответственно 8 тысяч, Таджикистане – 11 тысяч и, особенно, в Узбекистане – 15 тысяч случаев ВИЧ-инфекции [Рафиев Х.К с соавт, 2017, Турсунов Р., 2014].

В некоторых европейских странах частота сочетанной инфекции ВИЧ и гепатит С еще выше. В России около 80% из 940000 ВИЧ-инфицированных пациентов инфицированы ВГС, что объясняется высокой долей потребителей инъекционных наркотиков среди ВИЧ-инфицированных [14,26,32,36].

В связи с тем, что при опасном контакте с кровью вероятность заразиться ВГС в 10 раз выше, чем вероятность заразиться ВИЧ, риск сочетанной инфекции особенно высок у пациентов, которым переливали кровь и ее компоненты, а также у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН).

Нужно отметить, что инфицирование в лечебно-профилактических учреждениях возможно не только при переливании зараженной крови, ее препаратов, а также при повторном использовании зараженных кровью медицинских инструментов (шприцев, внутрисосудистых катетеров, гинекологических зеркал, боров, эндоскопов, хирургических и других инструментов), не прошедших соответствующую обработку. Вместе с тем заражение в таких ситуациях вирусом гепатита В или С более вероятно из-за устойчивости этих вирусов к дезинфектантам и большей термостойкости [34,57, 76,117,129].

Важнейшей эпидемиологической особенностью вируса гепатита С является скрытое течение вирусной инфекции. Установление наличие вируса гепатита С среди здорового населения и лиц с высоким риском инфицирования позволяет получить сведения об интенсивности эпидемического процесса.

По данным автора Мироджова Г.К. с соавт., (2015) при исследовании 109 лиц с ВИЧ-инфекцией у 35 (32,1%) выявлены в крови анти-НСV. У этих больных при проведении ПЦР-диагностики средняя вирусная нагрузка выявлена у 22,8%, низкая – у 42,8%, а у остальных 34,2% пациентов отсутствовала РНК

НСV в крови. По данным авторов коинфекция ВИЧ у больных хроническим гепатитом С достоверно чаще проявляется субфебрилитетом, спленомегалией и увеличением лимфатических узлов, а также у лиц ПИН отмечается иммунный дисбаланс.

По данным Аитова К.А. и соавт., (2008) парентеральный (или вертикальный) путь передачи ВГС от инфицированной матери ребенку представляет собой чрезвычайно важную проблему практической медицины. Известно, что ВГВ у положительной матери почти всегда передает вирус своему ребенку. К счастью, при ВГС ситуация складывается по другому. У матери, у которой в сыворотке обнаруживается менее 100000 тыс. эквивалент геном/мл вертикальной передачи вируса не происходит. Напротив, если вирусемия у матери превышает 100000 тыс., то у трети всех детей будет обнаруживаться ВГС.

Таким образом, коинфекция ВИЧ/гепатит С достаточно распространена во всем мире, главным образом потому, что вирусы имеют общие пути заражения. Главным фактором риска заражения является внутривенное введение наркотиков, на втором месте – половой путь передачи.

1.2. Клинико-лабораторная характеристика сочетанного течения ВИЧ-инфекции с гепатитом С

По данным литературы при сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС отмечается более низкая частота спонтанного излечения, более высокий уровень вирусной нагрузки ВГС и втрое больший риск развития цирроза, печеночной недостаточности и карциномы печени, чем при моноинфекции вирусом гепатита С [Бартлетт Дж., 2010; Беляева В.В., 2010; Покровский В.В., 2013; Рофиев Х.К. с соавт, 2014, 2017].

ВИЧ-инфекция относится к медленным инфекциям с длительным латентным неактивным периодом, который характеризуется бессимптомным

течением, отсутствием или незначительно выраженной иммуносупрессией, нетестируемым уровнем вирусной нагрузки ВИЧ. Со временем прогрессирование заболевания приводит к развитию активной стадии ВИЧ-инфекции, которая проявляется клиническими симптомами острой инфекции, ростом вирусной нагрузки ВИЧ, нарастанием иммунодефицита (снижением уровня CD4+ Т-лимфоцитов [15, 16].

Течение сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС зависит от тяжести иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Частота хронизации при гепатите С может достигать до 80%. Клинически выраженный хронический гепатит развивается через 10-15 лет, а до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы от начала острой фазы может пройти от 2 до 30 лет соответственно [О.В. Азовцев с соавт., 2010].

Высокая частота коинфекции гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных позволяет рассматривать данное заболевание, как важнейшую причину заболеваемости и летальности ВИЧ-инфицированных пациентов в настоящее время [9, 10].

По данным Рахмановой А.Г., (2006) по сравнению с HCV моноинфекцией при смешанной инфекции ВИЧ+HCV имеет место более высокая частота развития цирроза, более тяжелое течение HCV-инфекции, более высокая летальность.

Как известно, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома являются финальными этапами естественного течения хронической HCV-инфекции и развиваются в сроки от 10-25 лет после острой инфекции. Большинство авторов [4, 10, 26, 69, 71] считают, что достаточно много факторов влияет на скорость прогрессирования фиброза.

У пациентов с прогрессирующим фиброзом и высокой степенью гистологической активности процесса цирроз печени формируется в более

короткие сроки особенно при коинфекции. Большинство авторов указывают, что хронический гепатит С в течение 20 лет у пациентов с септальным фиброзом цирроз формировался в период от 5-10 лет, с портальным и препортальным фиброзом – через 17 лет наблюдения. При невыраженном портальном фиброзе или его отсутствии лишь у 30% отмечалась эволюция процесса цирроза.

Согласно официальной статистике, в США от цирроза печени ежегодно умирают около 35000 человек. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно от осложнений, связанных с хроническим гепатитом и циррозом, умирают более 1,4 млн. человек. Частота карциномы печени в мире оценивается как 14,6 на 100 тыс. населения. У мужчин риск развития карциномы является более высоким, чем у женщин, хотя этот вопрос продолжают оспаривать некоторые авторы [77, 83,86].

Изучение особенностей клеточного иммунитета при коинфекции ВИЧ\ВГС представляет интерес с точки зрения поиска эффективных подходов в мониторинге хронической ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов [20]. Так, определение в крови ВИЧ-инфицированных пациентов показатели CD4⁺ лимфоцитов играет большую роль в определении стадии болезни, назначении антиретровирусной терапии. Нужно отметить, что низкое количество CD4⁺-клеток, злоупотребление алкоголем и длительность HCV-инфекции ассоциируются с быстрой прогрессией заболевания. Более 50% больных ВИЧ-инфекцией, умерших от заболеваний печени, имели РНК ВИЧ ниже 400 копий/мл или количество CD4⁺-лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При коинфекции ВИЧ/гепатит С вирусная нагрузка РНК HCV выше в сравнении с моноинфекцией, и при этом отмечается более быстрая прогрессия гепатита к циррозу печени при CD4⁺ ниже 200 клеток\мкл, а также у данных пациентов риск частоты смертельных исходов выше [73, 94, 135, 141].

Исследование в крови ВИЧ-инфицированных пациентов показателя CD4+ Т-лимфоцитов и при снижении ниже 200 клеток\мкл (14% и менее) позволяет диагностировать стадию СПИД, независимо от клинических проявлений заболеваний. Показатель количества CD4+ лимфоцитов не является строго специфическим критерием иммуносупрессии [10, 28].

По результатам исследования ряда авторов [28,43] закономерным является у коинфицированных больных ВИЧ\ВГС снижение иммунорегуляторного индекса – CD4\CD8. В свою очередь гипериммунный ответ приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, усиленной продукции новых вирионов ВИЧ, потере центральных клеточных элементов иммунной системы: CD4+и CD8+ лимфоцитов [9].

По данным ряда исследователей самый низкий показатель CD8+ лимфоцитов отмечен при хроническом ВГС-инфекции (ХГС). Было показано, что ХГС прогрессирует в присутствии специфических цитокинов, что связывается с нарушением функции CD8+ при осуществлении эффекторного ответа. Известно, что одним из механизмов нарушения иммунного ответа при хронической ВГС-инфекции является нарушение пролиферации ВГС-специфических CD8+ лимфоцитов и снижение ими IFN-гамма [14].

Что касается последовательности РНК многочисленных изолятов HCV, полученных в различных регионах мира, идентифицировано, как минимум, шесть основных генотипов вируса С. Наличие в сыворотке крови пациента вирионов, относящихся к двум или более генотипам, наблюдается редко. Генотипирование применяют как альтернативу молекулярно-биологическим исследованиям для рутинного определения генотипа HCV с целью выработки оптимальной схемы противовирусной терапии [95, 97].

По данным исследователей [28, 96, 115, 146] наибольшее в мире распространение имеют генотипы 1а, 1в, 2а, 2в и 3а. Они доминируют в Европе, Азии, Северной Америке. Распределение генотипов гепатита С среди населения отражает главным образом путь инфицирования. Генотип 1в выявляется у более, чем 60% пациентов, инфицированных в результате переливания крови. В то время как 1а и 3а генотипы встречаются у ПИН, заразившихся при внутривенном введении наркотиков (35%, при этом частота 1в генотипа вируса С среди ПИН составляет 15%. За последние годы в связи с улучшением мониторинга крови и внедрение других профилактических мер частота посттрансфузионной гепатита С 1в генотипа существенно снизилас с 80% до 17% [10, 95, 102,115].

В Германии генотип 1в составляет 59%, в Италии – 91%, Бельгии – 65%. В России доминирует генотип 1в, составляя в различных регионах от 50 до 83%. Генотип 3а, 2а, 2в HCV в России также относят к редко выявляемым. Частота встречаемости генотипа 3а – 5-18,9%, 2а и 2 в - 4,7% и 0,5% соответственно [42,163,168].

По данным [131, 167, 155], в США 1 генотип выявляется у 72% пациентов хроническим гепатитом С, 2- у 16% и 3- у 10% пациентов. Субтип 2 наиболее часто встречается на севере Италии, 3а привалирует у лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков в Западной Европе и Северной Америке.

Исследования проведенные по генотипированию гепатита С в Республике Беларусь [9,10] молекулярно-генетическим анализом субтипов ВГС у пациентов с коинфекцией установлен, что в Гродненском регионе у пациентов частота 1(41,4%) и не 1(40,7%) генотипов ВГС была приблизительно одинаковой. Среди не 1 генотипов доминировал 3а генотип (38,6%). Генотип 1 был представлен 1а (21,4%) и 1в(19,3%).

Высокий риск прогрессии ВИЧ наблюдается среди HCV-инфицированных пациентов, которые являются активными потребителями инъекционных наркотиков. По некоторым данным [41] даже у пациентов с достижением успешного контроля ВИЧ-инфекции на фоне АРТ (т.е. снижение вирусной нагрузки в крови до неопределенного уровня) сохраняется повышенный риск декомпенсации заболеваний печени по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС и по этой причине следует рассматривать всех лиц с коинфекцией ВИЧ/ВГС как кандидатов на лечение вирусного гепатита С.

По данным авторов [9,11,33] в клиническом плане более важным является своевременное распознавание активной стадии ВИЧ-инфекции, требующей назначения антиретровирусной терапии, проведения профилактики и лечения оппортунистических заболеваний. С другой стороны, АРТ переводит активную ВИЧ-инфекцию в латентную. Поэтому выявление активации ВИЧ-инфекции на фоне АРТ свидетельствует о неэффективности её, требует коррекции терапии и контроля режима приема АРТ [16, 28].

В прошлом лечение таких пациентов комбинированной терапией интерфероном и рибавирином было очень сложным, поскольку часто возникала необходимость прекратить лечение в связи с развитием побочных эффектов, таких как депрессия или потеря веса, а также тяжелая анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Кроме того, частота достижения УВО у пациентов с коинфекцией была ниже, чем при моноинфекции ВГС.

По данным некоторых авторов [148,156,162] гепатит С практически не влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции и осложняющих ее заболеваний, а также не влияет на эффективность антиретровирусной терапии. Однако, негативное влияние высокой вирусной нагрузки РНК HCV на прогрессию

ВИЧ-инфекции и проводимую антиретровирусную терапию снижает качество жизни и продолжительность жизни больных ВИЧ/СПИДом. Нужно отметить, что до проведения противовирусной терапии HCV – инфекции все пациенты должны быть обследованы на наличие анти-HCV и РНК HCV с использованием чувствительных методов ИФА, ПЦР.

Таким образом, анализ научной литературы показывает, что данные заболевания чаще встречаются у лиц молодого и трудоспособного населения 40-50 лет и требуют значительных финансовых затрат на диагностику и лечение, а также имеют риск развития неблагоприятных исходов.

1.3. Лечение коинфекции ВИЧ\гепатит С

Противовирусная терапия ВГС у ВИЧ-инфицированных больных является одной из актуальных проблем здравоохранения. Как известно, особенностью инфекции, вызванной гепатитом С, является высокий риск развития хронических форм болезни, а при смешанной инфекции ВИЧ/ВГС отмечается более быстрое прогрессирование хронической болезни печени и большая частота развития цирроза и первичной гепатоцеллюлярной карциномы [18, 10,30,42, 52, 166], чем при моноинфекции ВГС.

До появления ВААРТ продолжительность жизни больных с ВИЧ-инфекцией в среднем составляла 10-11 лет. Благодаря противовирусным препаратам появилась возможность контролировать течение заболевания, и если терапия начата своевременно, то стадия СПИДа может не наступить. Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей может быть такой же, как в среднем в популяции [41, 73, 111, 126, 133].

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) подразумевает одновременный приём больным трёх или четырёх препаратов. Препараты блокируют ферменты вируса и препятствуют его репродукции в результате

чего снижается уровень вирусной нагрузки, способствующий восстановлению иммунитета [11,19, 42, 58, 99, 136, 177].

В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции используют пять фармакологических групп препаратов; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы проникновения, ингибиторы интегразы. На сегодняшний день все применяющиеся начальные схемы АРТ включают два НИОТ в сочетании либо с усилением ИП, либо с ННИОТ. Комбинация антиретровирусных препаратов, у которых имелись бы отчетливые преимущества по сравнению с остальными, не существует [154,160,165, 167].

По данным ряда авторов [16,28,33] при выборе начальной схемы АРТ следует принимать во внимание многие факторы помимо антиретровирусной активности и переносимости. Необходимо учитывать особенности конкретного пациента – дисциплинированность, сопутствующие заболевания, другие препараты, которые он принимает, а также его пожилания в отношении схемы АРТ. Первая схема АРТ дает самый большой шанс снизить вирусную нагрузку до неопределяемой и удерживать ее на этом уровне в течении длительного периода времени.

После открытия ВГС (1989 г.) были разработаны методы лечения заболевания, вызываемые данным вирусом. Первый метод был основан на применение альфа интерферона путем подкожной инъекции, который подавляет репликацию ВГС и модулирует иммунный ответ против инфицированных клеток печени [94].

Препарат интерферон был рекомендован в 1991 г. для лечения хронического гепатита С в дозах 3 млн. ЕД подкожно три раза в неделю в течение 12-24 мес. Проведенные исследования [10,27,47,42] по

эффективности монотерапии интерфероном выявили адекватный биохимический ответ у 45-60% и устойчивый ответ у 20% больных ХГС. Вирусологический ответ отмечался у 30-50% в процессе проведенного лечения. Об эффективной и безопасной монотерапии интерфероном в течение 12 мес. сообщают ряд авторов (9,27,34), которые провели исследование 80 пациентов, у которых наблюдалась устойчивая индукция биохимического и вирусологического ответа. Каждые 5-6 лет авторы проводили исследования образцов сывороток и биопсийной ткани печени на наличие РНК-НСV, активности АлАТ и гистологической картины. В 93% случаев, ответивших на терапию, регистрировалась нормальная активность АлАТ, у 96% не определялась специфическая РНК в сыворотке, у 62% наблюдалась нормальная гистологическая картина и у всех 27 обследованных больных при иммуногистохимическом изучении биопсийного материала РНК-НСV в печени не определялась. Такие результаты показали стабильность вирусологического ответа, низкий процент рецидивов, а также, явное улучшения гистологической картины печени.

Сравнительные исследования эффективности монотерапии интерфероном в зависимости от длительности лечения позволили показать, что курс лечения, продолжительностью 12 месяцев, на 16% повышает вероятность индукции устойчивого вирусологического ответа по сравнению с 6-месячным курсом терапии [33,45,51,65].

Согласительная конференция в 1997 г. рекомендовала 12-месячный курс лечения интерфероном в дозе 3 МЕ три раза в неделю. Если активность АлАТ не нормализуется в течение первых трех месяцев терапии РНК-НСV будет определяться в сыворотке, лечение рекомендуется прекратить.

По данным авторов [10,47,127] в опытах *in vitro* продемонстрировал активность рибаверина (РБ) (синтетический гуанозиновый аналог) в отношении широкого спектра РНК и ДНК – содержащих вирусов. Монотерапия рибаверином хотя и снижала активность АлАТ, существенно не оказывала супрессорного действия на репликацию HCV. Комбинированная терапия интерферона и рибаверина в многоцентровых исследованиях продемонстрировала более высокую эффективность у ранее не леченых больных ХГС по сравнению с пациентами с рецидивом после неудачной противовирусной терапии. Устойчивый вирусологический ответ на 24-недельном курсе комбинированной терапии составил 33%, при 48-недельном – 41%, что существенно выше, чем при монотерапии интерфероном в эти же сроки (6% и 8%). Нормализация активности АлАТ ассоциировалась с достижением неопределяемого уровня РНК-HCV (РНК-HCV < 100 коп./мл.) через 24 недели после окончания лечения. Улучшение гистологической картины отмечалось в группе больных, получавших комбинированную терапию. Так, при длительности лечения в 24 недели положительные морфологические изменения отмечались у 57% пациентов, при 48 недельной терапии – у 61%.

Результаты этих исследований доказывали, что комбинированная терапия интерфероном и РБ является более эффективной, чем монотерапия интерфероном, а оптимальная длительность лечения должна составлять 48 недель. Несмотря на обнадеживающие результаты проведенных исследований, около 50% больных не отвечали на лечение. Следующим этапом явилось изучение факторов хозяина и вируса, способствующих клиренсу вируса в процессе терапии.

В последующем, в комплексной противовирусной терапии с интерфероном стали принимать рибавирин – ингибитором нуклеозидов, который повышал эффективность терапии. В дальнейшем стали применять при лечении ВГС

пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином, который плохо переносили больные в связи с наличием побочных эффектов и низким вирусологическим ответом, который составлял от 40 до 65% [101,127,177].

У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГС уровень РНК вируса гепатита С в крови значительно выше, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов примерно в 10 раз. Нужно отметить, что уровень виремии ВГС не имеет прогностической ценности в отношении течения гепатита С. Однако проведенные исследования [8,11] указывают на возможную корреляцию между уровнем виремии и клиническими исходами, такими, как смерть от печеночной недостаточности.

В последние годы с появлением лекарственных препаратов для перорального применения, которые прямо подавляют цикл репликации ВГС, а именно противовирусные препараты прямого действия (ПППД), направленные на три важные мишени в геноме ВГС: протеазу NS3/4A и НК-зависимые полимеразы NS5A и NS5B. Применение ПППД позволяет получить более выраженный устойчивый вирусологический ответ по сравнению со схемами на основе интерферона и в то же время значительно сократить продолжительность лечения [143, 150, 152, 159].

С 2015 года ВОЗ рекомендовал к применению для лечения лиц с ВГС-ингибитор полимеразы (NS5B) нуклеозидный аналог – софосбувир. Ингибитор полимеразы (NS5B) нуклеозидный аналог – дасабувир.

Софосбувир + даклатасвир, софосбувир + ледипосвир - это первые комбинированное пероральное лечение фиксированной дозой один раз в день, которое было утверждено для лечения вирусного гепатита С. Оно является уникальным, так как оно не требует совместного приема интерферона и \или рибаверина, и продемонстрировало превосходные коэффициенты частоты устойчивого вирусологического ответа в конце 12

недели после лечения, по сравнению с историческими контрольными препаратами [71].

Одним из недостатков противовирусных препаратов особенно ПППД является их высокая рыночная цена [135, 147, 159].

Кроме высоких цен во многих странах имеется ряд других барьеров для начала лечения гепатита С, такие как доступ к тестированию на ВГС, нехватка лабораторных технологий, дефицит лабораторий, которые могут выполнять такие тесты и др.

С введением в клиническую практику ПППД улучшилось качество и продолжительность жизни пациентов [5,7,33,40,100]. Вместе с тем, по данным исследователей США, Италии, после внедрения в этих странах АРТ смертность от болезней печени увеличилась с 5-12 до 35-50% [44, 67, 99, 123, 138]. Это было связано с уменьшением смертности от оппортунистических инфекций, с другой – гепатотоксичностью проводимой противовирусной терапии. В связи с этим, целесообразно осуществлять лечение хронического гепатита С у ВИЧ инфицированных пациентов до начала ВАРТ [15, 45, 88].

Лечение гепатита С показано всем ВИЧ-инфицированным пациентам с хроническим гепатитом С при наличии РНК ВГС в крови. На фоне проводимой противовирусной терапии достижение показателя УВО привело к инверсии фазы фиброза, снижению рака печени, снижению уровня развития печеночной недостаточности и пересадки печени [71,85,94].

Многие авторы [64,68,70,79,128] приходят к мнению, что разновидностей антивирусных препаратов, используемых в лечении ВГС достаточно, но возможности для повторного лечения ВГС во многих странах ограничены. Поэтому крайне важно тщательно оценивать пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС и избегать лекарственных взаимодействий, которые

могут уменьшить эффективность или повысить риск развития побочных эффектов.

По данным ВОЗ (2016) лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных является более сложным, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС, поскольку частота получения желаемого эффекта от проводимого лечения ниже, а риск возможных токсических эффектов выше. Также лечение осложняется высокой лекарственной нагрузкой, перекрестной токсичностью и взаимодействием препаратов, применяемых для лечения гепатита С и ВИЧ.

В целом, до начала лечения гепатита С рекомендуется добиться клинической стабильности ВИЧ-инфекции с помощью АРТ, особенно у людей с выраженной иммуносупрессией (уровень CD4 - ниже 200 клеток/мм³). Новейшие схемы лечения ВГС с помощью пероральных противовирусных препаратов прямого действия обеспечивают схожие показатели вирусологического ответа независимо от ВИЧ-статуса.

По данным литературы [Дж. Бартлетт, 2012] при лечении больных пегинтерфероном и рибавирином в первых исследованиях частота излечений после 6-месячного курса лечения интерфероном составляла всего 5%, добавление рибавирина и удлинение продолжительности курса лечения до 48 недель повысила частоту УВО до 25%. При лечении пегилированным интерфероном частота УВО составляет 40%. Однако при данной схеме не удается достичь 100% эффективности терапии [5].

Эра новых противовирусных препаратов прямого действия началась в 2011 году, когда FDA одобрило к применению телапревир и боцепревир. Это ингибиторы протеазы для перорального приема, добавление которых к комбинации пегинтерферона и рибавирина позволяет увеличить УВО до 55-75% [18,24,37,42,79].

По данным Рахмановой А.Г. и соавт., (2006), при применении интерферона с рибавирином часто отмечаются такие побочные эффекты, как депрессия, боли, лихорадка, нейтропения, тромбоцитопения, дисфункция щитовидной железы и выпадение волос. Побочные эффекты рибавирина, включая анемию и тератогенность, требуют от врача коррекции человеческим эритропоэтином. При назначении противовирусной терапии коинфекции HCV+ВИЧ необходим ежемесячный мониторинг биохимических показателей, а также определение уровня CD4+ лимфоцитов, РНК HCV - каждые 3 мес.

Исследованиями [25,38,61] было показано, что комбинированная антиретровирусная терапия при сочетании ВИЧ-инфекции и ВГС оказывает более токсическое влияние на печень, существенно повышает уровень аминотрансфераз. Коинфекция ВГС при проведении АРТ ассоциируется с увеличением риска и частоты побочных эффектов в виду гепатотоксичности препаратов и возникновения воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИ) [2,17,37].

По данным многих авторов [132,147] комбинированная терапия интерфероном и рибавирином является более эффективной, чем монотерапия интерфероном, а оптимальная длительность лечения должна составлять 48 недель. Несмотря на обнадеживающие результаты проведенных исследований, около 50% больных не отвечали положительной динамикой болезни на лечение.

Использование комбинированных пангенотипных противовирусных препаратов прямого действия против гепатита С на примере софосбувира/даклатосвира, софосбувира/ледисповири, софосбувира/велпатасвира, которые используют врачи в последние годы может искоренить ВГС во всем мире независимо от генотипа.

Для большинства людей с коинфекцией ВИЧ/НСV, включая больных циррозом, польза АРТ превосходит опасения, связанные с лекарственным поражением печени и таким образом, минимизируя необходимость в проведении вирусологических испытаний, которые зачастую недоступны в слаборазвитых регионах [35,85,92].

По данным ВОЗ [2014, 2016] лечение ВГС с использованием традиционных схем (пегилированного интерферона и рибавирина), как правило, давало низкие показатели успеха среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, однако результаты лечения ВГС с помощью препаратов прямого действия у людей с сочетанной ВИЧ-инфекцией сопоставимы с таковыми для моноинфекции ВГС.

Применение новейших пероральных противовирусных препаратов прямого действия также сопровождается меньшим числом лекарственных взаимодействий, чем предшествующие схемы лечения на основе интерферона [71,82,95,132].

Доказано, что ВИЧ-инфекция способствует более быстрой прогрессии патологии печени, «ускоряет» формирование цирроза печени (в среднем за 7-9 лет), способствует росту «печеночных» причин смерти в виде декомпенсации цирроза печени и развитию терминальной стадии поражения печени, возникновению гепатоцеллюлярной карциномы [23,84]. В этой связи большинство исследователей считают, что лечение гепатита С необходимо начинать до перехода заболевания с стадию декомпенсации, после развития которой задача лечения пациента сильно усложняется, к тому же некоторые препараты для лечения ВГС при назначении в этой стадии могут вызвать тяжелое поражение печени и даже привести к гибели пациента [46,59, 78, 117].

В отличие от ВИЧ-инфекции, ВГС-инфекция может быть излечена радикально у части пациентов за относительно короткий (по сравнению с ВИЧ) курс противовирусной терапии. Таким образом, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС есть реальный шанс избавиться от одной проблемы [26]. Из этой вытекает то, что каждый пациент должен рассматриваться как кандидат для противовирусной терапии ВГС, что является важнейшим аспектом мониторинга ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов.

В настоящее время для противовирусной терапии ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов используется комбинированная терапия пегилированными ИФН и рибавирином. Однако при данной схеме не удается достичь 100% эффективности терапии [45]. Остается неясным, ускоряет ли ВГС прогрессирование ВИЧ-инфекции, определяемое проявлениями СПИДа или смертельным исходом.

По данным некоторых авторов [86, 113] после начала АРТ восстановление CD4⁺ лимфоцитов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС протекает хуже, чем у тех, кто страдал только от ВИЧ-инфекции. При коинфекции ВИЧ/ВГС отмечено более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем при моноинфекции, а также нарушение темпов восстановления клеток CD4⁺-лимфоцитов.

В дополнение к механизмам антивирусной активности ИФН обладают широким спектром биологических эффектов, включая регуляцию клеточного роста, дифференцировку и апоптоз клеток, а также модуляцию иммунного ответа [16, 87, 98].

Рахманова А.Г. с соавт., (2012) считают, что лечение должно быть начато независимо от уровня CD4⁺ клеток для предупреждения смертельного исхода от печеночной недостаточности. При слабом или умеренно выраженном фиброзе печени, стабильной HCV-инфекции и сохраненной иммунной

функции (CD4⁺ - лимфоцитов выше 350 клеток/мм³) также следует лечить HCV-инфекцию, если вирусная нагрузка высока.

Таким образом, на основании литературных данных о влиянии ряда позитивных факторов на достижение УВО у пациентов HCV можно сделать заключение, что к ним относятся молодой возраст (до 40 лет), длительность инфицирования, стартовый низкий уровень виремии и отсутствие выраженного фиброза и цирроза печени. В большинстве случаев коинфекция ВИЧ/гепатит С имеет неблагоприятное течение. Данное сочетание двух инфекций приобретают прогрессирующий характер с более высокими значениями показателей высокой репликативной активности вирусов. Гепатит С как одна из наиболее частых коинфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией обязывает к разработке комбинированных методов обследования и лечения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследуемых больных

Материалом для исследования послужили данные клинико-эпидемиологического, вирусологического, иммунологического и морфологического обследования 152 пациентов: из них 47 больных с хроническим гепатитом С, 35 больных с ВИЧ-инфекцией и 70 больных ко-инфекцией ВИЧ\гепатит С, находившихся на обследовании и лечении в клинике ГУ «Городская клиническая инфекционная больница» г.Душанбе, где всем больным проводилось обследование и лечение в условиях специализированного отделения за период с 2016 по 2022 гг.

Диагноз коинфекции ВИЧ/ХГС во всех случаях был верифицирован клиническими, эпидемиологическими, вирусологическими, лабораторными методами диагностики (ИФА, ПЦР).

При обследовании больных были учтены клинико-anamnestические данные: перенесенные желтушные заболевания в прошлом; лечение у врача стоматолога; перенесенные хирургические операции в анамнезе; переливание крови или плазмы; употребление инъекционных наркотиков; донорство крови. Также учитывались профессиональные риски медицинских работников – хирургов, гинекологов, стоматологов.

При объективном обследовании больных хроническим гепатитом С были выделены следующие синдромы: астено-вегетативный, диспептический и собственно печёночный. Астено-вегетативный синдром у обследованных больных характеризовался общей слабостью, раздражительностью, сонливостью или бессонницей, эмоциональной лабильностью, потливостью, тяжестью в голове или головными болями,

головокружением, вялостью и адинамией. Диспептический синдром проявлялся быстрым переполнением желудка и тяжестью в эпигастрии, тошнотой, отрыжкой, распирающими болями по всему животу, метеоризмом, запорами или неустойчивым стулом, чувством урчания в животе, похуданием, снижением аппетита.

Все больные были обследованы при поступлении в клинику, в динамике заболевания, а также при выписке после окончания лечения. Иммунологические исследования проводили в лаборатории ООО «Диамед». Для исследования брали венозную кровь, взятой из локтевой вены натощак в объёме 3-5 мл в вакуумной пробирке с EDT. Количественное определение лейкоцитов и лимфоцитов проводили на автоматическом анализаторе BC-5800 mindray.

Определение маркеров HCV- анти-HCV IgM и IgG в сыворотке крови осуществлялся методом ИФА реагентами систем ЗАО «Вектор-Бест» на приборе Stat Facs (США). Количественное определение РНК HCV, генотипы у больных ХГС в сыворотке крови проводились методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Состояние клеточного звена иммунитета исследовали непрямым иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к поверхностным рецепторам лимфоцитов человека – CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-супрессоры /цитотоксические).

Клинический диагноза ставился в соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции 2013 года, утвержденная ВОЗ. В соответствии данной классификации 65% больных с ВИЧ-инфекцией на момент получения стационарного лечения была диагностирована III клиническая стадия и у 35,0% пациентов – IV.

Диагноз вторичных и сопутствующих заболеваний устанавливался на основании сбора анамнестических данных, результатов стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований.

Аналізу подлежали медико-социальные особенности больных, факторы риска, пути заражения, стадия ВИЧ-инфекции, количество СД-лимфоцитов в крови и длительность ВИЧ-инфекции у больных.

При проведении эпидемиологических методов исследования было изучено абсолютное число ВИЧ-инфицированных в республике и по отдельным регионам, уровень распространения ВИЧ среди населения и отдельно взятых регионах в расчете на 100 тысяч населения, темпы прироста новых случаев, доля мужчин и женщин, удельный вес путей заражения, число заболевших СПИДом и умерших ВИЧ-инфицированных.

Хроническое поражение печени диагностировалось на основании результатов клинико-биохимических, вирусологических, иммунологических, морфологических и инструментальных исследований, а степень выраженности патологического процесса – согласно общепринятой классификации заболеваний печени (ВОЗ).

Из лабораторных методов исследования проводили биохимическое обследование больных, которое включало в себя: уровень билирубина в мкмоль/л, количество АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы.

Для определения общего билирубина использовался метод Иендрашека. Принцип метода основан на том, что при взаимодействии сульфаниловой кислоты с азотокислым натрием образуется диазофенилсульфоновая кислота, которая реагируя со связанным билирубином сыворотки крови, дает розово-фиолетовый окрашивание, по интенсивности цвета окраски судят о концентрации билирубина. Расчет содержания общего и связанного билирубина производят по калибровочному графику.

Активность АлАТ и АсАТ определялись с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» кинетическим спектрофотометрическим – УФ методом. Метод основан в том, что в результате переаминирования АлАТ, АсАТ образуется щавелоуксусная и пировиноградная кислоты. При добавлении раствора 2,4 динитрофенилгидрозина образуются гидрозоны пировиноградной и щавелоуксусной кислот и в щелочной среде они дают коричневое окрашивание. При этом окрашивается прямо пропорционально активности ферментов АлАТ, АсАТ, которые рассчитывают по калибровочному графику (В.С.Камышников, 2011).

Определение активности щелочной фосфатазы проводились также с помощью набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» - кинетическим спектрофотометрическим методом. Принцип метода основан на ферментативном гидролизе п - нитрофенилфосфата натрия. Освобожденный п – нитрофенол приобретает желтой окрашивание.

Иммунологическим методом исследования мы определяли количество CD4+(Т-хелперы) и CD8+(Т-супрессоры/цитотоксические) лимфоцитов (кл/мкл), а также абсолютное и процентное количество с вычислением коэффициента CD4+ / CD8+.

С целью определения эффективности антиретровирусной терапии, её влияния на результаты клинических, биохимических, а также иммунологических показателей часть больных были распределены на 3 группы для уточнения эффективности противовирусной схемы лечения у пациентов с коинфекцией.

У всех больных устанавливались пути передачи ВИЧ и HCV в различных социальных и возрастных группах, факторы риска, а также влияние путей передачи инфекции, пола и возраста пациента на течение сочетанной инфекции.

У 65 пациентов была проведена неинвазивная эластометрия печени аппаратом Fibro Scan с оценкой степени фиброза печени по METAVIR. Данное устройство измеряет жесткость паренхимы печени, которая напрямую коррелирует со степенью выраженности фиброза.

В основе работы аппарата лежит метод кратковременной эластометрии. Поскольку у ВИЧ-инфицированных фиброз прогрессирует быстрее, представляется целесообразным определять степень фиброза таким пациентам ежегодно. Исследование эластометрии печени нами проводилось на базе ГУ «Институт гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан».

Все больные были распределены на 3 группы в зависимости от моно- или коинфекции: в первую группу вошли больные только с ВИЧ-инфекцией (35 больных); вторую группу составили пациенты с моноинфекцией ХГС - 47 больных (контрольная); третью группу составили пациенты с коинфекцией ВИЧ/гепатит С (70 больных). Различия больных сравниваемых групп по возрасту, дате дебюта и постановки диагноза закономерны и составляют суть проводимой работы. Все полученные в ходе исследования данные пациентов были обезличены и не позволяли идентифицировать пациента.

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией, ХГС и коинфекцией ВИЧ/гепатит С по полу и возрасту приведено на таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных по этиологии, диагнозу болезни, полу и возрасту

Нозология	Кол-во боль- ных	Пол		Возраст в годах					
		М	Ж	18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 и выше
ВИЧ (моноинфекция)	35	20 (57%)	15 (42,8%)	1 (2,9%)	3 (8,5%)	15 (42,8%)	6 (17,2%)	8 (22,9%)	2 (5,7%)
HCV (моноинфекция)	47	22 (46,8%)	25 (53,2%)	2 (4,3%)	6 (12,8%)	14 (29,8%)	7 (14,8%)	10 (21,3%)	8 (17,0%)
ВИЧ/HCV (коинфекция)	70	58 (82,8%)	12 (17,2%)	2 (2,8%)	15 (21,5%)	25 (35,7%)	15 (21,5%)	11 (15,7%)	2 (2,8%)
Всего	152	100 (65,8%)	52 (34,2%)	5 (3,3%)	24 (15,7%)	54 (35,6%)	28 (18,5%)	29 (19,1%)	12 (7,8%)

Примечание: * - достоверность значений $p < 0,05$ по сравнению с больными до 30 лет.

Как видно из таблицы 1, наиболее поражаемой группой больных, как с ВИЧ-инфекцией, ХГС и коинфекцией ВИЧ/ХГС, были лица трудоспособного возраста (от 30 до 50 лет), ($p < 0,05$), а также преобладали лица мужского пола ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с употреблением наркотических средств, частыми инвазивными медицинскими вмешательствами и беспорядочными половыми связями.

Больные ВИЧ-инфекцией антиретровирусную терапию получали согласно национальному клиническому протоколу по лечению ВИЧ-инфекции. С целью подтверждения эффективности проведенной антиретровирусной терапии мы изучили на сколько данное лечение влияет на изучаемые как биохимические, так и вирусологические показатели.

Противовирусная терапия хронического гепатита С проводилась препаратами пегинтрон, рибавирин, софосбувир в комбинации с даклтасвиром или ледисповиром в зависимости от генотипов вирусного гепатита С, качественного и количественного уровня РНК-НСV.

2.2. Методы исследования больных

Лабораторная верификация диагноза проводилась экспресс-тестом на ВИЧ-инфекцию, иммуноферментным анализом, иммуноблотингом. После положительного экспресс-теста на ВИЧ-инфекцию, в крови определяли антитела к ВИЧ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), окончательно диагноз подтверждался иммуноблотингом (ИБ), ПЦР. Исследования проводились на базе РЦ СПИД.

Экспресс-тесты. Экспресс-тесты выполняют ту же функцию, что и обычные скрининговые тесты на ВИЧ, т.е. реактивные результаты должны подтверждаться с помощью вестерн блота. Данное исследование выполняется быстро, они просты в использовании и не требуют затрат на дополнительное оборудование. При исследовании помимо плазмы и сыворотки крови можно исследовать капиллярную кровь. Результат получают через 15-30 минут. Экспресс-тесты выявляют антитела к ВИЧ, но не антиген p24.

Иммуноферментный анализ (ИФА) целенаправленно проводился в РЦ СПИД 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. В основе работы всех тест-систем лежит один и тот же принцип – образование комплексов антиген-антитело. Прототипом всех тест-систем служит технология ELISA (технология твердофазного иммуноферментного анализа). Ее основной элемент- пластиковая плашка с

96 лунками. На поверхность каждой лунки нанесены антигены ВИЧ и антитела к ВИЧ. Когда сыворотка или плазма крови пациента, в которой находятся антитела к ВИЧ, попадает в лунку, антитела связываются с нанесенными на поверхность лунки антигенами ВИЧ. Затем в лунку добавляют меченные ферментом антитела, распознающие человеческие антитела и связывающиеся с ними. Наконец, добавляется субстрат для фермента, которым помечены антитела к человеческим антителам. В результате взаимодействия фермента с субстратом раствор меняет цвет. Степень изменения цвета определяют фотометрическим методом, чем выше интенсивность окраски, тем больше антител содержится в образе сыворотки крови пациента.

Гепатит С подтверждали иммуноферментным анализом тест-системой ЕІА третьего поколения, который определяют антитела, направленные к различным вирус специфическим белкам HCV. При положительном результате анти-HCV проводили качественное и количественное исследование РНК-HCV (вирусная нагрузка) с определением генотипа вируса гепатита С методом ПЦР.

2.3. Методы комплексной терапии ВИЧ/гепатит С

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 вiremии РНК ВИЧ на фоне лечения в крови. Вирусную нагрузку методом ПЦР определяли не ранее, чем через 6 месяцев после начала применения ВААРТ. Эффективность противовирусной терапии гепатита С, считается когда мы добиваемся полного исчезновения из крови РНК вируса гепатита С или устойчивый вирусологический ответ

(УВО). Развитие быстрого вирусологического ответа (БВО), отсутствие РНК-НСV на 4-й недели лечения гепатита С, является самым значимым фактором в достижении УВО.

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.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ГЕПАТИТА С И КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ГЕПАТИТ С В ТАДЖИКИСТАНЕ

ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С в общей структуре инфекционных заболеваний занимают одно из ведущих мест в мире. Важность данной проблемы обусловлена повсеместным распространением этих болезней. Как известно, около 40 млн. человек в мире инфицированы ВИЧ/СПИДом, около 185 млн. человек – вирусным гепатитом С и 10 млн. человек живут с коинфекцией ВИЧ/ХГС (см. рис 1).

Заболеваемость данными инфекциями в ряде регионов не только не снижается, а напротив, наблюдается тенденция к росту. Нужно отметить, что заражение вирусом гепатита С, в отличие от ВИЧ, происходит интенсивнее в связи с меньшей инфицирующей дозой и высокой устойчивостью вируса во внешней среде.

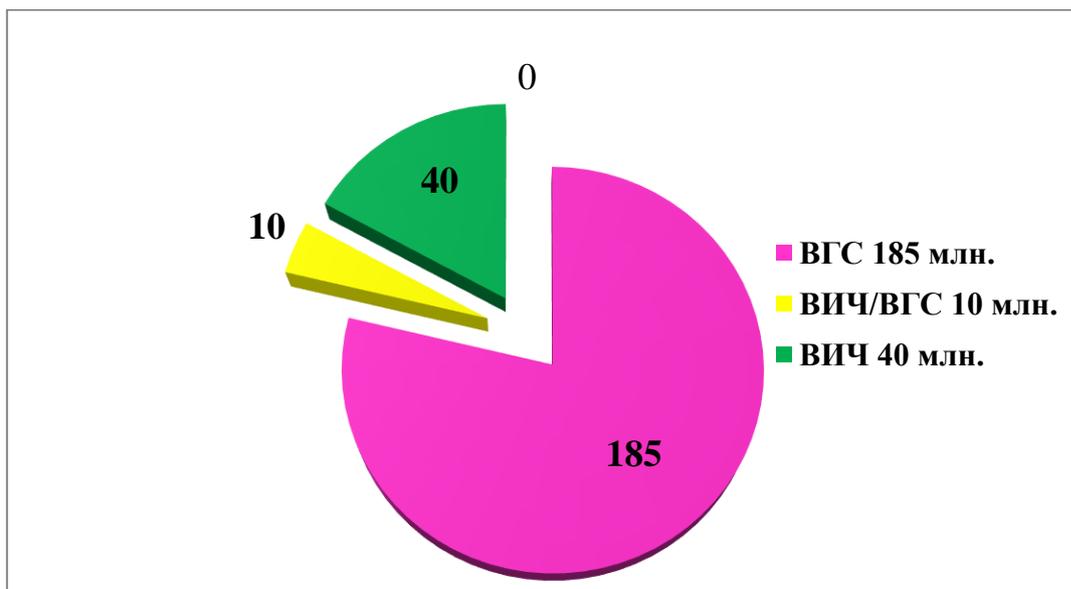


Рис. 1. Распространение ВИЧ/ВГС – коинфекции в мире

В Республике Таджикистан, которая относится к странам с относительно высоким уровнем заболеваемости ВИЧ и гепатита С, последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости – 1146 или 12,0 человек на 100 тыс. населения в 2015 году до 1397 или 14,8 человек на 100 тыс. населения в 2020 г., первично выявленных при ВИЧ и соответственно по гепатиту С 28,3 в 2015 г. до 35,7 на 100 тыс. населения в 2020 году. Необходимо отметить значительный рост числа инфицированных обоими вирусами (микст инфекция) ВИЧ/гепатит С за эти годы.

3.1. Особенности эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период 2091-2021 годы

По данным официальной отчетности РЦ СПИД с 1991 по 2021 годы в Республике Таджикистан зарегистрировано кумулятивно 13992 случаев ВИЧ/СПИДа, из них в стадии СПИДа зарегистрировано 2128 (15,2%) человек. Умерло больных с ВИЧ-инфекцией – 3915 (28,0%). Люди, живущие с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) – 10077 (72,0%). В РТ основной путь инфицирования ВИЧ-инфекцией у мужчин является половой путь – 4333(48,5%), парентеральный путь – 3766 (42,2%). У женщин преобладает также половой путь заражения – 4305 (84,8%), парентеральный путь выявлен у 191 (3,7%) (таблица 2).

Таблица 2. - Распределение ВИЧ-инфицированных по полу и путям инфицирования в Республике Таджикистан (n=13992)

Путь инфицирования	Мужчины	%	Женщины	%	Всего	%
Половой	4333	48,5	4305	84,8	8638	61,7
Парентеральный	3766	42,2	191	3,7	3957	28,2
Переливание крови	48	0,5	35	0,6	83	0,5
ПИН	3718	41,6	156	3,0	3874	27,6
Неизвестный	511	5,7	334	6,5	845	6,0
Вертикальный	308	3,4	244	4,8	552	3,9
Всего	8918	63,7	5074	36,2	13992	100

В Республике Таджикистан эпидемией ВИЧ/СПИДа преимущественно поражены мужчины – 8918 (63,7%) случаев, больных в возрасте 19-29 лет выявлено 1709 (19,2%), в возрастной категории 30-39 лет зарегистрировано 3534 (39,6%), 2097 (23,5%) инфицированных выявлено в возрасте 40-49 лет, среди несовершеннолетних 1401 (10,0%) случаев. Общее количество инфицированных женщин составило 5074 (36,3%), основной возраст которых составляет от 19 до 29 лет - 1635 женщина (32,2%) и от 30 до 39 лет - 1744 (34,3%).

За все годы наблюдения за эпидемией ВИЧ-инфекции, начиная с 1991 г., в Таджикистане выявлено 13992 случая ВИЧ-инфицированных среди жителей страны. Из общего количества инфицированных мужчины составили 8918 (63,7%), женщины -5074 (36,3%).

Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2021 году по республике составлял 14,8 на 100 тыс. населения. Среди инфицированных данной патологией 96% случаев приходится на возрастную группу от 18 до 60 лет, что может свидетельствовать о концентрированной стадии ВИЧ.

В 2021 г. в республике было зарегистрировано 992 новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 227 случаев меньше по сравнению с 2015 г.

Регистрация ВИЧ-инфекции на территории страны неравномерна. В 2020 г. наиболее высокая пораженность отмечена в г. Душанбе - 234 новых случаев, что составило 52,7 человек на 100 тыс. населения, что по сравнению с 2015 годом больше на 6,5 случаев на 100 тыс. населения (см. табл. 3)

Таблица 3

Распространённость ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан за период 2015-2020 гг.

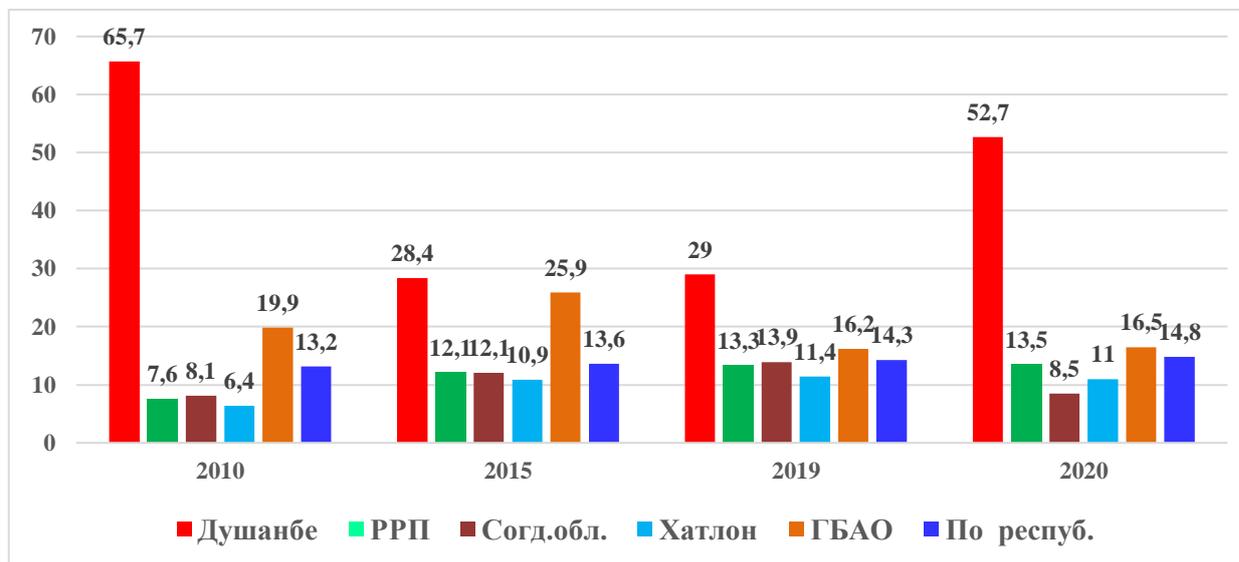
(абс. число и на 100 тыс. нас.)

№	Годы Города и области	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
		Абс.ч.	на 100 тыс.нас	Абс.ч	на 100 тыс.нас	Абс.ч.	на 100 тыс.нас	Абс.ч.	на 100 тыс.нас.	Абс.ч.	на 100 тыс.нас	Абс.ч.	на 100 тыс.нас.
1	г.Душанбе	226	28,4	200	24,7	228	26,7	234	28,1	248	29,0	460	52,7
2	РРП	235	12,1	240	12,0	247	12,9	277	13,3	286	13,3	295	13,5
3	Хатлонская область	329	10,9	316	10,2	341	11,5	394	12,3	377	11,4	371	11,0
4	ГБАО	56	25,9	65	29,7	53	25,1	55	25,1	37	16,2	38	16,5
5	Согдийская область	300	12,1	219	8,6	327	12,7	354	13,5	372	13,9	233	8,5
6	По республике	1146	13,6	1040	12,0	1287	13,9	1314	14,7	1320	14,3	1397	14,8

Как видно из таблицы 2 распространённость ВИЧ-инфекции на территории страны различная. Сохраняется также тенденция к увеличению количества вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди жителей других регионов республики.

Выше средне городского уровня (Душанбе – 52,7 случаев) заболеваемость (на 100 тыс. нас.) в 2020 году отмечена: в ГБАО (16,5), Согдийской области (8,5), районах республиканского подчинения (13,5) и Хатлонской области (11,0) (см. рис.2).

Рис. 2. Распространённость случаев ВИЧ инфекции и показатель на 100000 населения по регионам Республики Таджикистан за период 2010-2020 гг.



За весь период эпидемиологического надзора по ВИЧ-инфекции в республике (1991-2021 гг.) от причин, связанных с данной инфекцией, умерло 2357 человек.

В Республике Таджикистан эпидемический процесс поддерживается лицами с рискованным поведением и другими уязвимыми группами,

которые оказывают значительное влияние на динамику развития эпидемии ВИЧ-инфекции. К ключевым группам относятся люди, употребляющие инъекционные наркотики, секс-работники, лица находящиеся в пенитенциарных и закрытых учреждениях, мужчины, имеющие секс с мужчинами, а также трудовые мигранты, которые недостаточно охвачены медицинским обслуживанием.

В настоящее время в республике основным путем передачи ВИЧ-инфекции продолжает оставаться половой путь заражения, а основным контингентом, определяющим развитие эпидемии - потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры. Инфицирование при половом пути передачи составило в среднем 75%, а при парентеральном употреблении наркотиков - 14% всех новых случаев ВИЧ в 2018 г.

В структуре путей передачи ВИЧ-инфекции, начиная с 2013 года, отмечается активация полового пути инфицирования, доля которого составляет 58%, т.е. данный показатель в 2021 году вырос более чем в 2 раза.

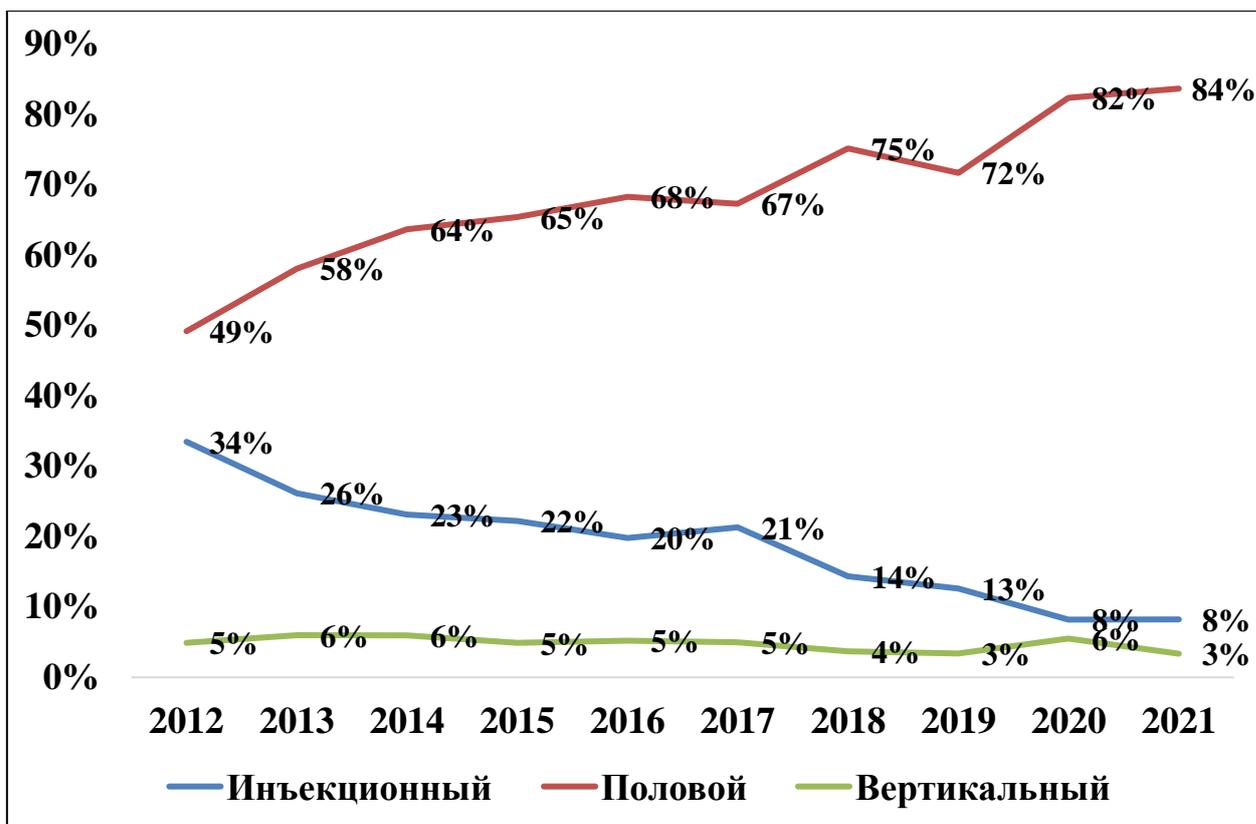


Рис.3. Распределение ВИЧ по путям передачи инфекции в 2012-2021гг.

Инфицирование при парентеральном употреблении наркотиков составило 20,4% всех случаев ВИЧ в 2016 г., 14% - в 2018 году. Вместе с тем, в последние годы прослеживается тенденция увеличения передачи ВИЧ-инфекции от уязвимых групп основному населению половым путём. Среди лиц с известными причинами заражения, впервые выявленных в 2016 году в Республике Таджикистан, при гетеросексуальных контактах заразились 51% инфицированных. Следствием этого является увеличение доли женщин среди вновь выявляемых случаев ВИЧ-инфекции.

Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах показал, что чаще были инфицированы лица в возрасте 25-39 лет (48%) из общего числа ВИЧ-инфицированных, которые были зарегистрированы в 2021 году среди населения. Так, в 2010 году

заболеваемость в этой группе составила 21,5%, в то время как в 2019 году аналогичный показатель уменьшился почти 2,2 раза.

Одновременно с этой тенденцией, начиная с 2015 года, наблюдается смещение уровня заболеваемости в старших возрастных группах населения. Возрастная структура ВИЧ-инфицированных свидетельствует об интенсивной циркуляции ВИЧ в максимально активной части населения, т.е. от 25 до 45 лет. Возрастная структура ВИЧ-инфицированных на сравниваемых территориях не имеет существенных различий.

Рассматривая состав больных по полу, необходимо отметить, что в целом среди всех случаев ВИЧ-инфекции учтенных с 2012 года, преобладают мужчины, на долю которых приходится 75% (рис. 4).

Однако, начиная с 2014 года появилась тенденция к увеличению числа женщин, вовлекаемых в эпидемический процесс, что обусловлено закономерными предпосылками: увеличение количества женщин, ведущих рискованный образ жизни, либерализация сексуальных отношений, коммерциализация сексуальных услуг, а также вследствие расширения миграционных процессов, т.е. от своих мужчин, вернувшихся из трудовой миграции.

Так, в 2021 году удельный вес женщин среди всех вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции достиг максимального значения – 37,0%. Нужно отметить, что более 85% всех ВИЧ-инфицированных женщин составляют женщины репродуктивного возраста (18-50 лет). В связи с этим в стране одной из главных проблем остаётся проблема профилактики перинатального инфицирования новорожденных, так как не все женщины своевременно становятся на учёт в женские консультации.

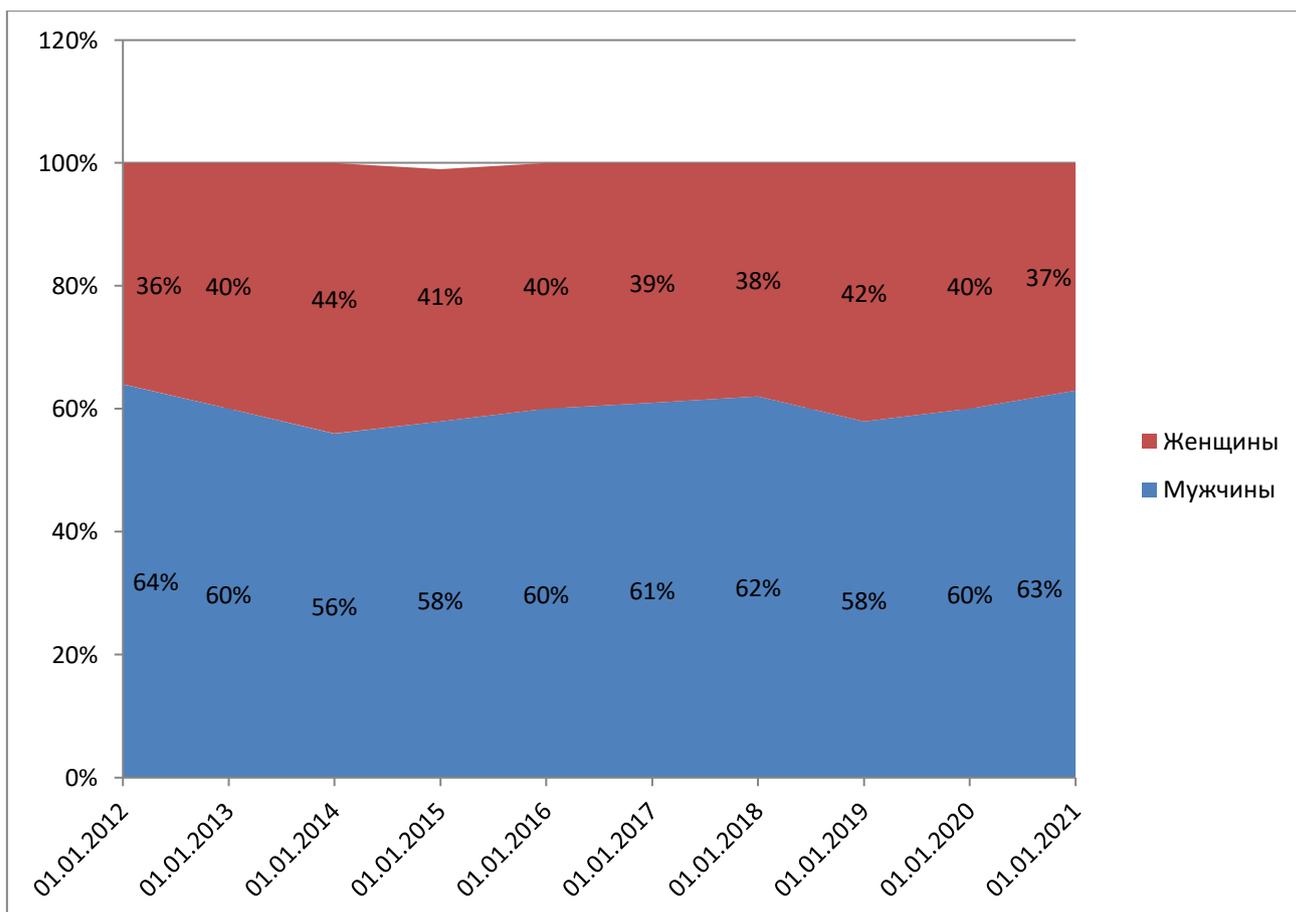


Рис. 4. Распределение новых случаев ВИЧ по полу в 2012-2021 гг.

Также нужно отметить, что женщины подвержены более высокому риску ВИЧ-инфицирования по биологическим причинам. Они также могут подвергаться более высокому риску ВИЧ-инфицирования по причинам социального характера, включая наличие многочисленных половых контактов у их партнеров мужского пола, относительное экономическое и социальное бесправие в отношениях и в обществе, а также существование сексуальной эксплуатации и насилия в отношении женщин. Однако и мужчины в период концентрированной эпидемии также подвержены более высокому риску заражения, чем женщины, когда основными путями передачи инфекции является половой секс между мужчинами и парентеральное использование инъекционных наркотиков.

Таким образом, за последние 30 лет в Таджикистане, как и в других странах Восточной Европы и Центральной Азии изменилась эпидемиологическая ситуация. В Таджикистане 1991-2011 годах примерно 60-84% случаев ВИЧ-инфекции были зарегистрированы среди ПИН, а в 2012-2021 годы более 69% зарегистрированных заразились половым путём. Необходимо отметить, что за последние годы идёт тенденция роста ВИЧ-инфекции среди трудовых мигрантов и в 2021 году доля ВИЧ-инфицированных среди трудовых мигрантов от общего числа зарегистрированных случаев составила 24,7 %.

В таблице 4 показана заболеваемость ВИЧ инфекцией и СПИД-ом среди населения в сравнении 2019 и 2020 гг. по некоторым регионам и районам Республики Таджикистан.

Таблица 4

**Заболееваемость ВИЧ инфекцией и СПИД-ом по некоторым регионам и районам
Республики Таджикистана**

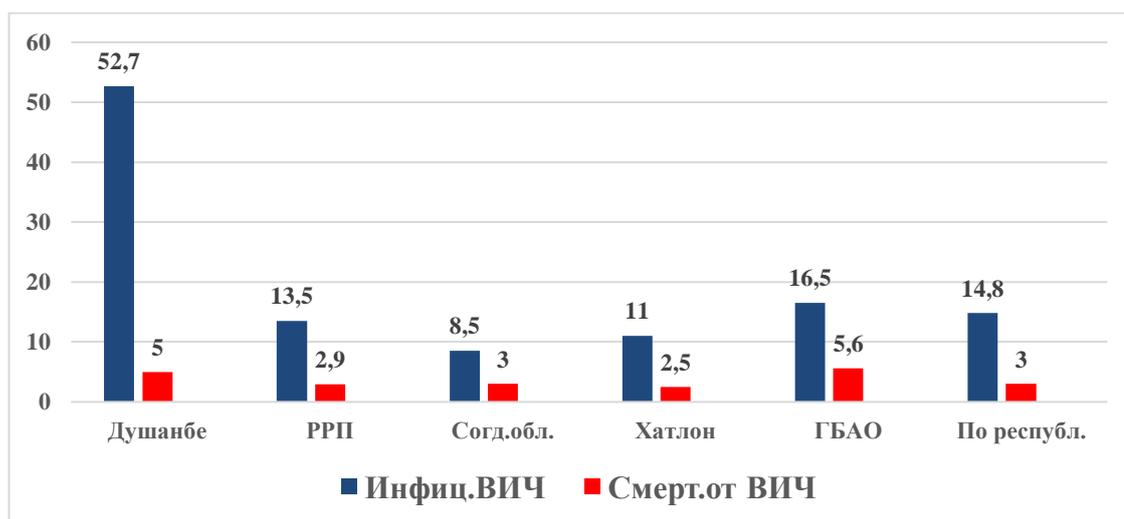
Области	Количество ЛЖ с ВИЧ инфекцией				СПИД				АРТ		Умершие	
	Всего		На 100000 населения		Всего		На 100000 населения		Всего	Из числа впервые выявленных	Всего	На 100000 населения
	2019 г.	2020 г.	2019 г.	2020 г.	2019 г.	2020 г.	2019 г.	2020 г.				
г.Душанбе	248	460	29,0	52,7	14	13	1,6	1,5	446	202	44	5,0
РРП	286	295	13,3	13,5	33	16	1,5	0,7	282	264	63	2,9
г.Рогун	3	8	6,8	17,9	-	-	-	-	5	5	1	2,2
Варзобский район	5	64	6,1	77,0	-	4	-	4,8	60	54	6	7,2
Раштский район	12	10	9,5	7,8	3	-	2,4	-	11	10	2	1,6
Гиссарский район	44	41	14,4	13,1	10	4	3,3	1,3	40	38	12	3,8
Лахшский район	1	1	1,5	1,5	-	-	-	-	1	1	-	-
Нурободский район	4	5	4,9	6,0	1	-	1,2	-	5	5	1	1,2
г.Вахдат	62	39	18,2	11,3	2	4	0,6	1,2	40	35	13	3,8
Район Рудаки	92	72	18,0	13,7	11	3	2,2	0,6	65	63	20	3,8

г.Сангвор	3	1	13,0	4,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Гаджикабадский район	5	2	11,0	4,3	-	-	-	-	2	2	-	-
г.Турсунзаде	38	22	12,9	7,3	2	1	0,7	0,3	23	21	6	2,0
Файзабадский район	10	16	9,8	15,2	2	-	2,0	-	16	16	-	-
Шахринавский район	7	14	5,7	11,3	2	-	1,6	-	14	14	2	1,6
Сагдийская область	372	233	13,9	8,5	29	22	1,1	0,8	229	210	81	3,0
Хатлонская область	377	371	11,4	11,0	26	34	0,8	1,0	389	346	86	2,5
ГБАО	37	38	16,2	16,5	6	1	2,6	0,4	39	35	13	5,6
По республике	1320	1397	14,3	14,8	108	86	1,2	0,9	1405	1057	287	3,0

Рост распространения ВИЧ-инфекции и наркомании в стране приводит к росту смертности от осложнений. Примером могут служить злокачественные опухоли, саркома Капоши, лимфомы. В развитии большинства вышеперечисленных осложнений основную роль отводят вирусным гепатитам В и С, туберкулёзу, инфекциям, передаваемым половым путём и др.

На рис.5 продемонстрирована инфицированность и смертность по регионам Таджикистана от ВИЧ за 2020 год на 100000 населения. Как инфицированность (52,7%), так и смертность (5%) оказались самыми высокими в г.Душанбе. Затем идёт регион ГБАО – 16,5% и 5,6% соответственно. В РРП, Согдийской и Хатлонской областях данные показатели приблизительно одинаковые.

Рис. 5. Инфицированность и смертность по регионам Таджикистана от ВИЧ за 2020 год на 100000 населения



3.2. Распространенность вирусного гепатита С в Таджикистане

Гепатит С (НСV) продолжает оставаться серьёзной проблемой для здравоохранения страны. Открытие вируса гепатита С в 1989 г. как инфекционного агента с парантеральным механизмом передачи, привело к

пониманию глобального значения этой вирусной инфекции для всех регионов земного шара. Как и ВИЧ-инфекцию его относят к гемоконтактным инфекциям. Республика Таджикистан относится к числу стран с умеренным распространением HCV-инфекции, охватывающей от 3% до 5% населения страны. С созданием иммуноферментных тест-систем стала возможна серологическая верификация острых и хронических гепатитов, а также выяснение распространения этой инфекции среди различных групп населения.

Согласно официальной статистики, заболеваемость гепатитом С в 2010 г. составляла 12,3 случаев на 100 тыс. населения, а в 2020 году – 8,8. Вариабельность оценок, возможно частично обусловлена дефицитом данных из многих регионов страны и отбором групп для тестирования, которые не являются репрезентативными по отношению к населению в целом. На самом деле уровень заболеваемости следует считать в 4-6 раз выше, поскольку стертые, безжелтушные, субклинические формы протекают под маской других заболеваний и остаются нераспознанными.

В Республике Таджикистан по данным РСЭС распространённость вирусным гепатитом С составляет от 3% до 5,6%. В структуре передачи острого вирусного гепатита С у 35% пациентов заражение наступало в результате переливаний крови и её компонентов, 28% больных заразились при получении различных медицинских манипуляций в частности при посещении стоматолога, 21% заражались при использовании внутривенных наркотиков. У 15% время и путь заражения не были установлены.

По данным ВОЗ Таджикистан относится к числу стран с умеренным распространением HCV-инфекции. За последние 6 лет наблюдения отмечена устойчивая тенденция повышения количества серопозитивных лиц. Наиболее высокие показатели выявления анти-HCV зарегистрированы в 2012 и 2015

годах – 3,4%. Это свидетельствует об активности эпидемического процесса среди относительно благополучной группы населения. По половому признаку мужчины в возрасте 30-45 лет подвержены инфицированию в 2-3 раза чаще, чем женщины.

В ходе исследования были отобраны 47 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, находившихся на стационарном лечении в ГУ «Городской клинической инфекционной больнице» г.Душанбе. Представленный материал основывается на анализе клинико-эпидемиологических, лабораторных и морфологических данных больных хроническим гепатитом С.

Клинико-эпидемиологическое наблюдение за больными охватывает период 2010-2015г. Около половины больных были включены в исследование в течении последних пяти лет.

Диагноз ХГС ставили на основании эпиданамнеза (гемотранфузии, употребление внутривенных наркотиков, медицинские манипуляции, беспорядочные половые связи); наличия в крови маркеров HCV (анти-HCV, анти-HCV Ig M, РНК HCV), повышения активности трансаминаз в течении 6 мес. и более. Слабовыраженная активность процесса была установлена на основании повышения активности трансаминаз в 2-3 раза выше нормы.

Проведенные исследования показали следующее: из общего количества обследованных 26 (55,3%) были жителями города и 21 (44,7%) составили жители села. Среди обследованных мужчин было 22(46,8%), женщин 25(53,2%). При анализе возраста больных выявлено преобладание лиц в возрасте 31-40 и 51-60 лет - 29,7% и 23,1%, соответственно. Средний возраст больных составил $44,3 \pm 2,7$ лет.

По данным эпидемиологического анамнеза предположительная давность хронического гепатита составила в среднем $4,3 \pm 1,4$ года (от 6 месяцев до 7

лет). У 1/3 пациентов срок инфицирования установить не удалось. В результате анализа полученных данных нами установлены возможные пути передачи HCV на долю внутривенного применения наркотиков, случайных половых связей и на различные медицинские вмешательства пришлось соответственно 5 (10,6%), 7 (14,8%) и 32 (68,2%) случаев.

Как видно, в 68,2% инфицирование пациентов произошло в результате проведения оперативных вмешательств, инвазивных диагностических и лечебных процедур. Если эту группу объединить с группой лиц, инфицированных в результате стоматологических манипуляций, процент лиц инфицированных за счёт проведения медицинских процедур может ещё увеличиться. У 3(6,4%) пациентов путь передачи вируса гепатита С установить не удалось.

Социальный состав больных ХГС был следующим: безработные – 16 (34%), домохозяйки – 19 (40,4%), пенсионеры – 4 (8,5%), служащие – 3 (6,4%), преподаватели – 3 (6,4%), медицинские работники – 1 (2,1%), студенты – 1 (2,1%).

На рис.6 приведен социальный статус больных хроническим гепатитом С в абс. чис. и в %.

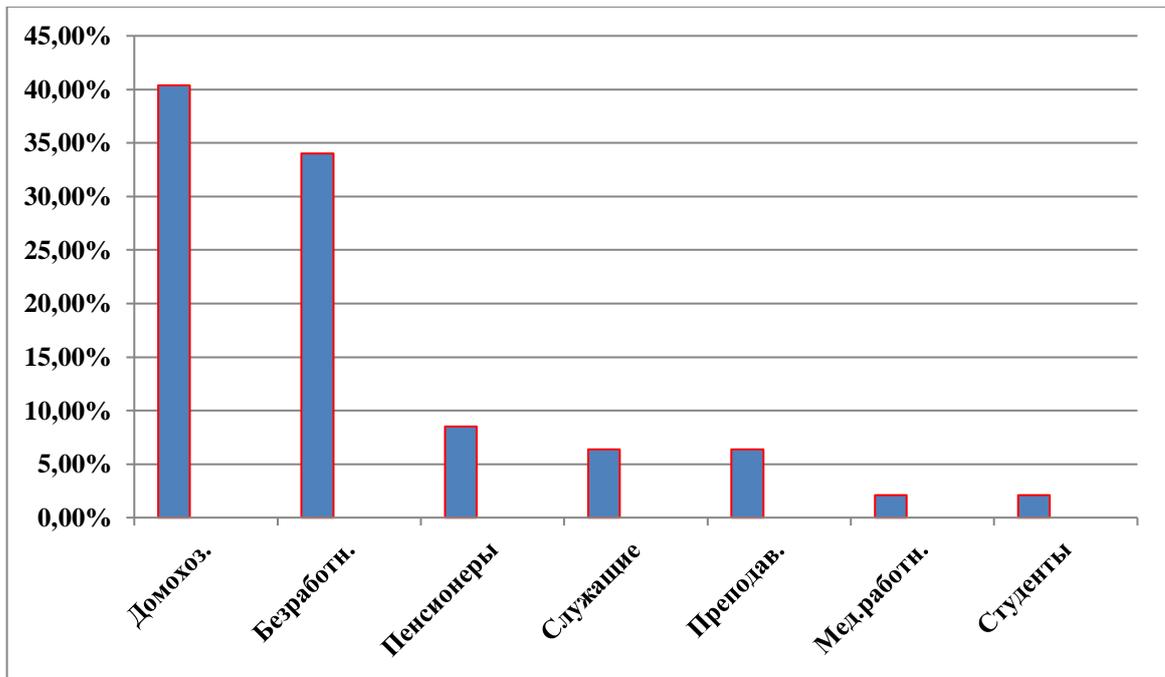


Рис.6. Социальный статус больных хроническим гепатитом С (n=47 больных, абс.числ., %)

Необходимо отметить, что латентное течение ВГС ведёт к тому, что заболевание протекает без явных клинических проявлений и больные часто не подозревают о том, что инфицированы, продолжают вести привычный образ жизни, тем самым представляя эпидемиологическую опасность.

Хронический гепатит С накладывает на общество существенное эпидемиологическое и экономическое бремя, обусловленных длительной нетрудоспособностью и преждевременной смертностью в данной когорте больных. Такая характерная способность вируса гепатита С, как постоянная мутация антигенной структуры, позволяет ему ускользать из-под иммунного надзора, что затрудняет создание вакцины.

В большинстве случаев вирусный гепатит С протекает в инapparантной форме без клинических проявлений и не диагностируется. Длительная персистенция вируса и отсутствие адекватного лечения служат главной причиной развития и его тяжелейших осложнений – хронического гепатита С, цирроза и первичного рака печени. Эти исходы у молодых людей

повлекут за собой необходимость значительных финансовых затрат на диагностику и лечение, а также увеличат летальность в этой возрастной группе.

В таблице 5 нами представлены данные о частоте выявления различных генотипов и субтипов HCV-инфекции. Как известно, установление генотипа ХГС позволяет определить оптимальные схемы проведения противовирусной терапии. Генотипический метод обследования 26 пациентов вирусным гепатитом С методом ПЦР выявлены такие изменения указывающие на то, что генотип 1в чаще встречается как у женщин, так и среди мужчин и составляет 30,7% и 34,6% соответственно. Реже, в небольшом проценте случаев (7,7%) нами обнаружен генотип 1а и у мужчин, и у женщин. Полученные результаты по генотипированию обследованных нами больных в возрастном аспекте показал, что генотип 1в зарегистрирован у больных в возрастных группах от 35 до 67 лет (65%) больных. Нужно отметить, что генотип 3а и 3а/в у мужчин встречался редко соответственно 3,8% и 3,8%.

Таблица 5

**Частота выявления генотипов и субтипов
у пациентов хроническим гепатитом С**

Генотипы и субтипы HCV	1a	1b	3a	3a/b
Мужчины n=13	2(7,7%)	9(34,6%)	1(3,8%)	1(3,8%)
Женщины n=13	2(7,7%)	8(30,7%)	1(3,8%)	2(7,7%)
Всего n=26	4	17	2	3
%	15,4%	65,4%	7,7%	11,5%

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать заключение, что для гепатита С характерна трансмиссия вируса по двум направлениям - медицинские манипуляции и внутривенное потребление наркотиков. Доминируют субтипы 1в, 1а и 3а/в.

Идентификация генотипов HCV имеют практическое значение для выяснения основных путей передачи инфекции, а также имеют важное клиническое значение, поскольку они могут указывать на тяжесть течения и исходы болезни, что будет хорошим подспорьем при выборе назначения специфической противовирусной терапии данной категории больных. В данной группе больных также наибольший процент инфицированных составляли пациенты молодого возраста, преимущественно, мужского пола.

3.3. Распространённость коинфекции ВИЧ\гепатит С

в Республике Таджикистан

В Республике Таджикистан по данным центра по борьбе с ВИЧ/СПИД за последние 10 лет частота коинфекции ВИЧ/гепатит С составляет в среднем от 30% до 40%. Эти цифры приблизительны, поскольку общее представление о проценте серопозитивности часто основывалось на результатах обследования населения из одного или двух регионов страны, в то же время как число инфицированных даже на рядом расположенных территориях может существенно отличаться.

В ходе исследования нами были отобраны 70 пациентов коинфекцией ВИЧ/гепатит С. ВИЧ-инфекция у всех наблюдаемых больных было подтверждено экспресс-тестированием, после его положительного результата кровь исследовалась методами ИФА и иммуноблотингом (ИБ) в лаборатории РЦ СПИД.

Только после положительных результатов экспресс-теста, ИФА, ИБ был поставлен окончательный диагноз ВИЧ-инфекция. Гепатит С у этих больных подтверждался наличием в крови маркеров HCV (анти-HCV, анти-HCV Ig M, РНК HCV).

В этой группе обследованных больных мужчин было 58 (82,8%), женщин 12 (17,2%), из них в возрасте от 18 до 20 лет – 2 (2,8%), от 21 года до 30 лет – 15 (21,5%), 31-40 лет – 25 больных (35,7%), 41-50 лет – 15 (21,5%), 51-60 лет – 11 (15,7%), старше 61 года – 2 (2,8%). Удельный вес городских жителей в структуре заболевших был больше, чем сельских соответственно 97,1% и 2,9%.

По данным эпидемиологического анамнеза заражение гепатитом С у ВИЧ-инфицированных чаще происходило при употреблении внутривенных наркотиков в 62,8% случаев и у лиц эксзаклоченных - 28,7%, реже отмечено при половых связях - 5,7% и при различных медицинских вмешательствах заражение произошло у 2,8% больных.

Рассматривая состав больных по полу, необходимо отметить, что в целом среди всех случаев коинфекций преобладали мужчины, доля которых составила 82,2%. Нужно отметить, что соотношение заболевших мужчин и женщин ежегодно изменяется в сторону увеличения удельного веса женщин. По данным нашего исследования коинфекцией болели, преимущественно, безработные и эксзаклоченные - 74,2%. Полученные данные по социальному составу позволяет сделать вывод, что основным контингентом больных являются неработающие лица, из них подавляющее большинство составляют потребители наркотических препаратов.

Согласно проведенным нами исследованиям, у коинфицированных пациентов передачи HCV-инфекции половым путем при ассоциировании с ВИЧ-инфекцией значительно выше в сравнении с моноинфекцией. В

настоящее время заболевания печени - основная причина смерти больных ВИЧ-инфекцией, чаще среди потребителей инъекционных наркотиков. Таким образом, можно заключить, что гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов способствует риску прогрессии болезни, ускоряет снижение уровня CD4-лимфоцитов. При этом у данной категории больных риск возникновения оппортунистических заболеваний, осложнений и смертельных исходов больше, чем при моноинфекции. Нужно отметить, что в таких случаях у данной категории пациентов происходит более высокая частота передачи ВГС половым путем (от 1 до 3%).

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ГЕПАТИТ С И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

4.1. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ инфекции по материалам ГКИБ г.Душанбе

Нами проведен ретроспективный анализ 35 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов. Анализ проведен на основе показателей медико-социальных особенностей больных, факторов риска, пола, путей заражения, стадии ВИЧ-инфекции, а также количества CD4-лимфоцитов в крови.

Проведенные исследования показали следующее: из общего количества обследованных больных 22(62,8%) были жителями города и 13(37,2%) составили жители села. Из них мужчин было 20 (57,1%), женщин – 15 (42,9%). Средний возраст больных ВИЧ-инфекцией составил $41,6 \pm 2,8$ лет.

По социальному составу среди заболевших преобладали безработные – 10 (28,5%), а затем домохозяйки – 7 (20%), служащие – 9 (25,7%), студенты – 2 (5,8%), ПИН – 4 (11,4%), заключенные – 3 (8,6%) (см. рис 7).



Рис.7. Социальный статус ВИЧ-инфицированных пациентов (n=35)

По данным эпиданамнеза выявлено, что предполагаемыми путями передачи инфекции в данной группе (35 обследованных), лиц употребляющих инъекционные наркотики было 4(11,2%), половым путём заразились 19(54,3%), при переливании крови и оперативных вмешательствах заражены 3(8,6%), осуждённых оказалось 3(8,6%), при нанесении татуировки – 1(2,8%). У 2(5,7%) больных ВИЧ-инфекцией путь заражения остался неизвестным.

Хотя в последние годы удельный вес парентерального пути заражения (путём в/в применения наркотиков) уменьшился, но до настоящего времени остается определяющим. Однако возрастание полового пути передачи, может спровоцировать повторный подъем заболеваемости.

В момент исследования 1 (2,9%) пациент находился во 2-ой клинической стадии ВИЧ-инфекции, 9 (25,7%) в 3 клинической стадии и 25 (71,4%) больных в 4 клинической стадии болезни. При поступлении самыми частыми жалобами были: слабость у 35 больных (100%), тошнота у 6(17%), рвота у 5(14,3%), похудание у 21(60%), отсутствие аппетита у 29(82,8%), диарея у 10(28,6%).

Из общего количества обследованных больных (35) были выявлены оппортунистические инфекции, закономерно усугубляющие клиническое течение болезни, соответственно и состояние больных. Ведущее место среди оппортунистических инфекций преобладали: кандидоз у 32% больных, хронические вирусные гепатиты В и С у 25%, пневмоцистная пневмония у 4% и туберкулёз легких у 15% больных.

Как известно одним из показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции является количество CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка. При проведении нашего исследования получены следующие результаты, как видно из

таблицы 6 при сопоставлении показателей общего и процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки у больных ВИЧ инфекцией оказалось, что наиболее высокая нагрузка РНК ВИЧ (801555±175334) отмечалась у 9 (25,7%) обследуемых, у которых количество было CD4⁺ < 200 мкл⁻¹. Самая низкая нагрузка РНК ВИЧ (25284±5321) отмечалась у 21 (74,3%) обследуемых, у которых количество было CD4⁺ > 500 мкл⁻¹.

Таблица 6.

Показатели общего и процентного содержания CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки у больных ВИЧ инфекцией (n = 35)

Количество больных	Количество CD4⁺	% содержание CD4⁺	Вирусная нагрузка РНК ВИЧ/мл
21	> 500 мкл⁻¹	57,1	25284±5321
5	200-500 мкл⁻¹	14,3	253475±39329
9	< 200 мкл⁻¹	28,6	801555±175334

Одним из наиболее надежных критериев прогрессирования ВИЧ-инфекции до СПИДа является количество CD4- лимфоцитов. Известно, что ВГС-инфекция является неблагоприятным фактором для ВИЧ-инфицированных пациентов, ускоряя снижение уровня CD4⁺ клеток. Проведенные нами исследования по определению уровня CD4⁺-лимфоцитов у больных ВИЧ/ВГС составил 331,4 кл. л, а вирусная нагрузка была 335,8 кл.л, что показывает снижение иммунного ответа у данной категории больных. Это в свою очередь может способствовать более быстрому

прогрессии гепатита С и переходу циррозу печени и риску частоты летальных исходов.

Полученные результаты показали, что у 9 пациентов с ВИЧ-инфекцией имели выраженную степень иммуносупрессии, т.е. СД 4⁺ лимфоцитов было меньше 200 мк.л. Высокая вирусная нагрузка (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл плазме крови) – более 800000 копий./мл – была у 28,6%. Нужно отметить, что клинические проявления у данных ВИЧ-инфекцией пациентов соответствовали стадиям заболевания и коррелировали с выраженностью иммунологических нарушений, что подтверждено исследованиями других авторов (Рахманова А.Г и др., 2003; Покровский В.В., 2015).

Таким образом, наибольший уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией приходится на молодой трудоспособный возраст с преимущественным поражением лиц мужского пола, по структурному составу преобладают безработные. Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией является половой, что необходимо учитывать при обследовании данной категории больных.

4.2. Клинико-иммунологические особенности течения коинфекции ВИЧ/гепатит С в Республике Таджикистан.

Клиническая характеристика ВГС включает в себя признаки поражения печени на различных этапах естественного течения заболевания, а также поражение других органов и систем. Однако в клинике крайне редко представляется такая возможность. Как правило, при первичном осмотре пациента с ХГС часто не удается установить путь инфицирования, длительность заболевания и возраста, в которой произошла трансмиссия HCV, особенно при инфицировании больного ВИЧ-инфекцией. Наличие коинфекции ВИЧ/гепатит С, а также применение противовирусных препаратов изменяют естественное течение HCV-инфекции.

Нами в клинике инфекционных болезней было проведено обследование 70 больных ко-инфекцией ВИЧ/гепатит С. Из общего количества обследованных мужчин было 51 (72,8%), женщин – 19 (27,2%). Городских жителей было 45(64,3%), сельских – 25 (35,7%). Удельный вес городских жителей в структуре заболевших был больше, чем сельских соответственно 97,1% и 2,9%. Среди обследованных преобладали лица в возрасте 31-40 лет – 34 (48,6%), 41-50 лет – 22 (31,4%), меньше были лица от 18 до 30 лет – 9 (12,8%) и лица старше 61 года – 5 (7,1%). На момент исследования в клинике длительность течения ко-инфекций по данным анамнеза в среднем составил $6,5 \pm 1,5$ лет.

В клиническом отношении ко-инфекция в большем проценте случаев характеризовалась слабостью и общим недомоганием (92,8%), снижением аппетита (67,1%), тяжестью в области печени (45%), изжогой (25%), горечью во рту (19%), тошнотой и анорексией (32,8%), кровоточивостью из десен (13%), желтушностью склер (11,4%) (см.табл. 7).

Кроме того, наблюдались снижение массы тела (41,4%), гепатомегалия (82,8%) и уплотнение края печени; увеличение селезенки и вторичные печеночные знаки имели место в 38,5% и 8% случаев соответственно.

Таблица 7

**Клинические проявления и оппортунистические заболевания у
больных ко-инфекцией ВИЧ/гепатит С (n = 70)**

Симптомы и синдромы	Абс. число	%
Лихорадка	11	15,7
Диарея	25	35,8
Плохой аппетит	47	67,1
Снижение массы тела	29	41,4
Миалгии и артралгии	7	10
Периферическая нейропатия	13	18,5
Хронический бронхит	17	24,2
Слабость, общее недомогание	65	92,8
Тошнота, анорексия	23	32,8
Желтушность склер	8	11,4
Гепатомегалия	58	82,
Спленомегалия	27	38,5
Печёночные ладони и сосудистые звёздочки	6	8,5
Зуд кожи	6	8,5
Кровоточивость слизистых оболочек	2	2,8
Туберкулёз легких	3	4,2
ЦМВ	5	7,1
Герпетическая инфекция	16	22,8
Кандидоз	23	32,8
Пневмоцистная пневмония	3	4,2
Токсоплазмоз головного мозга	1	1,4
Саркома Капоши	3	4,2

В большинстве случаев у больных ко-инфекцией клинические проявления носили неспецифический характер в виде общей слабости, снижении трудоспособности, чувстве дискомфорта в верхней половине живота, анорексии и др. Увеличение селезенки регистрировали, преимущественно, у пациентов с явлениями цирроза. Желтуху и симптомы внутрипеченочного холестаза, как правило, регистрировали на стадиях цирроза.

Нарушение пигментного обмена было выявлено у 25 (35,7%) больных. В результате нашего исследования установлены следующие биохимические изменения крови у больных ко-инфекцией: достоверное повышение аланиноаминотрансферазы (АлАТ) $1,5 \pm 0,05$ мкмоль/л и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) $1,2 \pm 0,02$ мкмоль/л, а гипербилирубинемия наблюдалось у 17 больных (24,3%) и в среднем не превышало $34,7 \pm 2,4$ мкмоль/л. Повышение уровня билирубина и АлАТ у данных больных отражает активность гепатита. Нужно отметить, что показатели тимоловой и йодной проб, общего белка и альбумина находились в пределах нормы.

Исходя из данных, представленных в таблице внепеченочные проявления встречались значительно чаще, чем жалобы специфического характера. Увеличение размеров печени выявлены у 18 больных (25,7%) с длительно протекающей болезнью и далеко зашедших формах заболевания. Желтушность кожных покровов была выявлена у 12 больных (17,1%).

В таблице 8 нами представлены данные о частоте выявления различных генотипов и субтипов HCV-инфекции. Как известно, установление генотипа ХГС позволяет определить оптимальные схемы проведения противовирусной терапии. При обследовании 26 пациентов вирусным гепатитом С методом ПЦР выявлено, что у больных генотип 1в превалирует как среди женщин, так и среди мужчин и составляет 30,7% и

34,6% соответственно. Кроме того, в небольшом проценте случаев (7,7%) у мужчин и женщин встречался генотип 1a. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С оказалось неодинаковым в разных возрастных группах. Так 1b генотип зарегистрирован у больных в возрастных группах от 35 до 67 лет (65%) больных.

Таблица 8. - Частота выявления генотипов и субтипов у больных хроническим гепатитом С

Генотипы и субтипы HCV	1a	1b	3a	3a/b
Мужчины n=13	2(7,7%)	9(34,6%)	1(3,8%)	1(3,8%)
Женщины n=13	2(7,7%)	8(30,7%)	1(3,8%)	2(7,7%)
Всего n=26	4	17	2	3
%	15,4%	65,4%	7,7%	11,5%

В таблице 9 нами представлены данные о частоте выявления различных генотипов и субтипов HCV у пациентов коинфекцией ВИЧ/гепатит С в сравнении с моноинфекцией гепатитом С. Так как одним из значимых прогностических факторов, влияющих на клиренс вируса, является определение генотипа вируса С.

Из представленных данных при обследовании 23 больных коинфекцией следует, что у больных генотип 3a/b превалирует как среди женщин, так и среди мужчин и составляет 39,1% случаев. Среди женщин превалирует генотип 3a/b – 13,1% и 3a – 8,6%, среди мужчин также генотип 3a/b – 26% и 1b -21,7%. Генотипическое разнообразие оказалось неодинаковым в разных возрастным группах. Так генотип 3a/b зарегистрирован у больных в

возрастных группах от 35 до 52 лет (73%) больных. Нужно отметить, что генотип 1a у женщин не встречался.

Таблица 9

Частота генотипов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС и моноинфекцией ВГС, (абс. чис. (%))

Генотипы ВГС	Кoineкция ВИЧ/ВГС n=23	Моноинфекция ВГС n=26	P
1 a	3 (13,1%)±0,1	4 (15,4%)±0,1	<0,05
1 b	6 (26,1%)±0,2	17(65,3)±0,2	<0,05
3 a/b	9 (39,1%)±0,2	3(11,5%)±0,1	<0,05
3 a	5 (21,7%)±0,1	2(7,6%)±0,1	<0,05

Данный факт необходимо учитывать при прогнозе заболевания и выборе специфической противовирусной терапии данной категории больных, так как коинфекция ВИЧ и гепатит С ускоряет прогрессирование болезни связанного с вирусом гепатита С и способствует развитию фиброза печени.

В таблице 10 приведены данные частоты выявления генотипов и субтипов HCV в зависимости от пола у пациентов с коинфекцией ВИЧ/гепатит С. Из полученных данных видно, что генотип 1a у женщин не выявлен, остальные генотипы встречаются как у мужчин, так и у женщин, но у мужчин выявляются чаще в 2-4 раза (см. табл.9).

Таблица 10

**Частота выявления генотипов и субтипов HCV в зависимости от пола
у пациентов с коинфекцией ВИЧ/гепатит С (абс.чис. %)**

Генотипы и субтипы HCV	Мужчины	Женщины	Итого	%	
				мужчины	женщины
1a	3	-	3	13,1	-
1в	5	1	6	21,7	4,4
3a	3	2	5	13,1	8,6
3a/в	6	3	9	26	13,1
Всего	17	6	23	73,9	26,1

Полученные нами результаты по идентификации генотипа HCV у пациентов коинфекцией ВИЧ/гепатит С имеют практическое значение для выяснения основных путей передачи инфекции, а также имеют важное клиническое значение, поскольку они могут указывать на тяжесть течения болезни.

Биохимический анализ крови выявил следующее: так уровень общего билирубина при гепатите С при первичном исследовании был в 1,5 раза выше нормальных показателей ($34,7 \pm 2,4$ мкмоль/л и $17,5 \pm 1,2$ мкмоль/л, $p < 0,01$), а при коинфекции этот показатель был выше в 1-2 раза, чем при моноинфекции ($42,5 \pm 2,4$ мкмоль/л и $34,7 \pm 2,4$ мкмоль/л, ($p < 0,05$). Повышение показателей аминотрансфераз (АЛАТ, АсАТ) наблюдались у всех больных как при моноинфекции HCV, так и при коинфекции ВИЧ/гепатит С. Степень повышения активности аминотрансфераз была выше группе коинфекции (см. табл. 11).

Таблица 11

Биохимические показатели больных ко-инфекцией ВИЧ/гепатит С

Показатели	Контрольная группа	Гепатит С	Ко-инфекция ВИЧ/гепатит С	Р
АЛАТ мкмоль/л	0,53 ± 0,09	0,89±0,05*	3,1±0,05*	P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
АсАТ мкмоль/л	0,31 ± 0,07	1,2±0,02	1,8±0,02	P ₁ <0,001 P ₂ <0,05
Общий билирубин мкмоль/л	17,5 ± 1,2	34,7±2,4*	74,8±2,4*	P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
ЩФ мкмоль/л	169,9 ± 5,1	175,3±6,3	188,3±6,3	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
Холестерин мкмоль/л	4,8 ± 0,3	5,1±0,4	5,9±0,4	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
Общий белок г/л	69,8 1,7	60,2±1,3	56,3±1,3	P>0,05 P ₂ >0,05

Примечание: P₁ – достоверность значений по сравнению с контрольной группой; P₂ – в сравнении с моноинфекцией ХГС.

Другие показатели как общий белок, альбумины, маркеры внутрипеченочного холестаза (щелочная фосфатаза, ГГТП) находились в пределах нормы.

Нами была изучена динамика изменений некоторых клеточных факторов иммунной защиты (СД 4⁺ и СД 8⁺ - лимфоцитов) до и после проведения противовирусной терапии ХГС. Проведенные исследования

показали, что у больных моноинфекцией HCV и коинфекцией до начала лечения имело место снижение уровня CD4⁺ и CD8⁺ клеток более глубокие нарушения в Т-клеточном звене иммунитета. Нужно отметить, что их появление свидетельствуют о нарушении процессов дифференцировки Т лимфоцитов. В то же время известно, что эти клетки способны выделять большое количество лимфокинов (см. табл. 12).

Таблица 12

Таблица 3. - Динамика иммунологических показателей (CD4⁺- и CD8⁺- лимфоциты) у больных с ВИЧ и ВИЧ/HCV на фоне противовирусной терапии

Параметр	ХГС (n=47)	ВИЧ (n=35)	ВИЧ/ХГС (n=70)	Различия
CD4 ⁺ - лимфоциты, кл./мкл, абс., до лечения	420,6±27	280,2±14,4	209±20,9	P ₁₋₂ >0,05
	412÷630	50÷350	70÷415	p ₂₋₃ <0,05
CD4 ⁺ - лимфоциты, кл./мкл, абс., через 6 мес.	450,7±21,8	356,2±22,68	402,4±21,1 302,2±17,4	P ₁₋₂ <0,05
	485÷751	90÷675	292÷584	p ₂₋₃ <0,05
Оценка динамики уровня CD4	P<0,001	P<0,001	P<0,001	
CD8 ⁺ - лимфоциты, кл./мкл, абс., до лечения	257,1±11,3	1261,6±57,33	1239,6±131,78 1008,6±78,5	p ₁₋₂ <0,05
	173÷365	436÷2100	430÷2000	p ₂₋₃ <0,05
CD8 ⁺ - лимфоциты, кл./мкл, абс., через 6 мес.	260,7±12	950,4±51,36	632,9±39,4	p ₁₋₂ <0,05
	195÷392	102÷1267	600÷1438	p ₂₋₃ <0,05
Оценка	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

динамики уровня CD8				
------------------------	--	--	--	--

Примечание: n- число больных. Количественные признаки представлены средней±стандартное отклонение ($M \pm m$), min÷max. P – значимость различий между показателями: P_{1-2} – значимость различий между ХГС и ВИЧ, p_{2-3} – значимость различий между ХГС и ВИЧ/ХГС

Как видно из табл.12 абсолютные значения уровня $CD4^+$ - лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией были выше, чем в группе с коинфекцией ВИЧ/НСV. Достоверно более низкие показатели $CD4^+$ - лимфоцитов в группе больных с коинфекцией по сравнению с ВИЧ моноинфекцией свидетельствуют о более выраженных темпах развития иммуносупрессии при коинфекции и негативном влиянии НCV на течение ВИЧ-инфекции. Показатель $CD8^+$ – лимфоцитов у больных с коинфекцией ВИЧ/гепатит С по сравнению с моноинфекцией ВИЧ был также достоверно ниже.

Таким образом, проведенные исследования позволяют выявить категорию людей, наиболее подверженных риску инфицирования ВИЧ и гепатитом С, что необходимо учитывать при скрининговом обследовании населения. Ранняя диагностика коинфекции ВИЧ/гепатит С будет способствовать снижению количества осложнений и уровня смертности у данной категории пациентов.

4.3. Анализ корреляции степени фиброза печеночной ткани и выраженности иммуносупрессии при ко-инфекции ВИЧ/НСV

Нами проведен анализ корреляции степени фиброза печеночной ткани и выраженности иммуносупрессии при коинфекции ВИЧ/НСV. Диагноз ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С был верифицирован стандартными лабораторными методами (ИФА, иммунный блотинг, ПЦР) с учетом клинико-эпидемиологических данных.

Степень фиброза печени оценивали по результатам эластометрии печени на аппарате Fibro Scan по шкале МЕТАВИР. Результаты исследования 21 больного коинфекцией ВИЧ\гепатит С показали следующее:

F0- фиброз печени отсутствует - 7(33,3%)

F1 – портальный фиброз с небольшим количеством септ - 4(19,4%)

F2- портальный фиброз печени с небольшим количеством септ - 3(14,3%)

F3- портальный фиброз печени с множественными септами - 3(14,3%)

F4- цирротическая стадия - 4(19,4%)

Анализ количества CD4⁺ клеток обследованных больных: до 200 клеток выявлено у 12 больных (57,1%), из них у 6 (28,6%) – CD4⁺ менее 100 клеток, от 200 до 500 клеток - у 5 (23,8%), свыше 500 клеток – у 4 (19,0%) пациентов.

Таким образом, анализ полученных данных о зависимости степени фиброза печени от генотипа ХГС показал, что инфекция субтипов 1a и 1b характеризуется более частым развитием фиброза печени по сравнению субтипом 3a.

Полученные результаты сравнительного анализа степени фиброза печеночной ткани и, соответственно, количества CD-4⁺ клеток в крови обследуемых больных представлены на рис. 8.

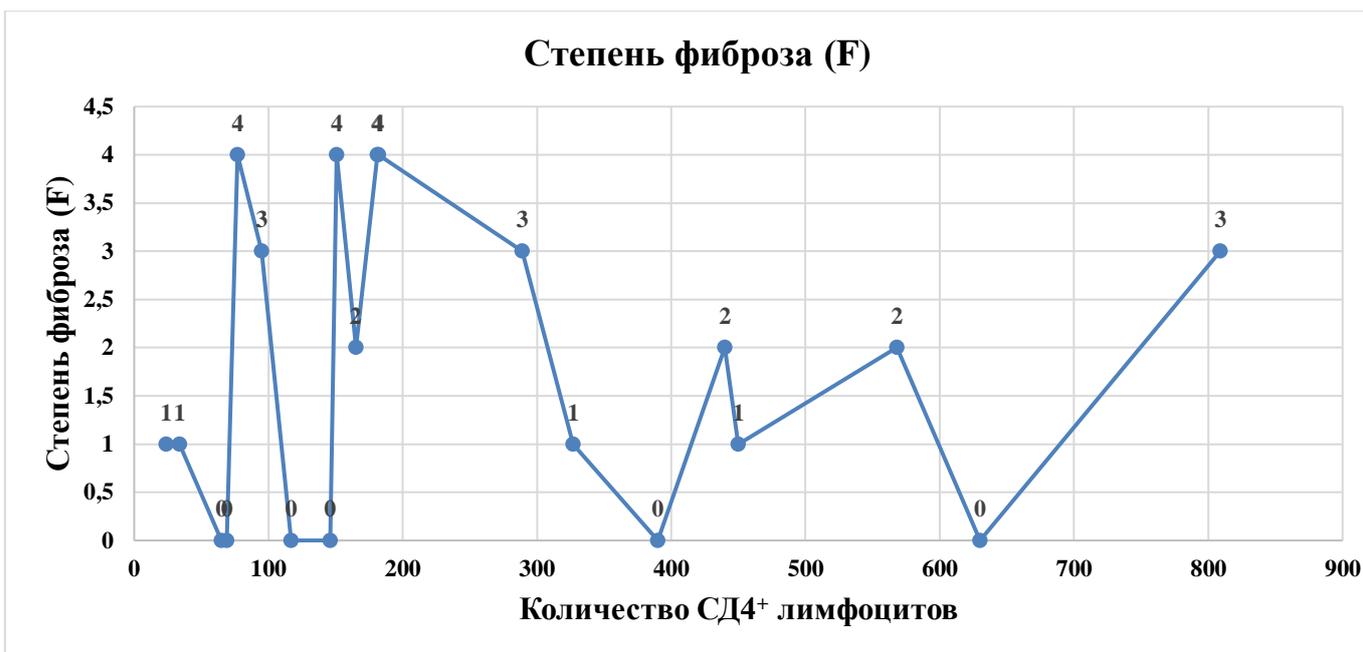


Рис.8. Содержание CD 4⁺-лимфоцитов при различных стадиях фиброза печени при ко-инфекции ВИЧ/НСV.

Как видно из рис.10, установлено влияние количества CD 4⁺ клеток на скорость развития фиброза печени, т.е. чем ниже параметры иммунитета, тем выраженнее фиброз печени. Более наглядно это представлено в таблице 13.

Таблица 13.

Коэффициент корреляции (R) и уровни их значимости (p) между выраженностью фиброза (F) и показателями содержания CD 4⁺ клеток при коинфекции ВИЧ/ХГС

Стадии фиброза Кол-во CD4 клеток	CD4 ⁺ <200 n=12		CD4 ⁺ <350-500 n=5		CD4 ⁺ > 500 n=4	
	R	p	R	p	R	p

F₁	0,14		0,65	<0,01	0,92	<0,001
F₂	0,65	<0,2	0,48	<0,4	0,8	<0,6
F₃	0,96	<0,001	0,85	<0,001	0,14	<0,7
F₄	0,97	<0,001	0,48	<0,001	0,16	<0,6

Примечание: Выделенные цифры означают максимальную степень R и P между изучаемыми показателями.

Полученные данные свидетельствуют о прямой корреляционной связи между степенью выраженности иммуносупрессии и характером морфологических изменений в печени.

Таким образом, полученные результаты свидетельствует имеющейся зависимости между уровнем иммуносупрессии и процессом формирования фиброза печеночной ткани. Наши результаты согласуются с данными других авторов о том, что у людей с ВИЧ гепатит С протекает тяжелее и вызывает серьёзные повреждения печени или даже полный её отказ. Вероятность развития тяжёлого поражения печени особенно высока, если число лимфоцитов CD4⁺<200/мкл. Нами достоверно установлено взаимопотенцирующее влияние вируса гепатита С и ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция в значительной степени ускоряет прогрессирование ХГС с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

4.4. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С (моноинфекция)

До недавнего времени, стандарт лечения для пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита С состоял из сочетания пегилированного интерферона - альфа и рибаверина, принимаемого в течении 24-48 недель, в зависимости от генотипа вируса гепатита С. При приеме данных препаратов у пациентов наблюдалось более высокая частота побочных гепатотоксических и гематотоксических эффектов, включая

прогрессирование иммуносупрессии, высокая стоимость данных препаратов, низкая противовирусная эффективность и др.

Однако, в течение последнего десятилетия произошло много изменений в лечении вирусного гепатита С, с применением новых и более эффективных веществ, таких как софосбувир в сочетании ледипасвиром или даклатасвиром. Это первое комбинированное пероральное лечение фиксированной дозой один раз в день, не требует совместного приема интерферона и рибавирина.

Нами проведены исследования по оценке эффективности и безопасности терапии хронического вирусного гепатита С путем применения препаратов прямого противовирусного действия софосбувира 400 мг и даклатосвира 60 мг у 47 пациентов с компенсированным гепатитом С без цирроза. Пациентам данной группы противовирусный препарат софосбувир был назначен в дозе 400 мг в сутки утром ежедневно и даклатосвир в дозе 60 мг 1 раз в день после еды независимо от выявленного генотипа вируса.

Длительность приёма данных препаратов составила 12 недель. Насколько эти препараты были эффективны в лечении гепатита С мы оценивали по следующим критериям:

1. Со стороны биохимических показателей крови было частичное, которое выразилось в снижение уровня АлАТ более чем на 50% от исходного, а также полное – нормализация АлАТ.

2. Результаты вирусологического ответа были таковыми: частичный, выражающийся в снижении уровня РНК HCV в плазме крови; полный – отсутствие РНК HCV.

3. Клинический ответ: отсутствие жалоб, интоксикации, уменьшение размеров печени и селезёнки, отсутствие геморрагического синдрома.

В данной группе обследованных (47 больных) лиц мужского пола было 22(57,2%), а женщин 25(42,8%). При распределении пациентов по возрасту мы разделили их следующим образом: лиц от 31 до 40 лет было 29,7%, а от 51 до 60 лет - 21,1%, средний возраст больных составил $44,3 \pm 2,7$ лет. Исследование 26 больных вирусным гепатитом С методом ПЦР показал, что генотип 1в превалирует как среди женщин, так и среди мужчин, что составляет 73% случаев. Генотип 3а превалирует у женщин и составил 3,9%, а также генотип 3а/в выявлен в 7,7% случаев. А у мужчин превалировали генотип 1а и 1в.

Генотипическое разнообразие гепатита С оказалось неодинаковым в разных возрастным группам. Так 1в генотип зарегистрирован у больных в возрастных группах от 35 до 67 лет (65%) больных. Нужно отметить, что генотип 3а и 3а/в у мужчин не встречался.

Как известно, количественное определения уровня РНК-НСV в течении 12 недель терапии является основополагающими тестом в определении длительности лечения, оценке вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа и эффективности противовирусной терапии. Проведенная нами оценка вероятности достижения быстрого вирусологического ответа на основании мониторинга кинетики виремии в течении первых 4 недель показала существенное снижение уровня вирусной нагрузки более чем в 10 раз в первые 3 недели лечения.

Полный неопределяемый уровень виремии на 12-й неделе, с момента начала терапии был диагностирован у 46 (97,9%) больных. Анализ индукции УВО в зависимости от генотипов вируса и пола по нашим исследованиям не продемонстрировал никакой зависимости.

Рис. 9. Динамика виремии и частота развития УВО у пациентов ХГС в зависимости от стартовой вирусной нагрузки

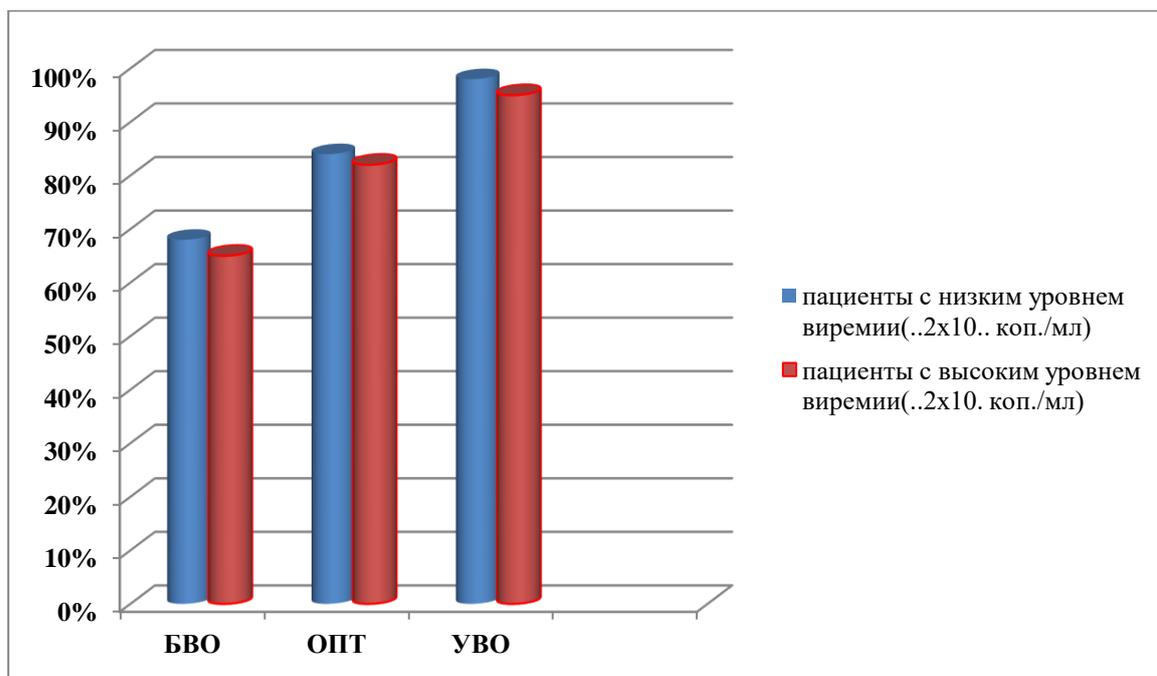


Таблица 14

Оценка эффективности лечения ХГС различными схемами ПВТ (через 4 недели терапии)

Показатели %	Пегинтрон и рибавирин (n=21)	Софосбувир и даклатосвир (n=14)	P
Слабость	65,6 ± 2,4	36,4 ± 1,8	<0,01
Аппетит	71,6 8,9	30,2 1,6	<0,001
Тяжесть в правом подреберье	90,8 11,4	38,7 6,6	<0,001
Гепатомегалия	78,6 4,5	28,9 3,4	<0,001
Спленомегалия	68,9 7,3	29,3 2,4	<0,001
Лимфаденопатия	44,8 6,4	12,3 1,8	<0,05

Энцефалопатия	40,4 7,6	10,3 1,2	<0,001
ИГА(индекс гистологической активности)	Умеренная	Слабая	
Степень фиброза	F 3	F 1 – 2	
АлАТ	1,5 0,2	1,0 0,9	<0,05
Билирубин	34,2 1,8	21,4 1,6	<0,05
Общий белок	58,6 1,4	66,1 1,4	<0,05
Тромбоциты	275,6 1,4	355,6 18,9	<0,05
Вирусная нагрузка	2Log 46,4 +3,4	92,6+ 5,6	0,001

Таким образом, эффективность терапии больных хроническим гепатитом С софосбувиром 400 мг и даклатасвиром 60 мг установила у 97,9% больных ВГС, у которых был достигнут УВО. Применение такой схемы лечения замедляет естественное течение инфекционного процесса и улучшает прогноз болезни, что необходимо учитывать при лечении больных хроническим гепатитом С.

4.5. Эффективность противовирусной терапии коинфекции ВИЧ/гепатит С

Противовирусная терапия хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов проводилась препаратами интерфероном а-2b комбинации рибавирином, софосбувир в комбинации с даклатасвиром в зависимости от генотипов вирусного гепатита С, качественного и количественного уровня РНК-НСV.

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 – уровнем снижения вирусии РНК ВИЧ на фоне лечения в крови. Вирусную нагрузку методом ПЦР определяли не ранее, чем через 3- 6 месяцев после начала применения ВААРТ и противовирусной терапии гепатита С.

С этой целью нами проведён анализ эффективности специфической противовирусной терапии хронического ВГС по мировой общеустановленной схеме у 35 ВИЧ-инфицированных больных с оценкой достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Из общего количества больных мужчин было 29, женщин – 6. Городских было 24 (68,6%), сельских – 11 (31,4%). Возраст колебался от 21 до 31 года и в среднем составил $25,5 \pm 1,5$ года.

Все больные (n=35) по поводу ВИЧ-инфекции находились на антиретровирусной терапии по поводу ВИЧ-инфекции на схеме тенофовир/эмтрицитабин/эфавиренз (Вирадей).

Для изучения эффективности противовирусной терапии гепатита С больные получали комбинированную терапию интерфероном а-2b и рибавирином (1 группа), а также эффективности препаратов нового поколения софосбувира с даклтасвиром (2 группа). В сравниваемых группах одинаковое распределение по возрасту, полу, по количеству пациентов.

В первую группу вошли 21 больной, которые получали интерферон альфа-2b и нуклеозидный аналог - рибавирин. Во вторую группу включены 14 больных, которые получали противовирусный препарат прямого действия софосбувир 400 мг и даклтасвир 60 мг. Диагноз во всех случаях основывался на жестких диагностических критериях, описанных в соответствующих главах.

Пегинтрон назначался подкожно в дозе 120 мкг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, рибавирин – по 1000 мг в сутки, ежедневно по 2 таблетки утром и

3 таблетки вечером после еды. Общая длительность лечения составила 48 недель.

Как известно, достижение неопределяемого уровня вирусии является наиболее значимым положительным предикт-фактором индукции устойчивого вирусологического ответа (УВО) вне зависимости от генотипа HCV, стартовой вирусной нагрузки и схемы терапии. В исследование были включены только те больные, у которых этиологический диагноз (ВИЧ и ВГС) был установлен со 100% гарантией, включая ПЦР.

Так, при лечении 21 больного коинфекцией комбинированной терапией интерфероном а-2b и рибавирином УВО был индуцирован у 19 из 21 пациентов, что составило 90,4% на 48-ой неделе лечения.

Анализ ответа на предложенную противовирусную терапию в зависимости от генотипа позволило продемонстрировать продолжающуюся вирусмию у двоих больных с генотипом 1в и у одного субтипом 3а/в. На 24-й неделе лечения у всех больных произошёл полный вирусологический ответ.

Приводим клинические примеры.

Пример 1. Пациентка А., 32 года, коинфекция ВИЧ/ВГС с 2004 года, путь инфицирования – половой. Диагноз: ВИЧ-инфекция. I клиническая категория. Асимптомная инфекция. (А2, CD4⁺ - 245). Персистирующая лимфаденопатия. Хронический вирусный гепатит С (1а генотип), умеренной активности. Биохимические показатели крови: билирубин – 12,3 мкмоль/л, АсАТ–64ед/л, АлАТ–81ед/л. Пациентка получила стартовую терапию ХГС препаратом ИФН-а в монорежиме в течение 6 месяцев. Достигнут УВО. В настоящее время пациентка получает АРТ (Комбивир + Эфавир) в течение 12 месяцев. Достигнут ВО (вирусная нагрузка ВИЧ менее 500 кп/мл), переносимость АРТ удовлетворительная.

Пример 2. Пациентка В., 33 года. Коинфекция ВИЧ/ХГС, 3а генотип HCV, половой путь инфицирования. Диагноз: ВИЧ-инфекция. II клиническая категория. Хронический гепатит С, умеренной активности, 3а генотип (СД4⁺ 196 кл/мкл).

Эластометрия печени: гепатит умеренной активности, фиброз портальных трактов. Назначался СТ ИФН и рибоверин в стандартной дозировке в течение 24 недель. Переносимость – гриппоподобный синдром, незначительная слабость. Достигнут УВО на ИФТ, который сохраняется в течение 4 лет наблюдения. Общее состояние пациентки удовлетворительное, после отмены ИФТ она прибавила в весе, отсутствуют проявления оппортунистических инфекций, из перенесенных заболеваний за период наблюдения отмечает 1-2 раза в год простудные заболевания, которые протекают не тяжело. Пациентка отказывалась от неоднократно предлагаемой ей АРТ в течение 4 лет наблюдения. В настоящее время она получает АРТ в течение 6 месяцев, достигнут ВО, переносимость удовлетворительная.

Пациентка начинала ИФТ на стадии СПИД, когда уже нужно было назначать пожизненную АРТ. Стартовая терапия ИФН-а2 привела к устойчивой элиминации вируса гепатита С, росту показателя СД4⁺, отсрочке назначения пожизненной АРТ на 4 года.

Необходимо отметить, что у 25% больных получавших интерферон на фоне проводимой терапии отмечены побочные эффекты, такие как повышение температуры, депрессия, агрессивность, суицидальные мысли, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, диарея, тошнота, рвота, что требовало коррекции лечения. У 2 пациентов было отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции, несмотря на продолжающийся прием АРТ, у одной пациентки отмечали мастопатию.

Таким образом, доказана высокая эффективность и безопасность 24 недельного курса комбинированной терапии интерфероном а-2b и рибавирином, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС. УВО был достигнут у 90,4% больных вне зависимости от генотипа HCV, а также не выявил связи зависимости от стартовой концентрации РНК-HCV. У 5 больных отмечено повышения показателя CD4-лимфоцитов к завершению курса ИФТ, у 2-снижение, при этом у одного из них колебания показателя были в пределах нормальных значений (более 500 кл\мкл). У 3 пациентов отмечено незначительное возрастание показателя вирусной нагрузки ВИЧ, однако максимальный показатель не превышал 25000 коп\мкл, что является некритическим уровнем для ВИЧ-инфицированных пациентов.

Анализируя полученные данные можно заключить: интерферон и пегинтерферон могут применяться в виде монотерапии и в комбинации с рибавирином (см. табл. 15).

Таблица 15.

Эффективность противовирусной терапии ХГС у больных в сочетании ВИЧ-инфекцией

Генотип HCV	ИФН + рибавитин 24 недели n=21	ИФН + рибавитин 24 недели n=19	Софосбувир + даклатосвир n=14	P
1/3	90,4 ± 5,6%	89,4 ± 6,9%	100%*	0,001

Примечание: * - достоверность значений в сравнении с 3-ей схемой лечения.

Как было сказано ранее, вторая группа, состоящая из 14 больных коинфекцией ВИЧ/HCV, получали противовирусную терапию по поводу ХГС препаратами софосбувир 400 мг один раз в день и даклатасвир 60 мг, один раз в день внутрь. Полный курс лечения составил 12 недель.

У всех больных полный неопределяемый уровень виремии на 12-й неделе, с момента начала терапии был диагностирован у 14 больных (100%). Анализ индукции УВО в зависимости от генотипов вируса и пола по нашим исследованиям не продемонстрировал никакой зависимости. Побочных эффектов от приёма данных препаратов, кроме незначительной тошноты и головных болей в первую неделю приёма не было.

Приводим клиническое наблюдение. Больная А., 46 лет обратилась в клинику в связи с повышением активности печеночных энзимов и анти-НСV-положительностью. Эти результаты были получены в ходе диспансерного обследования у врача-гастроэнтеролога. По ходу сбора анамнеза выяснилось, что больная за последние 5-6 лет жизни в различных стационарах города получала множество внутримышечных и внутривенных инъекций по поводу сопутствующей кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца). При объективном осмотре отмечалось гепатомегалия до 3 см из-под правого подреберья, селезёнка не пальпировалась.

При лабораторном обследовании выявлено: гипертрансаминаземия – АлАТ – 1,86 ммоль\л, АсАТ – 1,2ммоль\л, анти – НCV – полож. Молекулярно-биологические исследования: генотип 3а НCV, РНК-НСV – 1,2. 10⁶ коп.\мл. Эластометрия печени – F2. Диагноз: хронический гепатит С, генотип 3а, РНК НCVV+ (1,2 . 10⁶ коп.\мл. ИБС. Больной был назначен антивирусная терапия софосбувиром 400мг + даклатасвиром 60 мг один раз в день. На 4-й неделе с момента начала лечения был достигнут БВО (неопределяемый уровень виремии), на 12 неделе – УВО. Больная в удовлетворительном состоянии выписана из клиники.

Нужно отметить, что применение софосбувира и даклатасвира способствовало уменьшению желтушности кожных покровов, общей

слабости и утомляемости с улучшением общего самочувствия пациентов. Применение данных противовирусных препаратов прямого действия способствовало также улучшению показателей – снижению уровня билирубина и активности аминотрансфераз. Нужно отметить, что позитивными предиктами достижения УВО при лечении больных коинфекцией ВИЧ\гепатит С являются молодой возраст до 40 лет, низкий стартовый уровень виремии. Кроме того высокий процент достижения у пациентов данной группы с неопределяемым уровнем виремии на 4-й неделе лечения также отражается на клинической эффективности 12-недельного курса терапии.

Таким образом, на основании проведенных собственных исследований по эффективности терапии больных хроническим гепатитом С у ВИЧ – инфицированных пациентов софосбувиром 400 мг и даклатосвиром 60 мг на протяжении 12 недель показал высокий уровень УВО, независимо от генотипа вируса, приём препарата хорошо переносился пациентами. У всех 100% больных ВГС мы смогли достичь УВО. Выше названная терапия замедляет естественное течение инфекционного процесса и улучшает прогноз болезни, что необходимо учитывать при лечении больных коинфекцией ВИЧ/гепатит С.

4. 6. Профилактика коинфекции ВИЧ\гепатит С

В основе профилактики всех гемоконтактных вирусных инфекций, включая коинфекцию ВИЧ/гепатит С, является информирование и просвещение всего населения об этих инфекциях. Для своевременной диагностики необходимо увеличение скрининга среди групп риска и общей популяции населения, людей, подлежащих госпитализации в различные, преимущественно, крупные многопрофильные и специализированные инфекционные стационары страны. Диспансеризацию пациентов с вновь

выявленной ВИЧ-инфекцией целесообразно проводить силами мультидисциплинарного коллектива специалистов, включая инфекционистов, эпидемиологов, семейных врачей, фтизиатров, наркологов и социальных работников.

Необходимо, чтобы каждый вновь выявленный пациент ВИЧ-инфекцией, обратившийся в любое медицинское учреждение, получил соответствующую консультацию и рекомендации по вопросам о сексуальном поведении и ведение переговоров с партнером о безопасном сексе, планировании семьи и контрацепции, употреблении наркотиков, вакцинации от гепатита В и др. Психологическая поддержка и направление в другие учреждения для оказания, если необходимо, дальнейшей помощи, является важной частью консультирования.

В связи тем, что основными распространителями как моно-, так и коинфекций являются люди, употребляющие инъекционные наркотики, и другие лица с повышенным риском передачи инфекции, для которых характерны поведенческие факторы риска, связанные с употреблением наркотиков. Для этого контингента важное значение имеет повышение уровня информированности о болезни и принятия мер для сокращения риска, однако только лечение ВГС-инфекции может сократить имеющуюся в настоящее время распространённость инфекции среди этих групп населения. Излечение пациента уже не представляет риска в плане дальнейшей передачи вирусного гепатита С. Профилактический эффект лечения гепатита С повышается, если оно сочетается с услугами по снижению вреда.

Персонал, предоставляющий медицинские услуги, не имеет права относиться с осуждением к сексуальной жизни пациентов, даже если считает, что она слишком интенсивная или не стандартная.

Необходимо, чтобы медицинский работник был готов и умел свободно и откровенно обсуждать вопросы, связанные с сексуальными отношениями. Важнейшая обязанность всех медицинских работников - использовать свои профессиональные навыки в соответствии с медицинской этикой и законодательством Республики Таджикистан.

В Республике Таджикистан, ежегодно увеличивается количество женщин инфицированных ВИЧ-инфекцией. У большинства из них возрастает вероятность вертикальной передачи данной коинфекции и больше всего у матерей, практикующих внутривенное введение наркопрепаратов. При этом их новорожденные дети будут подвергаться высокому риску заражения ВИЧ внутриутробно, во время родов и при кормлении грудью.

Как известно дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей должны получить вакцину против гепатита В в первые месяц жизни, поскольку суперинфекция HBV на фоне хронического гепатита С может привести к усилению воспалительно-некротического процесса в печени. По этой же причине дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей, также должны быть провакцинированы от гепатита А.

Большую роль для профилактики ВИЧ/гепатита С женщинам детородного возраста следует рекомендовать применение эффективных контрацептивных средств в период лечения ВГС-инфекции и в течении шести месяцев после его завершения. Большинство применяемых противовирусных препаратов могут вызывать прерывание беременности, аномалии развития плода. Всегда перед началом лечения женщинам следует сделать тест на беременность.

Так как в Таджикистане более 35% населения составляют дети включительно до достижения 18-летнего возраста, имеется большой риск заражения гепатитом С, особенно у детей, которые лечились в больнице по поводу злокачественных новообразований, почечной недостаточности с

необходимостью гемодиализа, с различными хирургическими вмешательствами, заболеваниями крови и др. В связи с чем, этим детям необходимо проводить своевременное и целенаправленное тестирование на ВИЧ и гепатит С.

Кроме того, коинфекции ВИЧ/гепатит С подвержены медицинские работники. Заражение медицинских работников чаще всего происходит при загрязнении кожи и слизистых биологическими жидкостями больного и при травматизации их во время выполнения медицинских манипуляций. В связи с чем все медицинские работники должны вакцинированы от гепатита В. проводится 3-кратная иммунизация по схеме 0-1-6, т.е. через 1 и 6 мес. после первой прививки.

Для создания и оптимизации системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, самое главное, необходимо разработать методы борьбы и пути реализации ответных действий, учитывая национальные, региональные и естественно эпидемиологические особенности данной эпидемии, которые должны быть основаны на полученных научных результатах с учётом доказательной медицины.

Важная роль принадлежит интегрированному эпиднадзору в вопросе не только выявления случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией, но и проводить регулярный контроль распространённости, заболеваемости, летальности, а также изучения и выявления факторов риска заражения среди наиболее уязвимых групп населения относительно данного заболевания.

В последние годы доступная для всех антиретровирусная терапия привела к тому, что ВИЧ-инфекция переведена из группы заболеваний с неизбежным летальным исходом в группу заболеваний, течение которых можно контролировать и пожизненно вести за ними диспансерное наблюдение и лечение. Наряду с этим нарушение режима наблюдения и

лечения за пациентом, ошибки в интерпритации результатов лабораторных исследований, неправильный подбор лекарственных препаратов, могут привести к необратимым процессам в организме пациентов, который в дальнейшем становится источником инфекции для окружающих его здоровых людей.

Также необходимо уделять внимание больным коинфекцией ВИЧ/гепатит С в отношении их психического здоровья и удовлетворения потребностей в психосоциальной поддержке, что является одним из основных факторов, которые необходимо учитывать при формировании пакета лечения, ухода и поддержки данной категории больных.

Наличие у пациента сопутствующего психического заболевания затрудняет приверженность пациента лечению из-за повышенной забывчивости, плохой организации и недостаточного понимания планов лечения. Наряду со всем этим социальные факторы такие как жилищные условия, образование и ситуация с трудоустройством, а также правовые проблемы могут препятствовать получению непрерывного доступа к помощи.

Предпринимаемые меры помощи таким больным должны быть основаны на данных исследований и наличии обученных кадров, используемые методы должны соответствовать индивидуальным особенностям пациента и быть приемлемыми для него.

В настоящее время для предотвращения дальнейшего распространения пандемии ВИЧ-инфекции и искоренения его в мире перед системой здравоохранения поставлена амбициозная цель три «95-95-95». Это означает, что к 2025 году необходимо выявить 95% всех, живущих людей с ВИЧ-инфекцией, на 95% охватить антиретровирусной терапией людей с ВИЧ, и достичь подавления вирусной нагрузки на 95% случаев.

При выполнении этой цели по данным ВОЗ планируется в 2025 году выпуск первых вакцин для вакцинации людей от ВИЧ. При соблюдении всех планируемых задач и по прогнозам к 2030 году мы сможем подавить эпидемию ВИЧ/СПИДа до уровня, когда она перестанет представлять опасность для общественного здравоохранения.

ГЛАВА 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги представленной научной работы, можно сделать заключение, что в настоящее время на территории Республики Таджикистан заболеваемость ВИЧ/СПИДом определяется на концентрированной стадии распространения. За все годы наблюдения эпидемии ВИЧ-инфекции, начиная с 1991 г., в Таджикистане выявлено 13992 случая данного заболевания среди жителей страны. Из общего количества инфицированных мужчины составили 8918, женщины - 5074. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 14,8 на 100 тыс. населения.

Эпидемиологический процесс в среде ВИЧ-инфицированных зависит от доминирующего пути передачи. Инфицирование при половом пути передачи составил 69,6%, а при парентеральном употреблении наркотиков составил 18,4% всех новых случаев ВИЧ в 2018 г. Вместе с тем, прослеживается тенденция увеличения передачи ВИЧ от уязвимых групп основному населению половым путем.

С увеличением количества ВИЧ-инфицированных также наблюдается увеличение числа анти-HCV - позитивных лиц более чем в 2 раза среди относительно благополучной группы населения, где основным путем передачи HCV является парентеральный путь, вследствие как потребления внутривенных наркотиков, а также проводимых медицинских инвазивных манипуляций. С учетом стратегии ВОЗ по эрадикации вирусного гепатита С к 2030 г. лечение ХГС признается необходимой профилактической мерой, ведущей к значительному сокращению источников инфекции.

Согласно статистическим данным ВИЧ-инфекцией среди населения во всём мире преимущественно страдают мужчины. Например, 2012 году их было 92,2% от всех ВИЧ-инфицированных, а среди женщин – 8,8%, однако

доля женщин неуклонно возрастает из года в год (с 8,8% от общего числа ВИЧ-инфицированных в 2012 году до 30,7%, а в 2021 г. достигла 38%). По результатам нашего исследования в Республике Таджикистан коинфекция ВИЧ/ВГС чаще регистрируется у мужчин (25-40 лет), чем у женщин. Данный факт в корне отличается от тенденций, наблюдаемых в Японии, Турции, Испании и Италии, где пик выявления анти-НСV приходится на старшие возрастные группы 55 лет и старше [88,99].

Распространенность вируса иммунодефицита человека среди мигрантов составляет 0,4%, что превышает распространенность данной инфекции среди общего населения, которая по оценкам Всемирной организации здравоохранения составляет 0,3% в целом [47,111.169].

По данным нашего исследования у большинства больных в анамнезе была инъекционная наркомания, большинство которых были в возрасте 30-40 лет.

Полученные нами результаты по клинике ВГС говорят о том, что у подавляющего большинства заболевание протекает инapparантно, без явных клинических проявлений, отсутствием биохимической активности. Клиническая картина заболевания представлена минимальными или слабовыраженными явлениями астении, диспепсии, гепатоспленомегалии. В общем ХГС у наблюдаемых нами пациентов можно сказать протекал благоприятно, с низкой гистологической активностью процесса, отсутствием выраженного фиброза печени в течение длительного времени, при полном клиническом безмолвии, существенно не влияя на качество и продолжительность жизни пациентов.

Нужно отметить, что у больных коинфекцией частота проявлений цирроза печени наблюдалось лишь у 4-х пациентов, это намного меньше чем в группе больных моноинфекцией ВГС. Необходимо также отметить, что у

большинства больных коинфекцией ВИЧ/ВГС выявлена более высокая вирусная нагрузка по сравнению с больными моноинфекцией.

При проведении исследования печени методом эластометрии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС ряд авторов указали на то, что у данной категории больных наиболее часто (30-45%) отмечаются выраженные изменения со стороны паренхимы печени [77,123].

Однако, результаты нашего исследования методом эластометрии печени 21 больного коинфекцией ВИЧ/гепатит С показали следующие степени фиброза:

F0- фиброз печени отсутствует – 7 (33,3%);

F1 – портальный фиброз с небольшим количеством септ – 4 (19,4%);

F2- портальный фиброз печени с небольшим количеством септ – 3 (14,3%);

F3- портальный фиброз печени с множественными септами – 3 (14,3%);

F4- цирротическая стадия - 4 (19,4%).

При изучении клеточного иммунитета у пациентов коинфекцией ВИЧ/ХГС наиболее высокие показатели уровня CD4⁺ лимфоцитов выявлены у пациентов с хроническим гепатитом С (моноинфекцией). Анализ количества CD4⁺ клеток обследованных при коинфекции больных составил: до 200 клеток - у 12 больных (57,1%), из них у 6 (28,6%) CD4⁺ менее 100 клеток; от 200 до 500 клеток - у 5 (23,8%); свыше 500 клеток – у 4 (19,0%) пациентов.

Результаты проведенных нами исследований по определению иммунорегуляторного индекса (ИРИ – CD4/CD8) у больных с ВИЧ-инфекцией, а также с коинфекцией ВИЧ/НСV в сравнении с группой больных моноинфекцией (НСV) было выявлено выраженное снижение ИРИ.

Как известно, снижение ИРИ (CD4/CD8) лимфоцитов является более значимым показателем, чем уровень CD4⁺ лимфоцитов в плане прогноза течения и исхода ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты по генотипированию 26 пациентов вирусным гепатитом С, проведенные нами методом ПЦР, выявили, что генотип 1в чаще встречается как у женщин, так и среди мужчин, и составляет 30,7% и 34,6% соответственно. Реже, в небольшом проценте случаев (7,7%) нами обнаружен генотип 1а как у мужчин, так и у женщин. Полученные результаты по генотипированию обследованных нами больных в возрастном аспекте показал, что генотип 1в зарегистрирован у больных в возрастных группах от 35 до 67 лет (65%). Нужно отметить, что генотип 3а и 3а/в у мужчин не встречался. У 23 больных коинфекцией ВИЧ/ХГС генотип 3а/в превалирует как среди женщин, так и среди мужчин. Среди женщин превалирует генотип 3а/в – 13,1% и 3а – 8,6%, среди мужчин также генотип 3а/в – 26% и 1в - 21,7%. Генотипическое разнообразие оказалось неодинаковым в разных возрастным группам. Так генотип 3а/в зарегистрирован у больных в возрастных группах от 35 до 52 лет (73%) больных. Нужно отметить, что генотип 1а у женщин не встречался.

Таким образом, анализ полученных данных о зависимости степени фиброза печени от генотипа ХГС показал, что инфекция субтипов 1а и 1в характерна для мужчин.

Полученные результаты подтверждают необходимость комплексного подхода к лечению данной категории пациентов.

Анализ изучения эффективности лечения хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных препаратами интерферона в комбинации и рибавирином в течении 24 недель 21 пациента в возрасте от 21 до 31 года был получен УВО у 90,4% пациентов. Нужно отметить, что у 2 (13,3%)

больных данной категории заражение ВИЧ произошло при внутривенном введении наркотиков, у 13 (86,7%) – половой путь передачи инфекции от ВИЧ инфицированного супруга – ПИН. Генотипирование вируса HCV у обследованных больных выявил, что 3 (20,0%) пациента были инфицированы генотипом 1в, у 7 (46,6%) обнаружен 3а и у 5 (33,3%) – 3а, 1в. При сопоставлении полученных нами данных по генотипированию вируса HCV с данными полученными в США выявлено, что субтипы 1а и 1в также обнаруживаются у 72% пациентов американцев [137]. В Японии субтип 1в вызывает HCV у 73% пациентов [155]. В Индии генотип 1 и 3 встречаются на большей территории государства, в то время как на Востоке преобладают генотипы 1 и 4 (10,11). В России и странах СНГ зарегистрировано преобладание генотипа 1в (около 68,9%) [15,31]. Считается, что генотип 3а и 1а тесно ассоциируются с внутривенным введением наркотиков, а 1в чаще выявляют у реципиентов крови. Серотипирование применяют как альтернативу молекулярно-биологическим исследованиям для рутинного определения генотипа HCV с целью выработки оптимальной схемы противовирусной терапии.

На основании полученных данных была показана эффективность и безопасность 24 недельного курса комбинированной терапии интерфероном а-2в и рибавирином, которая позволила достичь УВО у пациентов с ко-инфекцией, которая составила 90,4%, что в равной степени является обнадеживающим результатом, свидетельствующим об эффективности данной схемы лечения при учёте соответствующих предикторов, но и представляет собой информацию к размышлению, так как остальные 9,6% остаются за чертой лечения.

Однако данное лечение является дорогостоящим и имеет значительные побочные эффекты. Необходим поиск новых путей повышения эффективности существующих средств, а также противовирусной терапии,

основанных на углубленном раскрытии патоиммуноморфологических механизмов коинфекции ВИЧ/ВГС. Лечение гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов должно быть индивидуализировано и дифференцировано на нескольких схемах противовирусной терапии с определением четких критериев назначения.

Нами также проведены исследования по изучению эффективности терапии больных хроническим гепатитом С (моноинфекции) такими противовирусными препаратами как софосбувир (400 мг) и даклатосвир (90 мг) у 47 больных, среди которых мужчин было 22(57,2%), женщин 25(42,8%), преобладали лица в возрасте 31-40 и 51-60 лет – 29,7% и 21,1%, соответственно. Средний возраст больных составил $44,3 \pm 2,7$ лет.

Нужно отметить, что применение софосбувира и даклатосвира способствовало уменьшению выраженности желтушности кожных покровов, общей слабости и утомляемости с улучшением общего самочувствия пациентов. Данная противовирусная терапия способствовала также улучшению некоторых биохимических показателей, таких как уровень билирубина и активности аминотрансфераз. Побочных эффектов после приёма вышеназванных препаратов мы не наблюдали.

Таким образом, на основании проведенных собственных исследований по эффективности терапии больных хроническим гепатитом С у ВИЧ-инфицированных пациентов софосбувиром (в дозе 400 мг) и даклатосвиром (60 мг) на протяжении 12 недель показал высокий уровень УВО, а также приём препарата хорошо переносился пациентами независимо от генотипов вируса. Нужно подчеркнуть, что у более 1/3 больных, получавшие интерферон а-2b в сочетании с рибавирином отмечали ряд побочных эффектов в виде слабости, потери аппетита, тошноты, рвоты, выпадение волос и др. в большинстве случаев. Лечение по

данной схеме по длительности превосходит 2 раза (24 недели), а также большинство больных отказывались от данной схемы лечения в связи с вышеназванными побочными эффектами, плохой переносимостью.

Проанализированные результаты показали, что у 97,9% больных ВГС мы смогли достичь хороший УВО. Вышеназванная терапия замедляет естественное течение инфекционного процесса и улучшает прогноз болезни, что необходимо учитывать при лечении больных хроническими гепатитами С. Нужно помнить, что после элиминации РНК ВГС важнейшей задачей и перспективным направлением является разработка патогенетической и антифибротической терапии пациентов с фиброзом F3 – F4.

Также результаты продемонстрировали сравнимую эффективность, как в режиме монотерапии и коинфекции при разных генотипах вирусного гепатита С и стадиях фиброза печени. Нужно отметить, что лечение софосбувиром и далатасвиром имела меньшую частоту побочных эффектов, включая менее выраженную гепатотоксичность и иммуносупрессию.

Несмотря на стабильные эффективные мероприятия по ранней диагностике гепатита С по всей Республике Таджикистан, имеются некоторые проблемы, а именно: отсутствует государственная программа по лечению больных хроническим гепатитом С.

Учитывая данные проведенных нами исследований выявлено, что инфицированию гепатитом С больше подвержены наиболее активное и трудоспособное население 25-45 лет, у которых заболевание протекает скрыто, что в дальнейшем может привести к развитию у них цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Это в свою очередь приведёт к большим материальным затратам пациентов при постановке диагноза и проведении лечения.

Не оказанная своевременно помощь данному контингенту больных повлечёт за собой повышение летальности не только в данной группе больных, но и в более старшем возрасте. В этой связи всех пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо своевременно обследовать на антитела к ВГС и, по возможности, провести определение РНК ВГС. При положительном результате необходимо решить вопрос о старте противовирусной терапии ВГС. Нужно знать, что коинфицированные пациенты ВИЧ/гепатит С являются приоритетной группой по назначению антиретровирусного и противовирусного лечения.

Как правило, в первую очередь необходимо стабилизировать ВИЧ-инфекцию, особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом (СД4+ ниже 200 кл/мкл.).

Резюмируя проведенные исследования можно сказать, что за тридцать лет борьбы с ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан для стабилизации данной болезни необходимо стараться в дальнейшем стабилизировать распространение ВИЧ среди ключевых групп населения, что может привести к снижению количества новых случаев ВИЧ в целом по стране, это с свою очередь приведёт к снижению процента выявляемости ВИЧ среди всех обследованных по стране в динамике не превышающей 0,2 процента, также снизится и будет удерживаться вертикальная трансмиссия на уровне 2% и ниже, и наконец необходим высокий охват АРТ и достижение вирусной супрессии.

Для ускоренной ликвидации ВИЧ-инфекции в республике надо помнить, что большую роль играют профилактические работы. Профилактика ВИЧ-инфекции остается одной из самых приоритетных проблем, особенно в условиях нарастающей успокоенности населения, связанной с надеждами на более эффективное лечение ВИЧ-инфекции. Наиболее эффективные

существующие методы профилактики ВИЧ–инфекции это консультирование и лабораторное обследование на ВИЧ, психологические методы коррекции поведения, направленные на половое воздержание или снижение рискованного поведения, а также использование презервативов. Также, среди групп риска необходимо принять меры по внедрению на ряде территорий программ по профилактике ВИЧ/СПИДа среди потребителей инъекционных наркотиков и лиц, оказывающих сексуальные услуги.

Выводы

1. На современном этапе удельный вес ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан остается высоким и составляет 14,8 человек на 100 тыс. населения, основной причиной которого является употребление инъекционных наркотиков. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц составляет около 35% и среди ПИН - около 90%, а среди генотипов HCV преобладает 1в генотип в 30,7 и 34,6% случаев, соответственно у женщин и мужчин в возрастной группе от 35 до 67 лет.

2. Коинфекция ВИЧ/ВГС в клиническом отношении характеризовалась слабостью и общим недомоганием (92,8%), изменениями со стороны органов пищеварения, проявляющиеся снижением аппетита (67,1%), тяжестью в области печени (45%), изжогой (25%), горечью во рту (19,5%), тошнотой и анорексией (32,8%), кровоточивостью из десен (13%), желтушностью склер (11,4%). Кроме того, наблюдались снижение массы тела (41,4%), гепатомегалия (82,8%), увеличение селезенки и вторичные печеночные знаки имели место у 38,5% и 8% случаев соответственно. Моноинфекция хронический гепатит С характеризуется менее выраженными, чем при коинфекции ВИЧ/ВГС, клиническими проявлениями, преимущественно такими симптомами, как слабость (65,6%), снижение аппетита (71,6%), тяжесть в правом подреберье (90,8%), тошнота и горечь во рту (31,3%) больных, а также гепато- и спленомегалией у 78,6% и 68,9% обследованных соответственно.

3. Коинфекция ВИЧ/ВГС характеризуется длительными качественными и количественными нарушениями иммунного ответа (СД4 $209 \pm 20,9$ против $280,2 \pm 14,4$ при ХГС; СД8 $1261,6 \pm 57,3$ против $1239,63 \pm 131,7$), что создаёт риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование связанного с ВГС-инфекцией поражения печени, с

формированием фиброза на стадии F2 – F4, преимущественно, у пациентов с более выраженным иммунодефицитом ($CD4^+ < 200$ кл/мкл).

4. Применение современных противовирусных препаратов из группы ингибиторов протеаз - софосбувира и даклатасвира - в течении 12 недель при коинфекции даёт 100% устойчивый вирусологический ответ в отличие от 24-48 недельного курса комбинированной терапии пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином, эффективность которой составляет 90,4%.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Алгоритм обследования пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС включает проведение исследования на ВГС-инфекцию (качественное и количественное определение РНК ВГС, печеночные пробы, протромбиновый индекс и время, генотип вируса, УЗИ печени, гистологическое исследование и неинвазивные маркеры фиброза); ВИЧ-инфекцию (РНК ВИЧ, число лимфоцитов $CD4^+$, текущая схема ВААРТ) и оценка сопутствующих заболеваний и состояний.
2. Практическому здравоохранению предложены прогностические маркеры устойчивого вирусологического ответа: генотип ВГС 2 или 3; вирусная нагрузка $\leq 800\ 000$ МЕ/мл; отсутствие цирроза печени; возраст < 40 лет; активность АлАТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.
3. Лечение препаратами ингибиторами протеаз софосбувиром 400 мг и даклатасвиром в дозе 60 мг проводят в течение 12 недель, после которого требуется клинико-вирусологический контроль, определение РНК ВГС.
4. Для своевременной диагностики коинфекции ВИЧ/гепатит С необходимо усиление скрининга среди групп риска и общей популяции населения,

людей, подлежащих госпитализации в различные лечебно-профилактические учреждения республики. Диспансеризацию больных с вновь выявленной ВИЧ-инфекцией целесообразно проводить силами мультидисциплинарного коллектива специалистов, включая инфекционистов, семейных врачей, фтизиатров, наркологов, психологов и социальных работников.

Список литературы

1. Азовцева О. В., Архипова Е. И., Архипов Г. С. Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ //ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – С. 42.
2. Аитов К.А., Малов И.В., Плотникова Ю.К. Методы диагностики и лечения вирусных гепатитов. Пособие для врачей общей практики. г. Иркутск. -2008.-108с.
3. Анисимова Н.С., Шипулин Г.А., Покровский В.В. Проблемы эпидемиологического надзора за инфекциями, передаваемыми половым путём. /Эпиде миология и инфекционные болезни. – 2012.- №3.- С. 4-8.
4. Бартлетт Д, Галлант Д, Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010. М.: Р. Валент; 2010. 490 с.
5. 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.
6. Блинов Д.С., Ласеева М.Г., Чернова Н.Н., Балыкова О.П., Китаева Л.И., Тумутолова О.М. Мониторинг заболеваемости ВИЧ-инфекцией в республике Мордовия. /Вестник Мордрвского университета. – 2017; 1(27):123-30.
7. Бобоходжаева М.О., Ахмедов А.А., Касымова М.К. Некоторые особенности распространения ИППП/ВИЧ в современных социально-экономических условиях. /Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2015;2:25-9.

8. Джуракулова Ф.М., Бандаев И.С., Раупов Ф.О. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в г.Душанбе Республики Таджикистан. /Медицинский вестник национальной Академии наук Таджикистана. –Душанбе. -2021. –Т.ХІ.- №3(39).-С. 24-30.
9. Матиевская Н.В. HIV\HCV-коинфекция: закономерности эпидемиологического процесса в разных регионах Республики Беларусь \ Н.В.Матиевская [и др.] \ \ Здоровоохранение. -2010. -№4. – С.11-18.
- 10.Матиевская Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов препаратами рекомбинантного интерферона альфа / Н.В.Матиевская [и др.] \ \ Клиническая инфектология и паразитология. -2013. -№3(06). –С.83-96.
- 11.Махмудова Р.У. ВИЧ-инфекция как фактор риска туберкулёза \ Р.У.Махмудова \ \Здоровоохранение Таджикистана.-2021. -4. –С.44-48.
- 12.Мироджов Г.К., Рахимова Х.К. Хронический гепатит и цирроз печени вируса D\ \ -Душанбе. -2014 . - 119 с.
- 13.Мироджов Г.К., Азимова С.М., Сатторова М.И. Хронический гепатит С\ \ -Душанбе. -2015. -142 с.
- 14.Мирзоев А.С. ВИЧ-инфекция в Республике Таджикистан (эпидемиологическая характеристика до 2006 года). -Душанбе. -2022. - 175с.
- 15.Нуров Р.М. Результаты дозорного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией среди осуждённых в гг. Душанбе и Худжанд Республики Таджикистан (2008-2010 годы). /Здоровоохранение Таджикистана. -2011. -№4. -С.77-81.

- 16.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.
- 17.Онищенко Г.Г. Противодействие эпидемии ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии. /Журнал микробиол. 2009;1:16-21.
- 18.Пирогова И.А. Распространённость ВИЧ-инфекции в России //Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.- 2017.- Т.2, №4(19). С. 45-49.
- 19.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.
- 20.Понежева Ж.Б., Макашова В.В., Маннанова И.В. Хронический гепатит С: современные аспекты эпидемиологии, иммунопатогенеза и терапии. Медконгресс. – 2021. – 84с.
- 21.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.
- 22.Пименова Н.Н., Комаров С.В., Карандашова И.В. и др. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции //Инфекционные болезни. – 2018. –Т. 16, № 3. – С. 37-45.
- 23.Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и

- инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – №6, приложение. 48 с.
24. 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.
25. Рафиев Х.К., Нуоров Р.М. Развитие ВИЧ-инфекции в Таджикистане. /Таджикское отделение международной академии наук высшей школы. -2011;3:50-7.
26. Рафиев Х.К. Результаты терапии больных в острой стадии ВИЧ-инфекции среди заключённых/ Х.К. Рафиев, Р.М. Нуоров, Н.Б. Лукьянов/ Ж. Вестник Авиценны. – 2012. – №2. – С. 138-141.
27. Рафиев Х.К. Особенности ВИЧ/СПИД в современных условиях среди населения и осуждённых / Х.К. Рафиев, Р.М. Нуоров, С.Т. Ибодов и др./ Ж. Вестник Авиценны. – 2017. –Том 19.– №2. – С. 249-253
28. Рафиев ХК, Нуоров РМ, Турсунов РА. ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты среди заключённых. *Вестник Авиценны*. 2012; (3): 111-114.
29. 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.
30. 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.

31. Розенталь В.В. Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции. /Медицинский академический журнал. – 2012;2(1):95-102
32. Рузиев М.М., Сон И.М., Бандаев И.С. Результаты внедрения дозорного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан //Вестник Академии медицинских наук Таджикистана, - 2017. - №3. – С. 78-82.
33. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике ВИЧ-инфекции/ ВОЗ. – сентябрь 2015. – 76 с.
34. Саранков Ю.А. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) среди потребителей инъекционных наркотиков: эффективные программы вмешательств: обзор научной литературы. - «СПИД Фонд Восток-Запад» (AIDS Foundation East-West -AFEW). - 2005. -47 с.
35. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции/ВОЗ. Второе издание.–2016.–С. 429.
36. 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.
37. Смольская Т.Т. Профилактика ВИЧ-инфекции и её роль в контексте будущего эпидемии в Российской Федерации. /Экология человека. 2012; 2:47-54.

- 38.Ткаченко Т.Н. Характеристика психического статуса и поведенческих реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов /Т.Н. Ткаченко, Б.Б. Фишман, Л.А. Фоменко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 65-69.
- 39.Турсунов Р.А. Коинфекция ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых / Р.А.Турсунов // Вестник Авиценны. – 2012. – № 2. – С. 182-189.
- 40.Турсунов Р.А. Этапы становления системы эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией в Республике Таджикистан /Р.А.Турсунов //Вестник Авиценны. – 2015. – № 1. – С. 100-106.
- 41.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
- 42.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.
- 43.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.
- 44.Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция / ВСИ «Медицина». - Киев.-2010. -271с.
- 45.Федорченко С.В. Спонтанный клиренс HCV: ассоциация с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами

- HBV и HIV \ С.В Федерченко, Т.Л.Мартынович, О.В.Ляшок и др.\\ Тер. архив. -2010. -№3. –С. 52-56.
- 46.Федяева О.Н. ВИЧ-инфекция и приверженность антиретровирусной терапии: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ О.Н. Федяева. Москва, 2014. – 206 с.
- 47.Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарьямова Л.М., Хаева Р.Ф. Роль эпидемии наркомании в распространении ВИЧ-инфекции среди женщин республики Татарстан //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. - №3. – С. 67-71.
- 48.Ющук Н.Д., Знойко О.Д.,Сафиулина Н.А., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. // Клиническая перспектива гастроэнтерологии. -2002. -№ 1. –С. 9-16.
- 49.Хоффман К. ВИЧ 2014/2015 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. - Г.: Medizin Fokus. 2015. – 924 с.
- 50.Aberqer A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jianq D, Mo H, et al. Ledipasvir- sofosbuvir in patients with hepatitis C virus qenotyp 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 stude. Lancet Infect dis. published online 20 Januare 2016. pii: S1473-3099(15)00529-0. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
- 51.Andrieux-Meyer I, Cohn J, de Araujo ES, Hamid SS. Disparity in market prices for hepatitis C virus direct-actinq druqs. Lancet Glob Health. 2016; 2:28-31.
- 52.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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor L.E. Restrictions for Medicaid reimbursement of sofosbuvir for the treatment of hepatitis c virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2015; 163(3): 215-23.
58. Bonacini M. Management issues in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *The AIDS Reader*. 2002; 12(1):19-26.
59. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomized, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis*. 2015;15(4):397-404.
60. 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.

61. 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.
62. Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S., Rosenthal E., Lunel-Fabiani F., Benzekri A., et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 292(23): 2839-48.
63. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report 2014. – 2015; 22-35.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Chunq RT, Andersen J, Volberding P, RRobbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus rivabirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. N Engl J Med. 2004; 351(5): 451-9.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Community outbreak of HIV infection linked to injection drug use of oxymorphone - Indiana, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2015; 64(16): 434-44.
72. 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. 433–41
73. Cooper CL, Klein MB. HIV/hepatitis C virus co-infection management: changing guidelines and changing paradigms. *HIV Med*. 2014;15(10): 621-4.
74. Crepaz N. Do prevention interventions 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.
75. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2618-28.

76. Deeks S.G. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease / S.G. Deeks, S.R. Lewin, D.V. Havlir // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – №9903. – P. 1525-1533.
77. den Binker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weet J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14(18): 2895-902.
78. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010; 139(6): 1934-41.
79. 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.
80. 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.
81. Diaz Y.M.S., Orlando-Narvaez S.A., Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends//*Cien Saude Colet*.-2019.-Vol. 24(4). – P.1417-1426. doi: 10. 1590/1413-81232018244/02322017.
82. Dieperink E, Fuller B, Thuras P, McMaken K, Lenox R, Pocha C, et al. Efficacy of motivated enhancement therapy on alcohol use disorders in patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2014; 109(11): 1869-77.

83. 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.
84. Dore G.J, Lawitz E, Hezode C, Shafran S.D, Ramji A, Tatum H.F, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. Gastroenterology. 2015; 148(2):355-66.e1.
85. Dore G.J, Altice F, Litwin A.H, Dalqard O, Gane E.J., Shibolet O., et. al. C-EDGE CO-STAR: Efficacy of grazoprevir and elbasvir in persons who inject drugs (PWID) receiving opioid agonist therapy. In: AASLD Liver Meeting 2015, San Francisco , 13-17 November 2015 (Abstract 40) ([http://www.aasld.org/sites/default/files/2015 Supplement FULLTEXT.Pdf](http://www.aasld.org/sites/default/files/2015_Supplement_FULLTEXT.Pdf), accessed 22 March 2016).
86. 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.
87. Druyts E, Kanters S, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. The use of single-arm evidence in the comparative efficacy of interferon-free antivirals for treatment-naïve hepatitis C genotype 1. Value Health. 2015; 18(7):A576.
88. D'Souza G., Golub E.T., Gange S.J. The Changing Science of HIV Epidemiology in the United States // Am J Epidemiol.-2019.-Vol.188.(12).- P. 2061-2068.

89. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HCV co-infection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis.* 2012;32(2):147-57.
90. 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.
91. 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. 23–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70172-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70172-4)
92. 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.
93. 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>
94. 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.
95. 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.

96. European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
97. 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.
98. 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.
99. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotip 1, 2, 4, 5 and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2599-607.
100. 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.
101. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Planko S, et all. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotipe 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(27): 2608-17.
102. 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.
103. Gane E.J., Hyland R.H., An D., Svarovskaia E., Panq P.S., Brainard D., et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology.* 2015; 149(6): 1454-61 e1.

104. 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.
105. Gonzalez SA, Andrew H. Talal AH. Hepatitis C virus in Human Immunodeficiency Virus - infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. *Seminars in Liver Disease*. 2003; 23(2): 149-166.
106. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62(2):286-93.
107. Grebely J., Bruqqmann P., Treloar C., Burne J., Rhodes T., Dore GJ., et al. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2015;26(10):893-8.
108. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat REV Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9): 553-62.
109. Hawkins C, Christian B, Ye J, Naqu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B virus co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919-27.
110. 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.

111. Hoffman CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):402-9.
112. Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad.* 2016;2:28-31.
113. 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.
114. 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
115. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART/R.E. Nettles [et al.]// *JAMA.* – 2005. – V. 293. – P. 817-29.
116. 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.
117. 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.
118. 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

119. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky W, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384(9941): 403-13.
120. 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: and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*. – 2014. – V. 26, № 6. – P. 674–683.
121. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV co-infection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):221-8.
122. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infected adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology*. 2014;59(3):767-75.
123. Labarqa P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;195(5):670-6.
124. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012; 61: 47-58.
125. Life expectancy after initiation of combination antiretroviral therapy in Thailand / S. Teeraananchai [et al.] // *Antiviral therapy*. – 2017. – V. 22. – P. 393-402.

126. Lin ZH, Xin YH, Donq QJ, Wanq Q, Jianq XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
127. Lin SY, Chen TC, Lu PL, Lin CY, Lin WR, Yang YH. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infect Dis*. 2014.; 14: 705.
128. Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;160(6): 369-79.
129. Malaquarnera M, Restuccia S, Trovato G, Siciliano R, Motta M, Trovato BA. Interferon-a treatment in patients with chronic hepatitis C. *Clin Drug Invest*. 2012;9(3): 141-9.
130. Mangia A., Santoro R., Minerva N., et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12. VS.24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N. Engl. Med*. 2005; 352:2609-2617.
131. Messina JP, Humphreys I, Flaxmax A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *J. Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87.
132. 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.

133. 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.
134. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4): 1127-35.
135. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013;24(2): 117-22.
136. 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.
137. Namibian prisoners describe barriers to HIV antiretroviral therapy adherence /N. Shalihu [et al.]// *AIDS Care*. – 2014. – V. 26, № 8. – P. 968–975.
138. Obach D, Yazdanpanah Y, Esmat G, Avihingsanon A, Dewedar S, Durier N, ET AL. How to optimize hepatitis C virus treatment impact on life years saved in resource-constrained countries. *Hepatology*. 2015;62(1):31-9.
139. 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.
140. 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. 12–19
141. 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.
142. Plaza Z, Aquilera A, Mena A, Vispo E, Sierra-Enquita R, Tome S, et al. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. AIDS. 2013;27(14): 2219-24.
143. Vergara S, Maci'as J, Rivero A, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45: 969–74.
144. 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.
145. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with YCV genotype 1 infection and severe renal impairment of end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016; published online 11 March 2016. Pii: S0016-5085(16)00326-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078. [Epub ahead of print]

146. 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.
147. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015.; 15(7): 819-24.
148. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus [HCV] infection with today's treatment paradigm. *J. Viral Hepatitis*. 2014.;21 [Suppl 1]: 34-59.
149. 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.
150. Salmon D, Lacombe K, Esterle L, Gilbert C, Piroth L, Bani-Sadr F, et al. Use of oral DAA-based regimens in HIV-HCV co-infected patients in a real life setting – interim analysis from the ANRS CO13 HEPAVIN cohort. In: 8th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, 19-22 July 2015 (Poster no. TULBPE09).
151. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, et al. Is antenatal screening for hepatitis C virus cost effective? A decade's experience at London centre. *J. Hepatol*. 2015; 63[4]: 797-804.
152. 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.
153. Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ. Epoetin alfa once weekly improves anemia in HIV\Hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon\ribavirin a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39: 504-506 .
154. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35(1):182-9.
155. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21.
156. 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
157. 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.
158. 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.

159. 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.
160. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, Massoud OI, Brown KA, Fallon MB, et.al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8): 1145-52.
161. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6): 1317-25.
162. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (Suppl 1): S33-42.
163. Thein HH, Yi Q, Dore GL, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979-91.
164. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et. al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23(1): 89-93.
165. Tomas SL, Newell ML, Pecham CS, et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int. J. Epidemiol* 1998; 27: 108-117.

166. Torriani FJ, Rodriques-Torres M, Rockstron JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;41(10):1105-9/
167. 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. – T. 12. – №. 6. – C. 0179870.
168. 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
169. Tsochatzis EA, Crossan C, Longworth L, Gurusamy K, Rodriguez-Peralvarez M, Mantzoukis K, et al. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2014;60(3): 832-43.
170. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Manqia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370(21): 1127-35.
171. 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.
172. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis.* 2013;208((9):1454-8.

173. Webster DP, Klenernan P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015; 385(9973): 1124-35.
174. WHO/Global HIV/AIDS response – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. – Progress Report. – 2015. – P. 52.
175. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J. Med.* 2015; 373(8): 714-25.