

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ САНКТ – ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА МИНЗДРАВА
РОССИИ

На правах рукописи

Гутова

Людмила Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ
ЛЕЧЕНИЯ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ХГС**

14.01.09 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук Ястребова Е.Б.

Санкт-Петербург

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией у женщин в мире, РФ и Санкт- Петербурге, смертность и ее причины,	11
1.1.1 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и особенности эпидемии у женщин в мире, РФ и Санкт-Петербурге.....	11
1.1.2 Смертность среди ВИЧ-инфицированных женщин и ее причины в мире, РФ и Санкт-Петербурге.....	17
1.2 ВИЧ-инфекция, ХГС и беременность.....	19
1.2.1 Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку.....	19
1.2.2 Профилактика передачи ХГС от матери ребенку	27
1.3 Современные представления о противовирусной терапии ХГС у женщин с ВИЧ-инфекцией.....	31
1.3.1 Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных женщин.....	31
1.3.2 Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих антиретровирусную терапию.....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1 Материалы исследования.....	53
2.1.1 Общая характеристика клинического материала.....	53

2.1.2	Формирование групп наблюдения.....	54
2.2	Методы обследования пациентов.....	58
2.2.1	Методы обследования ВИЧ-инфицированных женщин.....	58
2.2.2	Клинические методы обследования пациентов.....	61
2.2.3	Лабораторные методы обследования пациентов.....	63
2.3	Методы оценки результатов и статистической обработки данных.....	67
ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНЫЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ И ХГС69		
3.1	Социальные и эпидемиологические критерии оценки женщин, живущих с ВИЧ и ХГС.....	69
3.2.	Клинические, лабораторные и инструментальные показатели, характеризующие коинфекции ВИЧ и ХГС у женщин.....	73
3.2.2	Лабораторные и инструментальные показатели, характеризующие коинфекции ВИЧ и ХГС у женщин.....	76
3.3.	Резюме.....	83
ГЛАВА 4. ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОИНФЕКЦИЙ ВИЧ И ХГС У ЖЕНЩИН.....86		
4.1.	Выбор антиретровирусной терапии у женщин с коинфекцией.....	86
4.1.1	Обоснование приема препаратов.....	86
4.1.2	Эффективность АРВТ у женщин с коинфекцией (динамика клинических симптомов, CD4, ВН).....	88
4.1.2.1	Динамика клинических симптомов у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ.....	88

4.1.2.2 Динамика CD4-лимфоцитов у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ.....	88
4.1.2.3 Динамика РНК ВИЧ у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ.....	90
4.1.3 Нежелательные явления на фоне АРВТ у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ.....	91
4.2 Успешная ПВТ ХГС как фактор снижения риска перинатальной передачи ВГС.....	93
4.3 Алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС.....	95
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Статистические данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что в мире с момента открытия заболевания ВИЧ поразил 78 млн. людей, по данным на 2017 год количество людей, живущих с ВИЧ, составило 36,7 млн. Абсолютное большинство (93,5%) выявленных случаев приходится на взрослое население. Процент женщин составляет примерно половину. А количество умерших по причине ВИЧ, как видно из вышеуказанных данных, за все время исследования инфекции более 35 миллионов человек [15, 22, 71].

Наиболее активные темпы роста заболеваемости ВИЧ-инфекции наблюдаются в регионах Восточной Европы и Центральной Азии. $\frac{3}{4}$ случаев выявления ВИЧ-инфекции приходится на возраст 20-40 лет. На сегодняшний день в России около 1,2 миллиона людей живут с положительным ВИЧ-статусом. Около 600 тысяч случаев - это пациенты с коинфекцией ВИЧ и хроническим вирусным гепатитом С [76, 117].

Доля полового пути передачи ВИЧ возросла в России до 54,3%, что подразумевает также увеличение количества инфицированных женщин. Неуклонно растет число передачи вируса от матери ребенку во время беременности и родов [150, 16, 17,35].

В конце 2017 года число женщин фертильного возраста, живущих с ВИЧ, увеличилось до 275 тысяч (39%). Неуклонно растет число беременностей и родов у женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией. По данным статистики кумулятивно рождено более 160 тыс. детей. Сегодня ВИЧ-инфекция затронула все возрастные группы людей. Но больше всего активных людей в репродуктивном периоде. Это наносит непоправимый урон демографической ситуации [63, 45, 59,67].

Настоящий этап эпидемии ВИЧ-инфекции характеризуется фазой тяжелых и коморбидных состояний, структура которых меняется во времени.

Один из актуальных аспектов коморбидности - сочетание ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С, особенно у женщин детородного возраста (30-40%). [4,71].

Среди причин смерти больных ВИЧ-инфекцией лидирующее место занимает цирротическая стадия хронического вирусного гепатита (27,1% от общего числа причин смерти) [27, 37].

Кроме того, нельзя не учитывать высокий риск перинатальной передачи вируса гепатита С от матери ребенку, особенно если у беременной женщины протекает коинфекция ВИЧ и хронический гепатит С, где риски перинатальной передачи вируса гепатита С возрастают до 14-16%[28].

В этой связи рассмотрение и анализ различных аспектов эпидемиологии, социальных факторов, клинического течения, иммунологический показателей у женщин детородного возраста с коинфекцией ВИЧ и ХГС представляет актуальную проблему.

Цель исследования

Проанализировать особенности клинического состояния женщин репродуктивного возраста при коинфекции ВИЧ и ХГС для оценки течения заболевания и эффективности терапии, разработки алгоритма медико-социальной помощи и прогноза исследуемых заболеваний.

Задачи исследования

1. Изучить особенности социальных и эпидемиологических факторов у женщин фертильного возраста с ВИЧ и коинфекцией ВИЧ/ХГС.
2. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных параметров у женщин с ВИЧ и ВИЧ/ХГС в динамике течения заболевания и лечения.
3. Оценить влияние лечения ХГС на течение ВИЧ-инфекции при коинфекции ВИЧ/ХГС у женщин репродуктивного возраста.

4. Разработать алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам детородного возраста, инфицированных ВИЧ и ВИЧ/ХГС.

Научная новизна

Впервые в основу оптимизации медицинской помощи женщинам детородного возраста с коинфекцией ВИЧ и ХГС положены результаты проведенного комплексного анализа социальных, эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей.

Установлена взаимосвязь динамики течения ВИЧ-инфекции, оцененной по изменению уровня CD4-лимфоцитов в крови, с результатами проведения противовирусной терапии ХГС у женщин с коинфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены особенности «социального портрета» и проанализировано их влияние на течение заболевания у женщин фертильного возраста с коинфекцией ВИЧ/ХГС.

Разработанный и внедренный в клиническую практику алгоритм оказания медицинской помощи женщинам детородного возраста, инфицированным ВИЧ/ХГС, позволит снизить процент передач ВГС от матери ребенку, а также сократить долю тяжелых форм заболеваний у женщин, что имеет важное эпидемиологическое и демографическое значение.

Методология и методы исследования

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

Для оценки состояния больных использовался комплекс диагностических методов: клинические осмотры пациентов специалистами

(инфекционист, невролог, психиатр, психолог и др.), лабораторные методы исследования (общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-биологические, иммунологические, вирусологические и др.). Для определения стадии фиброза печени проводили такое инструментальное исследование, как эластометрия печени.

Для анализа значимости выявленных закономерностей применяли современные статистические методы оценки.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин, коинфицированных ВИЧ/ХГС, имеются особенности социального статуса, отражающиеся в пути инфицирования, уровне образования, семейном положении, трудовой занятости и других факторах, которые можно оценивать как удовлетворительные с позиций возможности проведения лечения коинфекций.
2. Женщины с коинфекцией ВИЧ/ХГС без проведения терапии ХГС имеют достоверно более низкие показатели CD4-лимфоцитов в крови по сравнению с получившими лечение ХГС, что обуславливает риски развития вторичных заболеваний и соматической патологии.
3. Успешная ПВТ ХГС у женщин с коинфекцией, способствующая купированию прогрессирования воспалительного процесса в печени, позволяет минимизировать риск перинатальной передачи ВГС.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в работу отделения материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, используются в учебных программах кафедр ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций. Материалы диссертации обсуждались на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» в 2016, на региональной научно-практической конференции «Эпидемиология ВИЧ-инфекции и коморбидных состояний на Северо-Западе Европы, на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» в 2017г., на Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии» 2017г., на заседаниях кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, на Проблемной комиссии и Ученом Совете в ПСПбГМУ имени акад. И.П.Павлова в 2016-2017 гг., на III Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием 2018г.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и клиническое обследование пациентов, сбор и систематизация результатов лабораторных исследований, составлена электронная база данных и проведена статистическая обработка, проведен анализ и оформление результатов исследования. Лабораторные исследования непосредственно автором не проводились. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, клинической характеристики обследованных женщин, глав с результатами собственных исследований,

обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Материалы диссертации изложены на 139 страницах печатного текста, содержат 17 таблиц, 5 рисунков и 1 схему. Библиографический указатель включает 209 источников из них 111 отечественной и 98 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией у женщин и детей в мире, РФ и Санкт-Петербурге, смертность и ее причины

1.1.1 Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и особенности эпидемии у женщин и детей в мире, РФ и Санкт-Петербурге

В начале 80-х годов ВИЧ-инфекция начала активно охватывать такие территории, как Западная Европа, Америка. На сегодняшний день данное заболевание распространилось повсеместно [71, 76, 117].

Впервые ВИЧ-инфекция была описана в 1981 году Ф. Варр-Синусси в лаборатории Института Пастера. В Париже в 1983 году был получен человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус (LAV) [125]. Одновременно Р. Галло получил схожий вирус от больного СПИДом. В дальнейшем вирус приобрел название: человеческий лимфотропный вирус третьего типа - Human T-cell Lymphotropic Virus Type III (HTLV-III) — [189].

Причиной развития СПИДа становится поражение иммунной системы ВИЧ. На инфицированную клетку действует вирус, и как следствие происходит активация иммунной системы в ответ на инфекцию. ВИЧ-1 влияет на те клеточные структуры, которые являются значимыми в иммунном ответе на вирусную инфекцию и не дают организму возможности формировать устойчивый иммунный ответ [13, 14, 25, 86].

Существует две модели развития пандемии ВИЧ-инфекции, по данным ВОЗ. Во многих странах Африки распространены генерализованные эпидемии. В других регионах мира чаще всего эпидемия сосредоточена в группах наиболее высокого риска [76].

По данным ЮНЭЙДС/ВОЗ, количество новых случаев в мире снизилось с 3,5 млн (1996 г.) до 2,1 млн (2016 г.). Ежедневно число новых случаев составляет около 7,5 тысяч ВИЧ-инфекций, из них около 2 тысяч - дети. В декабре 2008 г. ООН и ВОЗ сообщили общее количество ВИЧ-инфицированных в мире, их число составило 38,8 млн (женщины 19 млн), из них дети до 15 лет – 2,3 млн. Более девяти млн. человек получали антиретровирусную терапию [1, 13, 25, 32, 40, 151].

Важным аспектом в эпидемии ВИЧ-инфекции стали риски передачи вируса от матери плоду. На сегодняшний день в мире существует ряд вопросов, связанных с профилактикой передачи ВИЧ-инфекции детям [1, 25].

Острой проблемой в США в конце 20го века стала перинатальная передача ВИЧ. В начале двухтысячных годов в США зарегистрировано около 9000 сообщений о случаях СПИДа у детей. Основной причиной инфицирования ВИЧ-инфекции (91%) стала передача вируса от матери ребенку [14, 151].

В США, среди гетеросексуальных контактов, количество молодых женщин и девушек в возрасте до 24 лет случаи СПИДа составили 53% [198].

Основываясь на сведения эпидемиологического надзора за случаями СПИДа, на протяжении восьмидесятых годов 20 века в США увеличивается количество ВИЧ-инфицированных женщин фертильного возраста [166,186].

Ежегодно ВИЧ-инфекцией заражаются 40 тыс. американцев, около 25% из них – женщины [183]. На сегодняшний день в городах США отмечается прирост новых случаев ВИЧ-инфекции среди лиц гетеросексуальной и гомосексуальной ориентаций, что дает опасения нового скачка заболеваемости [148].

В первую очередь снижалась частота заболеваний среди детей в первый год жизни (92%), то есть в группе, в которой фиксировались впервые

выявленные случаи инфекции, позволяющие раньше всего определить эффективность профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Снизить число случаев СПИДа у детей с 1996 г. позволила комбинированная антиретровирусная терапия [150].

В динамике число детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем снизилось с 22% (1993г.) до 4% (1997г.). [25].

Частота перинатальной передачи ВИЧ-инфекции начала снижаться, благодаря оперативному внедрению в рекомендации Государственной службы здравоохранения США зидовудина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ (1994 г.) , а также всеобщему консультированию по вопросам ВИЧ-инфекции и продвижению добровольного обследования беременных (1995 г.) [152, 153, 157].

За несколько лет (с 1993 по 1997 гг.) доказана взаимосвязь между использованием профилактической трехступенчатой схемы зидовудина у матери и новорожденного согласно протоколу № 076 Группы по клиническим исследованиям СПИДа (ACTG) и снижением риска перинатальной передачи ВИЧ на 70% [199].

Уменьшать риск инфицирования ВИЧ от матери ребенку до 10% помогают дополнительные данные, доказывающие эффективность профилактики зидовудином [163, 182].

Важным фактором снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку стало применение кесарева сечения и прием антиретровирусной терапии [60, 76,78].

Высокому риску подвергаются те группу женщин, которые не проходят своевременное обследование.

Так за период 1995-1997 годы в США 14% матерей (из 227 ВИЧ-инфицированных детей) не посещали женские консультации и другие

медицинские учреждения во время беременности. Были обследованы на ВИЧ после родов 20% матерей, а 7% - во время родов. Только у 29% детей матери посещали врача во время беременности, прошли лабораторное обследование на ВИЧ и своевременно принимали схему профилактики зидовудином по протоколу № 076 АСТГ (включая назначение зидовудина новорожденному) [53].

При отсутствии профилактики риск инфицирования ВИЧ от матери ребенку может достигнуть 25%. В США число инфицированных детей, таким образом, могло бы составить около 2000. Как бы то ни было, при помощи профилактики перинатальной передачи ВИЧ, по данным ЮНЭЙДС/ВОЗ, в 2001 г. число ВИЧ-инфицированных новорожденных снизилось до 350 (для сопоставления: в 1991 г. наблюдалось максимальное число ВИЧ-инфицированных новорожденных – 1750) [205].

В СССР первые случаи ВИЧ-инфекции зарегистрировали в 1986 году среди иностранцев, а регистрация среди граждан СССР началась в 1987 году. Впервые смерть от СПИДа в СССР была описана в 1989 году [66,72].

Выделяют следующие этапы развития эпидемии ВИЧ в Российской Федерации. Период до 1988 года: вирус распространялся половым путем и диагностировался у лиц, имевших половые связи среди иностранцев, проживающих временно в Советском Союзе. Следующий этап приходится на 1995-1996 годы. В это время эпидемия начала активно развиваться в среде инъекционных наркопотребителей. [44, 60, 102].

Добиться высоких результатов в борьбе с эпидемией в странах Европы и Америки помогли следующие аспекты: регистрация каждого диагностированного случая ВИЧ-инфекции, тщательное эпидемиологическое расследование, серологический скрининг групп риска населения. Особое значение сыграл медленный рост ВИЧ-инфекции (до 1995 года), так как

наблюдались редкие случаи инфицирования половым путем и обследование контактных лиц проводилось в принудительном порядке [53, 54, 60, 75].

Несмотря на положительные моменты в борьбе с эпидемией, определился пессимистический прогноз распространения ВИЧ-инфекции по территории РФ. Возможно, данная ситуация была связана с негативными социально-экономическими условиями страны после распада СССР, распространением ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков с 1996 года и созданием условий для развития эпидемического процесса [67, 71, 82].

В настоящее время существует тенденция включения в эпидемию лиц молодого возраста, ведущих активную половую жизнь [50, 70].

На сегодняшний день происходит массовое вовлечение в эпидемию женщин фертильного возраста. Так, с 1995 года по России число женщин с положительным ВИЧ-статусом увеличилось на 32% и составило 49% в 2017 году [22, 23, 36, 38, 103].

Таким образом, увеличение числа женщин с положительным ВИЧ-статусом является признаком активного развития полового пути передачи ВИЧ. За последнее время число выявленных ВИЧ-инфицированных беременных женщин возросло в 600 раз. Процентное количество беременных, инфицированных половым путем, в 2016 году увеличилось в сравнении с 2001 до 88% (на 47%) [28]. По статистическим данным, женщины с положительным ВИЧ-статусом находятся в активном репродуктивном периоде: 58%, ВИЧ-позитивных женщин - в возрасте от 21 до 30 лет, 26% – в возрасте 15-20 лет [109].

Постоянно нарастает количество беременных ВИЧ-инфицированных женщин. Федеральным научно-методическим Центром по профилактике и борьбе со СПИД на территории России в 1998 году регистрируется 414 родов у женщин, живущих с ВИЧ, а в 2008 году - 7358 родов. Число детей, которые

родились у ВИЧ-инфицированных женщин в 2005 году составило 16889, в 2007 году – 19329, в 2008 – 35689 [14, 17, 39, 109].

До 2000 года риски перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Российской Федерации доходили до 19%. Но после активного внедрения антиретровирусной профилактики это число снизилось по Российской Федерации до 1,2% (на 31.12.2016) [13].

В данный момент основными характеристиками развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России становятся: увеличение количества новых случаев инфицирования вследствие передачи ВИЧ половым путем, также продолжается заражение ВИЧ в результате потребления внутривенных наркотиков. В эпидемический процесс также вовлекается гетеросексуальная часть населения, и происходит распространение ВИЧ-инфекции среди беременных и, как следствие, увеличивается число родов.

Санкт-Петербург входит в число пяти субъектов РФ с высоким уровнем пораженности населения. [76, 102].

Основываясь на данных Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ведущую роль в последние годы занимает инфицирование половым путем. В эпидемии стало активно прослеживаться вовлечение женщин детородного возраста. Это приводит к изменению половой структуры и подтверждает феминизацию эпидемии [22, 23, 39, 102].

У 0,4-0,5% беременных в Санкт-Петербурге выявляется ВИЧ-инфекция (примерно, 1 случай на 200 беременных). Прослеживается тенденция нарастания числа родов у женщин, живущих с ВИЧ. Так, в 2001 году было зарегистрировано 147 родов, в 2005 году - 415, 394 – в 2008 году, 627 – в 2016 году [13, 39]. Высока вероятность того, что это повлечет такую проблему, как увеличение числа рисков передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Поэтому необходимо наблюдать ВИЧ-инфицированных мам, их

детей с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ совместно с акушер-гинекологом и инфекционистом [14, 16, 36]. На конец 2016 года более 80% женщин, живущих с ВИЧ состояли на учете в женских консультациях. Необходим охват всех 100% для проведения своевременной профилактики перинатальной передачи вируса [102, 109].

Таким образом, в эпидемию ВИЧ-инфекции вовлекаются люди всех возрастов, особенно те, кто находится в активном фертильном возрасте. Увеличение процентного количества полового пути передачи вируса на фоне сохраняющегося парентерального пути передачи и вовлечение в эпидемию беременных женщин создают дополнительную опасность демографической ситуации в России. Поэтому Всемирная организация здравоохранения начала активно развивать и внедрять такие профилактические программы, как «Женщины и СПИД», «Дети и СПИД». Вопросы ВИЧ-инфекции включены в приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения РФ [14, 58, 66].

1.1.2 Смертность среди ВИЧ-инфицированных женщин и детей, ее причины в мире, РФ и Санкт-Петербурге

С момента первых случаев ВИЧ/СПИДа в мире были инфицировано 78 миллионов человек. Из них - 39 миллионов умерли от СПИД. С момента появления антиретровирусной терапии происходит снижение смертности среди ВИЧ-инфицированных. Так, в 2004 году смертность составила 2,2 млн, а в 2016 году – 1,8 млн [13, 32].

По данным ВОЗ, число детей младше 15 лет, заразившихся ВИЧ-инфекцией в 2002 году, составило 800 тысяч. Общее же количество ВИЧ-инфицированных насчитывалось 3,2 миллиона [25].

В странах Африки риск смертности среди детей с ВИЧ-инфекцией к 5 годам составляет 62%. В то время как в экономически развитых странах эта цифра составляет 25-36%. Причина - отсутствие доступной медицинской

помощи и АРВТ. Когда своевременно начат прием АРВТ, происходит регулярный мониторинг эффективности и безопасности терапии, прогнозы жизни у детей с ВИЧ-инфекцией благоприятны [1, 9].

Чтобы исключить передачу ВИЧ-инфекции от матери ребенку, необходимо проводить женщине химиопрофилактики на этапе беременности, во время родов, а также давать новорожденному. Это уменьшает риски инфицирования ВИЧ/СПИДа 3–5 раз [80,86].

В США в 1987-1995 гг. зафиксирован подъем смертности детей в возрасте от 1 до 4х лет, но за период с 1995-1998 гг. данный показатель резко снизился по причине начала применения антиретровирусной терапии [150].

При помощи антиретровирусной терапии в США смертность детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте до 13 лет снизилась на 81% за период с 1994 г. по 1999 г. [201].

Проводилось исследование «Спектр ВИЧ-инфекции у детей» в Нью-Йорке. Оно показало, что процент ВИЧ-инфицированных детей, получающих медикаментозную профилактику пневмоцистной пневмонии, увеличился. Чаще всего у детей встречается такая оппортунистическая инфекция, как пневмоцистная пневмония. Чаще всего она может встречаться у детей 3-6 месяцев, и ее доля составляет 33% от всех оппортунистических инфекций [149, 156, 201].

Ранний старт антиретровирусной терапии увеличивает шансы на выживаемость и снижает риски осложнений, что позволяет детям с ВИЧ-инфекцией жить долго. Улучшения качества лечения привели к тому, что большее число детей, инфицировавшихся ВИЧ-инфекцией в перинатальном периоде, стали жить значительно дольше. В США сейчас живет около 11 тыс. детей с положительным ВИЧ статусом, которые заразились от ВИЧ-положительной матери внутриутробно. Из этого числа 2200 человек - подростки [125, 126].

В РФ помимо постоянного увеличения количества ВИЧ-инфицированных растет и число пациентов с оппортунистическими заболеваниями, имеющих стадию СПИДа. Сохраняется рост числа смертельных исходов среди больных ВИЧ-инфекцией [57, 64].

Количество ВИЧ-инфицированных людей, умерших в Российской Федерации за последние 20 лет, составило 11000. Число пациентов, умерших с диагнозом «СПИД», - 1400 [64, 66].

В Санкт-Петербурге число людей, умерших от СПИДа, составило 1390 [4].

Передозировка внутривенными наркотиками стало частой причиной смерти ВИЧ-инфицированных матерей в Санкт-Петербурге. Частыми оппортунистическими инфекциями, которые приводили к летальному исходу, стали туберкулез, пневмоцистная пневмония. Они развились на фоне СПИДа у 14,8% пациенток [4]. Пневмоцистная пневмония, генерализованная цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, лимфома Беркитта стали основными причинами смерти среди 9 детей с ВИЧ-инфекцией. Все погибшие дети не получали АРВТ [4, 57, 66, 73, 108].

Вовремя назначенная антиретровирусная терапия в сочетании с своевременной диагностикой позволяет снизить риски развития осложнений и сократить число смертельных исходов у пациенток фертильного возраста с ВИЧ-инфекцией.

1.2 ВИЧ-инфекция, ХГС и беременность

1.2.1 Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Вопросы, связанные со снижением рисков передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, являются чрезвычайно важными в российском здравоохранении. Риски вертикальной передачи ВИЧ различны в разных регионах мира. В США частота передачи может достигать до 30%, при отсутствии какой-либо профилактики. Частота перинатальной передачи ВИЧ в Африке значительно выше – обычно в интервале 40-50% [14, 16, 68, 205, 206].

По данным статистики, в России к началу 2016 г. количество детей, инфицированных вертикальным путем, составило 10%. По Санкт-Петербургу эта цифра составила 1,1%. Причиной стала система мер по профилактике вертикальной передачи ВИЧ [36, 41, 82, 106].

За прошедшие 15 лет достигнуты положительные результаты в создании алгоритмов и реализации идей по снижению рисков передачи ВИЧ от матери ребенку [11, 39].

Риск передачи ВИЧ-инфекции ребенку снижается за счет назначения антиретровирусной терапии в ходе беременности, непосредственно в родах и в послеродовой период. Также снижается риск инфицирования и по ряду немедикаментозных мер, среди которых полная замена грудного вскармливания искусственным.

На сегодняшний день актуальность снижения инфицирования детей сохраняется. Главными вопросами, которые требуют ответа, являются: создание абсолютной диспансеризация ВИЧ-инфицированных беременных, а именно наркопотребителей; сниженная приверженность к приему антиретровирусной терапии; недостаточно информационно грамотное до- и

послетестовое консультирование (при обследовании на ВИЧ при беременности) [11, 32, 39, 75, 122].

При первичном обращении по вопросу беременности с целью профилактических мер передачи ВИЧ от матери ребенку необходимо предложить тестирование на ВИЧ. Данное исследование сопровождается до- и послетестовой консультацией. Подобная беседа должна проводиться специалистами, прошедшими подготовку. В женской консультации дотестовое консультирование проводят акушер-гинекологи, которые ведут первичный прием. Чтобы оптимизировать время дотестового консультирования, женщине предлагается ознакомиться с информационным буклетом. В нем освещены основные вопросы ВИЧ-инфекции. Далее врач беседует, отвечает на вопросы, обсуждает информационную часть буклета (для того, чтобы убедиться в правильном понимании информации).

После получения результатов исследования на ВИЧ-инфекцию проводят послетестовое консультирование. Целесообразно, чтобы его проводил тот же специалист, что проводил дотестовое консультирование. В том случае, если анализ имеет положительный результат, послетестовое консультирование беременной женщине проводит специалист, имеющий определенную подготовку для проведения данной консультации (например: акушер-гинеколог, психолог) [11, 14, 75, 80].

В том случае, если анализ на ВИЧ-инфекцию был отрицательным на ранних сроках беременности, то тест необходимо повторить в конце третьего триместра беременности (34-36 неделя). Тем женщинам, которым не удалось пройти обследование во время беременности, необходимо пройти анализ на ВИЧ-инфекцию при госпитализации в акушерский стационар на роды. В том случае, когда нет возможности дождаться результата стандартного теста на ВИЧ, необходимо решить вопрос о начале ХП на основании ответа экспресс-тестирования (обнаружения антител к ВИЧ). [11, 14, 40, 43, 75].

За прошедшие десять лет увеличился процент беременных, которые знали о своем ВИЧ-статусе более 5 лет (с 2% в 1997-2005 годах до 13% в 2006-2009 годах). Известны случаи родов у женщин с положительным ВИЧ-статусом длительностью более 10 лет [14, 39, 56, 75].

Различными исследованиями установлено взаимодействие между ВИЧ статусом роженицы, характером течения беременности и родов, периодом грудного вскармливания. Если сложить все эти данные, то прослеживается следующая цепочка событий. В момент беременности, до родов: высокая активность вируса, ухудшение самочувствия матери, подавление иммунитета, р24 антигенемия, показатели CD4 клеток ниже 200 в мм³. В момент начала родов: роды продолжительные, с разрывом мембран, инвазивные вмешательства, повреждающие плод, эпизиотомия, степень контактов жидкостей материнских и новорожденного. После родов: грудное вскармливание увеличивает шансы прогрессирования ВИЧ-инфекции на 16%. В свою очередь первичное инфицирование после родов увеличивает на 26%. Огромное значение уделяется вирусной нагрузке. Если количество вируса не более 1 тысячи копий РНК ВИЧ/мл, то риск инфицирования от матери ребенку составит 0%. В том случае, если ПЦР РНК ВИЧ находится в пределах от 1 тысячи до 10 тысяч копий РНК ВИЧ/мл, то риск инфицирования будет 21%, более 100тысяч копий РНК ВИЧ/мл – 41% [29, 41, 43, 204].

Из полученных данных следует, что первостепенным аспектом становится назначение беременной антиретровирусной терапии, так как особое внимание должно быть уделено степени репликативной активности ВИЧ. По данным исследований Американского Колледжа акушерства и гинекологии, J. Bartlett (2000-2001), необходимо настороженно относиться к кесареву сечению. В большей степени придавать значимость антиретровирусной терапии беременных, которая значительно снижает вирусную нагрузку.

Вирус ВИЧ может передаваться от матери ребенку следующими способами: через плаценту, через микротравмы во время родов и при кормлении грудью. Первый - *in utero*: вирус проходит через плаценту в матку [9, 65, 79, 113, 158]. Также инфекция может передаваться во время родов из-за возникших повреждений на коже, непосредственно при контакте с инфицированной кровью или в результате заглатывания материнской крови или других жидкостей [7, 113]. Высок риск инфицирования при грудном вскармливании. Доказано, что вирус содержится в грудном молоке инфицированной матери [13, 14, 80].

Существуют данные о том, что до 85% перинатальной передачи приходится на момент родов или на ранний неонатальный период. Примерно 92% детей с положительным ВИЧ-статусом имели маркеры наличия вируса к концу второй недели жизни, а спустя 3 месяца после рождения – все 100% детей [13, 14, 80].

С активным использованием профилактики (комбинированной противовирусной терапии) уменьшилось число инфицированных детей, и стали увеличиваться продолжительность и качество их жизни. В тех странах, где активно применяют обследование на ВИЧ беременных женщин, дородовая терапия, перинатальная передача составляют 1-3% [133, 134, 173].

По данным Центра по контролю заболеваний США, риск передачи инфекции от матери к ребенку равен примерно 4-5%. Возможными причинами резкого спада заболеваемости СПИДом в результате перинатальной передачи стало молниеносное увеличение спектра услуг по ведению беременных женщин и их обследованию на ВИЧ. Огромным вкладом явилось увеличение доступности профилактики комбинированной противовирусной терапии. В США доля ВИЧ-положительных беременных женщин, которые получали химиопрофилактику, увеличилась с 19 % в 1993 году до 90 % в 2000 году [179].

Одной из важных особенностей в передаче ВИЧ-инфекции от матери ребенку становится наличие генотипа вируса [74].

Некоторые исследования показали, что кесарево сечение снижает риск передачи вируса от матери ребенку [78, 102]. Но есть исследования, доказывающие, что роды, которые проводили при помощи кесаревого сечения, не уменьшали возможных рисков передачи ВИЧ-инфекции [64]. Также не обоснован смысл проведения кесарева сечения при комбинированной терапии [133, 165].

Если безводный период длится более 5 часов, то увеличивается риск передачи ВИЧ плоду. Это особенно актуально для тех женщин, у которых наблюдается низкое число CD4-Т-лимфоцитов. По некоторым данным, есть информация о том, что инфекции, передающиеся половым путем, повышают риск перинатальной передачи ВИЧ. При родах двойней увеличивается риск инфицирования первого ребенка. Происходит это, потому что плод находится в более длительном контакте с вагинальным секретом матери [76, 99].

Риск инфицирования ВИЧ увеличивается в момент грудного вскармливания [69, 82, 111], если у матери обнаруживается высокий уровень ВН [26, 116]. Увеличивается возможность передачи ВИЧ-инфекции в поздней стадии заболевания или в период сероконверсии [65, 159].

Существуют некоторые исследования, которые показывают, что в том случае, когда вирус у ВИЧ-инфицированных женщин во время беременности в крови не определяется, то необходимости проводить химиопрофилактику новорожденному не требуется [71, 106].

Передача ВИЧ-инфекции от матери ребенку возможна при низком уровне клеток CD4 и низком соотношением CD4/CD8 [100, 118].

Болезнь у инфицированных детей также прогрессировала быстрее, если у их матерей показатель CD4 был менее 200 кл/мл, а количество вируса было более 100 000 копий РНК ВИЧ/мл [44, 82]. Другие факторы: низкий индекс массы тела, анемия – стали дополнительными особенностями, повлиявшими на передачу ВИЧ ребенку [62]. Имеются данные, подтверждающие, что роды на сроке ранее 35 недель и весе ребенка менее 2500 грамм также увеличивают риск передачи ВИЧ от матери ребенку [113].

Увеличение риска вертикальной передачи вируса связано с такими факторами, как табакокурение и употребление психоактивных веществ [3, 95].

Профилактика передачи вируса от матери ребенку становится значимым моментом для первичной профилактики, лечения, работы с матерями и их семьями [80, 164]. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ содержит много уровней и включает доступность к своевременному дородовому наблюдению, получению проверенной информации по вопросам ВИЧ-инфекции. Наличие доступности помощи служб планирования семьи, консультирование по вопросам вскармливания становятся главными составляющими программ профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [82, 159, 202].

На сегодняшний день доказана эффективность приема антиретровирусной терапии, кесарева сечения и отказа от грудного вскармливания для уменьшения риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку [26, 44, 51, 78, 158, 164, 186]. Однако применение некоторых из них вызывает ряд вопросов, как и относительные противопоказания к назначению противовирусных препаратов [59, 167].

Наблюдения беременных женщин с положительным ВИЧ статусом – разносторонняя задача, которая соединяет в себе медицинское и акушерское обслуживание, консультирование и социальную помощь [26, 145].

Сложной становится тема тестирования беременных на ВИЧ-инфекцию. Потому что среди беременных высок процент потребителей инъекционных наркотиков. Такие женщины не считают нужным обращаться в женские консультации, не проходят обследования во время беременности [51, 167]. Отсутствие возможности пройти тест на ВИЧ до родов тесно связано с нарастанием уровня перинатальной передачи ВИЧ. Информированность о серологическом статусе и дородовое ведение ВИЧ-позитивных женщин являются важными факторами, которые могут привести к отказу приема наркотиков [164, 175].

Лучше всего, чтобы беременные обследовались на ВИЧ на начальных этапах беременности и получали своевременную профилактику [170, 177]. Если по каким-то причинам этого не происходит, то необходимо применять быстрые тесты, которые позволяют установить ВИЧ статус в короткие сроки (длительность несколько минут). В том случае, если выявлено инфицирование матери, то необходимо назначить АРВТ для уменьшения риска инфицирования ребенка [54, 145, 177]. Была доказана эффективность быстрого тестирования на ВИЧ и профилактики невирапином для ВИЧ-позитивных женщин без дородового наблюдения [74]. Чувствительность быстрого теста составляет 99,9%. Этот тест в экономическом плане имеет огромное преимущество для здравоохранения [110]. Необходимо проводить до- и послетестовое консультирование, а также получать информированное согласие, когда проводится тестирование [82, 103]. По причине острой темы, такой как проблема передачи ВИЧ от матери ребенку, важным пунктом становится изучение факторов риска перинатальной передачи ВИЧ, выявление оптимальных сроков обследования на ВИЧ-инфекцию беременных женщин, исследования эффективных схем АРВТ на этапе беременности, родов и назначение терапии новорожденному.

1.2.2 Профилактика передачи ХГС от матери ребенку

Профилактика передачи ХГС от матери ребенку является чрезвычайно сложной задачей российского здравоохранения.

Доказано, что вертикальная передача от матери ребенку является основным путем передачи инфекции в детском возрасте. Вертикальной передаче вируса гепатита С способствует множество факторов. Они подразделяются на 3 группы: материнские, вирусные, акушерские. Следует учесть, что достоверность тех или иных факторов зависит от чувствительности применимых методов и масштабности исследования [8, 47, 88].

На сегодняшний день в мире насчитывается около 180 млн. человек, инфицированных ВГС. В Европе выявляемость ВГС среди беременных представлена от 1-2,5%. А перинатальная передача ВГС составила 4-10%. Хронизация ВГС у детей была выявлена у 80%.

Российская статистика по ВГС показывает, что распространенность среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьируется от 33%-59%. Среди лиц, употребляющих различные наркотические средства внутривенно, данный показатель более 80-90%. В РФ к концу 2016 г. у 60% беременных ВГС диагностировался во время беременности.

По данным исследования, в 2006 была установлена взаимосвязь с вертикальной передачей и уровнем активности аланин-аминотрансферазы до наступления беременности. Было доказано, что повышение уровня АЛТ более чем в 2 раза за полгода до начала беременности началось у 39 из 744 матерей с вертикальной передачей вируса гепатита С и лишь у 146 матерей из 403, не передавших вирус [180, 204].

Особое значение уделяется присутствию рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в сыворотке крови. Известно, что РНК ВГС обнаруживается в сыворотке крови 80% серопозитивных женщин [77].

Передача вируса гепатита С от матери к ребенку может быть в трех периодах, таких как передача во время родов (интранатально), трансплацентарная (антенатально) и при уходе за ребенком (в постнатальном периоде). Чаще всего первый контакт ребенка с вирусом приходится на время родов и прохождение через естественные родовые пути матери. Также имеются данные о том, плод постоянно имеет контакт с кровью матери. В этот период риск инфицирования ребенка во многом зависит от интенсивности и длительности родов. Многие авторы утверждают, что до 50% детей заражаются внутриутробно [47, 180, 197].

Риск передачи вируса гепатита С от матери ребенку колеблется от 3 до 10%.

На сегодняшний день механизмы, которые способствовали бы предотвращению передачи вируса от матери ребенку, остаются неизвестными.

Различные исследования полагают, что основную роль в передаче вируса играет клеточно-опосредованный иммунный ответ против вируса.

У матерей с ХГС вирус гепатита С может размножаться в мононуклеарных клетках периферической крови. Это играет важное значение в развитии рецидивов заболевания, а также вертикальной передаче вируса. [84, 88, 93, 167, 180, 204].

Важным фактором, увеличивающим риск вертикальной передачи, становится сочетание ВГС с коинфекцией ВИЧ. Данное сочетание инфекций увеличивает частоту передачи в 4-5 раз [47, 88].

Стоит отметить, что при приеме АРВТ значительного увеличения частоты вертикальной передачи не обнаруживалось. Из этого следует, что при приеме АРВТ у беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ХГС отмечается снижение риска передачи ВИЧ и вирусного гепатита С [8, 180].

К причинам, способствующим увеличить проницаемость фетоплацентарного барьера, относят: инфекции и трофические нарушения плаценты; все это может привести к увеличению риска инфицирования плода.

При вертикальной передаче вируса стоит отметить акушерские факторы риска. При инвазивных манипуляциях может произойти контакт инфицированной крови матери с кровью ребенка, соответственно увеличивается риск инфицирования.

В свою очередь более высокому риску вертикальной передачи ВГС способствуют такие факторы, как внутренний мониторинг плода через электроды, применение наложения акушерских щипцов и разрывы промежностей.

Доля детей, инфицированных вследствие перинатальной передачи, составила 2,84 на 100 тыс. человек, в 60-80% случаев диагностируется ХГС. Половой путь передачи среди женщин детородного возраста равен примерно 7%, а процент передачи ВГС составляет 5%, от женщин с ВИЧ+ВГС - 20%. На сегодняшний день нет ответа на вопрос, «в какое время наступает инфицирование» – пренатально, интранатально или постанально. [36, 41, 82, 106].

Отмечается, что уровень РНК ВГС в третьем триместре выше, чем до беременности.

Вирусная нагрузка является прямой корреляцией риска перинатальной передачи ВГС.

Одним из факторов, влияющих на передачу ВГС в родах, является ко-инфекция ВИЧ. Она увеличивает шансы передачи в 2-3 раза. Важный аспект – употребление наркотиков матерью; как правило это увеличивает риск передачи ВГС ребенку. В свою очередь срок гестации не показал взаимосвязи в перинатальной передаче.

Существуют данные, в которых указано, что пол ребенка влияет на риск передачи. Показано, что у девочек, рожденных от матерей с ВГС, риск заразиться в родах выше.

Также фактором риска является грудное вскармливание, поэтому при остром ВГС у матери во время беременности обнаруживается высокая вирусная нагрузка в молоке [12, 14, 36, 61].

Вопрос о лучшем способе родоразрешения остается до сих пор неопределенным. На данный момент не выработалось единого мнения о безопасном способе родоразрешения женщин с ХГС. Считается, что повышению риска перинатальной передачи вируса гепатита С способствует преждевременный разрыв плодного пузыря и безводный период, длящийся более 6 часов [87, 206].

Некоторые исследователи допускают, что кесарево сечение является потенциально защитной мерой для профилактики вертикальной передачи ВГС. При проведении кесарева сечения минимизируется кровный контакт между плодом и кровью матери в отличие от прохождения через естественные родовые пути. Существуют и другие мнения, доказывающие, что способ родоразрешения не влияет на вертикальную передачу ВГС [87, 180].

На сегодняшний день нет единых рекомендаций по ведению беременных женщин с ХГС, а кесарево сечение не является рекомендацией для снижения частоты вертикальной передачи ВГС, что также нуждается в более детальном изучении.

1.3 Современные представления о противовирусной терапии ХГС у женщин с ВИЧ-инфекцией

1.3.1 Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных женщин

Важной задачей в настоящее время стала оценка возможности лечения быстро прогрессирующего ХГС у ВИЧ-инфицированных [45, 204]. Если до появления АРВТ количество смертей среди ВИЧ-инфицированных от печеночной недостаточности было невысоким, то за счет эффективной терапии ВИЧ оно достигает 45-50% [81, 88]. Связано это скорее всего с тем, что продолжительность жизни пациентов увеличилась, и возможностей развития печеночной недостаточности, вызываемой ВГС, стало значительно больше [175]. Смертность среди пациентов по причине поражения печени стала лидирующей среди всех возможных (60,4%). Это подтверждают данные статистики Российской Федерации [77].

Основываясь на рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [82], необходимо начинать противовирусную терапию ХГС всем людям, живущим с ВИЧ [90]. Основными аспектами для начала ПВТ ХГС стали: выбор пациентов для диагностики, подбор противовирусной терапии и определение длительности лечения. Также необходимо учитывать регулярный мониторинг побочных эффектов и успешность проводимого лечения. Важно учитывать степень фиброза тканей печени и достижение стойкого вирусологического ответа. Для этого необходимо знать генотип вируса, вирусную нагрузку и ряд других факторов. Показания для начала противовирусной терапии ХГС при коинфекции HCV/HIV-инфекции будут теми же, как у пациентов с HCV-моноинфекцией [77]. В первую очередь — это обсуждение старта терапии ХГС со всеми пациентами с компенсированным заболеванием печени (A2). Незамедлительно нужно начинать лечение тем пациентам, у которых выражен фиброз (F3-F4 по METAVIR). Пациентам с умеренным фиброзом (F2) противовирусная терапия настоятельно рекомендуется (B2). Вопрос начала лечения пациентам

с менее выраженным фиброзом необходимо решать индивидуально. У пациентов с ВИЧ-инфекцией противовирусная терапия ХГС должна начаться даже при наличии невыраженного фиброза тканей печени. Важное значение имеют факторы, которые позволяют определить высокий риск устойчивого вирусологического ответа (УВО). Для наглядности это могут быть генотипы 2 и 3 HCV, низкая активность вируса у пациентов с генотипом 1 и/или генотип СС IL28В. Необходимостью для старта противовирусной терапии ХГС у людей, живущих с ВИЧ, становятся положительные результаты ПВТ [84]: уменьшение риска цирроза печени, профилактика гепатоцеллюлярной карциномы, снижение рисков гепатотоксичности антиретровирусной терапии, снижение внепеченочных проявлений, таких как смешанная криоглобулинемия, профилактика развития HCV-инфекции.

Необходимо учитывать желание пациента начать противовирусную терапию ХГС [77], данные биопсии о выраженности фиброза тканей печени, криоглобулинемический васкулит или гломерулонефрит, длительную ремиссию ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ, компенсированное заболевание печени, допустимые значения уровня гемоглобина 13,0 г/дл для мужчин и 12,0 г/дл для женщин.

Основные противопоказания для начала противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов: оппортунистические инфекции на фоне ВИЧ-инфекции, сахарный диабет, декомпенсированный цирроз печени, наличие психических заболеваний, декомпенсированные сердечно-легочные заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания щитовидной железы, эпилепсия и др. [78,80]

Схема противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных схожа со схемой при HCV-моноинфекции - Пегилированные интерфероны + рибавирин (В2). Пегилированный интерферон будет рекомендоваться в таких же дозах, как при HCV- моноинфекции (В2), но дозу рибавирина необходимо рассчитывать в соответствии с массой тела (В2). В начале ПВТ ХГС

рекомендуют схему с пегилированным ИФН α (конъюгированного с полиэтиленгликолем) и рибавирином.

В ходе метаболизации в организме человека молекула интерферона высвобождается из связанного с полиэтиленгликолем состояния и взаимодействует с рецепторами IFNAR, расположенными на мембране гепатоцитов и других клеток в разных соотношениях. Степень аффинности препарата к рецепторам является индивидуальной величиной и определяет степень чувствительности к нему. Комплекс рецептор-ИФН α проникает в клетку путем пиноцитоза и активизирует гены, отвечающие за противовирусный, иммуномодулирующий и антипролиферативный эффект, активно влияя на апоптоз клеток, пораженных HCV [93]. Интерферон α , включаясь в метаболизм клеток, опосредованно воздействует на репликативную активность вируса гепатита С, усиливая антигенную презентацию на поверхности клеток через рецепторы HLA 1 и облегчая распознавание для иммунной системы зараженных клеток, что приводит к их быстрому уничтожению и прекращению распространения вируса в организме [138].

- Рибавирин – противовирусный препарат широкого спектра действия, обладающий высокой ингибирующей активностью в основном против РНК-содержащих вирусов, представляет собой простейший нуклеозидный аналог гуанозина [84, 93]. Действие основано на подавлении синтеза нуклеиновых кислот. В США, странах Европы, Юго-Восточной Азии и России рибавирин входит в схему лечения ХГС в комбинации с интерфероном [41, 84, 175]. Механизм действия препарата до конца не изучен, но эффект в частности объясняется усилением активности Т-хелперов 1 типа, также усилением внутриклеточных эффектов ИФН-альфа, подавлением активности РНК-полимеразы, усилением мутагенеза, который в свою очередь приводит к появлению дефектных вирусных белков и ферментов [21].

Рибавирин в ходе внутриклеточного метаболизма подвергается фосфорилированию с образованием 5 – трифосфатов [48]. Фосфорилированная форма препарата включается в качестве субстрата в деятельность РНК-зависимых РНК-полимераз. Также одним из механизмов действия является встраивание во вновь синтезированную комплементарную цепь, что приводит к обрыву роста цепи или к множественным мутациям. Мутации в свою очередь ответственны за появление нефункциональных (нежизнеспособных) вирусов. Накоплены данные, отображающие высокий мутагенный эффект рибавирина и его влияние на экспрессию генов, усиливающих действие ИФН, в итоге приводящие к повышению чувствительности клеток иммунной системы [93, 125]. В организме рибавирин обнаруживается во всех тканях, в том числе проникает через гематоэнцефалический барьер.

Стандартом схемы противовирусной терапии хронического гепатита С и коинфекции ВИЧ является комбинация одного из двух пегилированных интерферонов, вводимых еженедельно подкожно, и ежедневном пероральном приеме рибавирина. Пегилированный ИФН альфа- 2а (Пегасис) назначают в дозе 180 мкг в неделю, в свою очередь пегилированный ИФН альфа-2б (пегинтрон) прописывается в дозе 1,5 мкг/кг веса в неделю подкожно.

Наблюдение за ходом терапии осуществляется в первый месяц каждые две недели, далее 1 раз в месяц. При каждом посещении проводится общий клинический осмотр, оценивается динамика показателей общеклинического анализа крови, уровня АЛТ и АСТ, билирубина и его фракций, железа, глюкозы, креатинина. Количественное определение РНК вируса гепатита С проводится на 4-, 12-, 24-, 48- неделях терапии методом с низким пределом обнаружения порядка 50 МЕ/мл, контроль уровня CD4+Т-лимфоцитов проводится 1 раз в 3 месяца [48, 77, 93]. Критериями успешно проведенной

терапии считается нормализация показателей АЛТ и неопределяемая вирусная нагрузка на 4-й неделе и 12-й неделе, что классифицируется, как быстрый (БВО) или ранний (РВО) вирусологический ответ соответственно. Данные показатели должны сохраняться на протяжении всей терапии, а также через 24 недели после ее окончания, что входит в рамки оценки устойчивости вирусологического ответа (УВО). Показатели биохимического профиля обычно нормализуются вслед за вирусологическим ответом в течение нескольких недель. По результатам ряда исследований, активность АЛТ у пациентов с определяемой вирусной нагрузкой на 12 неделе ПВТ была достоверно выше, чем у больных, давших РВО [48, 77]. Вероятная эффективность ПВТ при ХГС и адекватная длительность назначения терапии оценивается по формированию БВО и полного РВО (пРВО). Данный принцип лег в основу понятия “Response guide therapy” («терапия, управляемая ответом в течение лечения»). Это понятие в итоге стало широко применяться в руководствах и рекомендациях по лечению хронического гепатита С (AASLD 2009, EASL 2011) [93]. Продолжительность ПВТ ХГС должна соответствовать вирусологическому ответу. Согласно этому принципу разработаны следующие рекомендации: на 12-й неделе терапии вирусная нагрузка (ВН) снижается более, чем на 2 пункта по десятиричной логарифмической шкале, но продолжает определяться, что интерпретируется, как частичный вирусологический ответ (чРВО), при этом длительность терапии стоит продлить до 72 недель независимо от генотипа вируса. Определение раннего вирусологического ответа имеет больше значение для пациентов. Это своего рода импульс, который должен увеличить приверженность к терапии в соответствии с рекомендациями. Сама по себе приверженность к терапии особенно важна в первые 12 недель, нарушение которой наряду с уменьшением доз обоих препаратов, особенно рибавирин, приводит к значительному уменьшению вероятности получить УВО. Если на 12-й неделе ВН снижается менее, чем на 2 пункта по логарифмической шкале от исходного уровня, и определение вирусной РНК

остаётся также на 24-й неделе терапии, то ПВТ считается неэффективной и должна быть остановлена [27, 77, 190].

Возможность УВО зависит от времени исчезновения HCV RNA. УВО чаще всего встречается у пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС и реже у генотипа 1 [84, 93, 150]. Большое количество исследований («APRICOT», «ACTG-A5071», «Laguno», «RIBAVIC», «PRESCO») говорят об эффективности противовирусной терапии ХГС у людей, живущих с ВИЧ.

Опубликованы сведения о том, что общая частота УВО составляет 27 - 50%, в том числе 14 - 29% у пациентов с генотипом 1 и 44 - 73% у пациентов с генотипами 2 и 3.

В исследовании PRESCO частота УВО была 50%, из них 53% у пациентов с генотипами 1 и 4 и 82% у пациентов с генотипами 2 и 3. По данным исследования PARADIGM, УВО у пациентов достигал 71%. Также в исследованиях было показано, что элиминация ВГС в первые 2 недели сопровождалась уменьшением рецидивов HCV-инфекции в сравнении с группой пациентов, у которых ПЦР ВГС переставала определяться на 4 недели [93,175]. Стадия компенсированного цирроза не является противопоказанием к лечению HCV-инфекции у людей, живущих с ВИЧ. При сравнении групп пациентов УВО составил 39%. Прекратили ПВТ ХГС вследствие нежелательных явлений пациенты с циррозом печени (17% и 12% соответственно), но достоверное различие между группами выявили с целью частоты встречаемости тяжелой тромбоцитопении [71, 93, 175, 190,].

Огромную важность вносят предикторы, которые влияют на эффективность противовирусной терапии ХГС. К ним относятся - женский пол, молодой возраст, своевременное выявление заболевания, приверженность лечению; отсутствие потребления наркотиков и алкоголя; факт наличия повышения АЛТ, небольшой уровень ПЦР РНК HCV, ремиссия на фоне АРВТ при ВИЧ-инфекции [10,21, 28, 57, 77, 81]. ПВТ ХГС даёт возможность достоверного

снижения фиброза печени, в том числе и у пациентов без УВО, так как снижается скорость коллагенообразования при формировании внутридольковых некрозов и снижение портальной инфильтрации [28]. Интерферон снижает прогрессирование фиброза. Существуют данные об уменьшении рисков образования ГЦК у больных ХГС. Положительное действие препарата на такие аспекты, как некроз было доказано в рандомизированных исследованиях [27,48,77,84]. Во время быстрого прогрессирования фиброза важное значение будет иметь предупреждение его развития и осложнений цирроза, даже если продолжается вирусная активность в крови. Если лечение начато то, учитывая рекомендации, на 12-й неделе нужно дать оценку раннему вирусологическому ответу (РВО). Если ответ отсутствует, то лечение необходимо прекратить, потому как это является 100%-м прогностическим фактором неэффективности лечения. В том случае, когда у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом на протяжении лечения снижаются показатели АЛТ и уровень РНК ВГС, терапию можно продолжать, потому что это говорит о снижении активности воспаления в паренхиме печени, уменьшении степени фиброза и возможного образования ГЦК [48,84,93]. Требуется внимательно изучить антифибротический и гистологический эффект ПВТ ХГС перед тем, как завершить лечение [77]. Эффект от проводимой противовирусной терапии ХГС исследовали у пациентов с положительным ВИЧ- статусом и уровнем CD4+Т-лимфоцитов >200 кл/ мкл. Данные показатели не влияли на результаты лечения ХГС. Основываясь на результатах исследования [190], УВО при лечении ПЭГ-ИФН α и рибавирином не зависела от первоначального уровня CD4+Т-лимфоцитов при генотипе 2 и 3. Однако у пациентов с генотипом 1 отмечалась недостоверная зависимость к увеличению частоты УВО при более высоких значениях CD4+Т-лимфоцитов. На фоне лечения может происходить снижение уровня CD4+Т-лимфоцитов. Причиной этому становится развитие лейкопении на фоне токсического действия интерферона [48]. Риски побочных эффектов, сходные в группах

пациентов, выделенные с учетом числа CD4+T-лимфоцитов, но частота остановки лечения и уменьшение дозировки АРВТ значительная у тех пациентов, где показатели CD4+T-лимфоцитов <200 кл/мкл [28]. Основываясь на исследовании APRICOT, количество CD4+T-лимфоцитов во время приема терапии снижалось, но соотношение CD4/CD8 лимфоцитов сохранялось прежним, тогда как после остановки приема терапии показатели CD4+T-лимфоцитов вернулись к исходному значению [84].

Для большей эффективности противовирусной терапии ХГС нужно следовать следующим принципам: работа над улучшением приверженности, потому как абсолютная приверженность приводит к улучшению показателей УВО. Негативно сказываться на достижениях УВО могут такие факторы как, наличие проблем с постоянным местом жительства, работа, активное употребление психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем [4, 21,48,108]. С целью сохранения и достижения максимального действия терапии необходима чёткая аргументация для снижения дозы и максимально быстрое ее возобновление (категорически не рекомендуют снижать дозировку до 12 недели противовирусной терапии ХГС) [175]. Необходимо также мотивировать пациента на регулярные посещения, чтобы была возможность обсудить проводимое лечение и возможность коррекции побочных действий препаратов.

Для уменьшения числа пациентов, которые прервали противовирусную терапию ХГС, нужно предоставить доступ к специалистам, создать систему напоминания, в том случае если пациент пропустил визит [150].

Негативное воздействие на результат ПВТ оказывает избыток массы тела. Коррекция доз терапии не будет эффективна настолько, как снижение веса до начала лечения. Связано это с тем фактом, что инсулинорезистентность при ХГС влияет на прогрессирование фиброза и является независимым предиктором неудачи лечения [93]. В ходе терапии пациентам необходимо воздержаться от употребления алкоголя, если это невозможно в виду

алкогольной зависимости, то требуется лечение у нарколога и всесторонняя психологическая поддержка вовремя ПВТ ХГС [150]. Безопасность ПВТ ХГС очень важна для получения УВО, и со стороны врача очень важно отслеживать нежелательные явления и своевременно принимать все необходимые меры для предотвращения и минимизации последствий. Многие пациенты с ВИЧ-инфекцией переносят ПВТ ХГС удовлетворительно. Отдельное место при ПВТ ХГС занимают реакции со стороны гематологических показателей, проявляющиеся в виде анемии, лейкопении и гранулоцитопении, тромбоцитопении, которые могут приводить к резкому и устойчивому ухудшению самочувствия пациента, повышают вероятность прерванного или редуцированного курса лечения и в итоге снижают частоту достижения УВО [21,93]. Чаще всего встречающимся гематологическим побочным эффектом ПВТ ХГС является гемолитическая анемия. Наиболее вероятными причинами данного эффекта считаются: выраженный иммунный гемолиз эритроцитов, стимуляция апоптоза клеток эритроидного ростка кроветворения, миелосупрессия на фоне ИФН α , нарушение синтеза эндогенного эритропоэтина (ЕРО) почками.

В патогенезе такого побочного эффекта, как гемолитическая анемия основную роль играет рибавирин (РБВ), РБВ конкурентно нарушает синтез нуклеотидных цепей не только вирусного генома, но и во всех активно делящихся клетках организма, например, клетках костного мозга. Продолжительный прием рибавирина несет определенный риск в плане развития нарушений со стороны лейко- и эритропоэза. К концу 4 недели противовирусной терапии ХГС уровень рибавирина в организме становится стабильным, но концентрация его в эритроцитах будет в 60 раз выше, чем в плазме крови [10]. Метаболиты рибавирина влияют на обмен энергии внутри клетки, тем самым усиливается окислительное повреждение оболочки эритроцита, и это приводит к усилению внутрисосудистого гемолиза. [21,28]. В литературе рассматривается вопрос о возможной генетической

обусловленности ПВТ-индуцированной анемии. Так, например, в структуре гена, кодирующего образование инозинтрифосфатазы (ИТФ-азы) обнаружен полиморфизм нуклеотида rs6051702. Выявлена взаимосвязь между полиморфизмом данного нуклеотида и уменьшением уровня гемоглобина более чем на 3,0 г/дл от начального [2]. Считается, что определение генотипа единичного нуклеотида ИТФ-азы упрощает вопросы, связанные с профилактикой развития анемии на фоне противовирусной терапии ХГС [175,190]. Гемолитическая анемия приводит к астении, может повлечь дыхательную недостаточность, повысить риски развития сердечно-сосудистой и неврологической патологии, а также есть риски для работы почек, снижение толерантности к физическим нагрузкам, приверженность к ПВТ ХГС и достижение УВО. Согласно рекомендациям ВОЗ выделяют 4 степени тяжести анемии. Степень зависит от уровня снижения гемоглобина: 1 степень, когда показатели гемоглобина в пределах 95-110 г/л; для 2 степени характерен уровень 80-95 г/л; 3 степень – 65-80 г/л; при 4 степени показатели становятся менее 65 г/л [48,93]. По данным статистики, у 52% пациентов, получающих противовирусную терапию ХГС, уровень гемоглобина снижается до 120 г/л, в среднем на 20-30 г/л от стартового показателя [21,41]. Также важно учитывать скорость прогрессирования анемии, на 4-12 неделе терапии у 20-33,2% больных гемоглобин снижается более чем на четверть от стартового показателя [47,57,90]. Достаточно тяжелое течение анемии наблюдается при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, что приводит к отмене приема препарата или к корректировке его дозы, в целом при снижении дозировки препарата наблюдается восстановление эритропоэза и стабильности эритроцитов [175]. Разработаны рекомендации для таких случаев: при развитии «клинически значимой анемии», когда уровень гемоглобина 85-100 г/л, дозу рибавирина уменьшают на 200-400 мг/сут; при снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л прием РБВ отменяют; лечение разрешается возобновить при уровне Hb более 100 г/л.

Однако снижение дозы рибавирина в течение 12 недель ПВТ приводит к уменьшению частоты УВО [77,84,93].

По результатам другого мета-анализа данных, снижение дозы РБВ снижает эффективность ПВТ ХГС только тогда, когда суммарная доза составляет менее 80% от первоначально запланированной дозы, а продолжительность терапии - менее 80%. Также, если снижение дозы РБВ произошло уже после достижения авиремии, частота УВО не снижается [93]. Профиль показателей параметров крови свидетельствует, что снижение уровня гемоглобина наблюдается чаще, чем снижение количества эритроцитов (63,6% и 21,1% соответственно), а анемия на фоне ПВТ ХГС коррелирует с частотой УВО [21]. Ретроспективный анализ исследования IDEAL показал, что само по себе возникновение анемии на фоне терапии является благоприятным прогностическим фактором УВО. В арсенал методов коррекции анемии входит не только метод коррекции дозы рибавирина, но также воздействие на гемопоэз с применением гемопоэтических препаратов, таких как эритропоэтин-альфа и применение гемотрансфузий отдельно друг от друга или совместно [48]. С 2009 г в практику активно введено назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина альфа (ЕРО) в дозах 30- 40 тыс. МЕ/неделю подкожно [77]. ЕРО применяется для поддержания или повышения уровня гемоглобина, в схемах профилактики снижения дозы и уменьшения периодов отмены РБВ, что положительно сказывается на самочувствии пациентов. Согласно некоторым исследованиям, назначение препаратов эритропоэтина коррелирует с увеличением частоты УВО в сравнении с группой пациентов, которым для коррекции анемии снижалась доза рибавирина (59,7% и 34,4% соответственно), в связи с этими данными снижать дозу или отменять рибавирин рекомендуется только в случае неэффективности эритропоэтина [77,84]. В свою очередь прием стимуляторов эритропоэза увеличивает риск развития тромбоемболий, апластической анемии и прогрессирования онкозаболеваний, о чем не

следует забывать [21,27]. В целом все исследования сходятся в выводах, что главным фактором для создания УВО и снижения возможных рецидивов после курса противовирусной терапии ХГС является кумулятивная доза рибавирина. Ряд клинических исследований выявил такие прогностические критерии относительно вероятности развития анемии на фоне ПВТ, как женский пол, возраст старше 60 лет, ИМТ менее 20 кг/м², снижение уровня гемоглобина в первые 2 недели лечения, генотип 1 HCV [93,150,175], репликативная активность ВГС (более 800 000 МЕ/мл) [21]. В патогенезе тромбоцитопении на фоне ПВТ ХГС основную роль играет интерферон-индуцированное подавление костномозгового кроветворения совместно со снижением уровня тромбопоэтина. В ряде исследований наблюдалось снижение числа тромбоцитов на 10-50% от исходного уровня при использовании ПЭГ-ИФН-альфа [77,93,125].

Существуют данные, что рибавирин не оказывает негативного влияния на уровень циркулирующих тромбоцитов и может уменьшить интерферон-индуцированную тромбоцитопению, благодаря опосредованной реактивации тромбоцитоза [21,27,93]. По данным классификации ВОЗ, в зависимости от уровня снижения тромбоцитов выделяют три степени тромбоцитопении.

- Для легкой степени характерно значение тромбоцитов 50 - 100×10⁹/л.
- При средней степени показатели тромбоцитов 20 - 50×10⁹/л.
- Тяжелая степень характеризуется уровнем тромбоцитов менее 20×10⁹/л.

Учитывая рекомендации, необходимо снижать дозу ПЭГ-ИФН α на 50% в том случае, когда уровень тромбоцитов падает до 50,0×10⁹/л. и ниже. В том случае, когда уровень тромбоцитов становится меньше 25,0×10⁹/л, противовирусную терапию ХГС следует отменить [93]. С особой осторожностью необходимо корректировать дозу ПЭГ-ИФН α до 12-ой недели противовирусной ХГС, так как это может сопровождаться снижением частоты формирования УВО. У пациентов с циррозом печени тяжелая

степень тромбоцитопении может вызвать развитие геморрагического синдрома. Важную опасность представляет проведение у них инвазивных манипуляций [93]. Одновременно с этими данными ряд исследований показал отсутствие корреляции между частотой кровотечений и тромбоцитопенией. Риск развития кровотечения является минимальным при тяжелой тромбоцитопении. Существуют данные, которые подтверждают то, что тромбоцитопения во время проведения противовирусной терапии ХГС может быть предиктором получения устойчивого вирусологического ответа [10].

ПВТ ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС целесообразно начинать до возможных признаков цирроза печени и показаний для старта АРВТ. В таком случае возможностей достигнуть УВО значительно больше, чем при проведении ПВТ больным с моноинфекцией ХГС [84]. Крайне важным для достижения эффективности являются такие аспекты, как правильно подобранная доза препарата и длительность курса лечения [84,150]. На сегодняшний день нет достоверных данных, подтверждающих неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции при назначении ПЭГ-ИФН α . Есть утверждение, что интерферон снижает концентрацию РНК ВИЧ [175]. Регулярный мониторинг побочных действий может позволить достигнуть полноценного курса противовирусной терапии. В связи с этим его считают одним из перспективных подходов к улучшению результатов лечения ХГС [93,123].

1.3.2 Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих антиретровирусную терапию

На сегодняшний день применение антиретровирусной терапии (АРВТ) не приводит к полному излечению от ВИЧ-инфекции. Ряд исследователей показали, что существуют резервуары вируса в организме человека даже после длительного подавления репликации вируса. Однако ВИЧ-инфекция перешла из разряда смертельных заболеваний в хроническое, которое может

контролироваться с помощью постоянного приема препаратов даже при наличии резистентности вируса. Задачами приема АРВТ становятся: увеличение продолжительности жизни пациента, живущего с ВИЧ, улучшение качества жизни. Но параллельно с этим ответить на вопрос, «когда лучше начинать АРВТ» сложно [80]. Пересмотр рекомендаций по началу лечения происходит каждые два - три года. Медицина не стоит на месте и постоянно появляется много новой информации, посвященной ВИЧ-инфекции. Многие рекомендации к моменту публикации устаревают. Вопрос о начале противовирусной терапии решают на основании оценки клинического состояния больного, количественного определения вируса и результатов CD4+Т-лимфоцитов. На первый взгляд: чем ниже уровень CD4+Т-лимфоцитов и чем больше вирусная нагрузка, тем выше риск развития вторичных заболеваний и тем быстрее нужно решать вопрос с подбором лечения [41]. Но все же единогласно решить вопрос об оптимальных сроках начала терапии становится трудно. Риск развития оппортунистических инфекций и наступления СПИДа следует соотносить с развитием токсического действия и возможными рисками развития резистентности вируса. Кардинально отличаются рекомендации в США и в Европе. Главное отличие – сроки назначения АРВТ, к примеру, для пациентов с высокими количественными показателями CD4+Т-лимфоцитов. Благодаря усовершенствованию терапии, стала расти тенденция к более раннему началу АРВТ. В 2007 году клинические рекомендации говорили о том, что уровень CD4+Т-лимфоцитов, являющийся показателем для старта к АРВТ, должен быть 350 кл/мкл. На тот период в США эта цифра возросла до 500 кл/мкл. Эти данные были получены вследствие когортных исследований и результатов анализа крупных баз данных. Говорить о надежности таковых данных было затруднительно, потому как не было учтено соблюдение режима приема АРВТ, учет особенностей разнородных групп пациентов [79]. Появление АРВТ с целью лечения ВИЧ-инфекции произвело колоссальные изменения на качество жизни пациентов, ее продолжительность. При

неблагоприятном течении ХГС АРВТ способно влиять на отдаление сроков печеночной недостаточности за счёт формирования хорошего иммунологического ответа. Существует и ряд минусов. Например, АРВТ не может охватить весь спектр проблем, связанных напрямую с ВИЧ-инфекцией. Зачастую стартовая схема по истечению определенного времени может перестать работать, а при назначении последующей есть риски развития резистентности. На фоне эффективного действия в организме антиретровирусных препаратов (АРВП) могут возникнуть побочные действия. Так как пациентам необходимо регулярно, строго в определенные часы принимать несколько препаратов, возникает ряд психологических и социальных проблем, которые часто приводят к отказам от лечения, и как следствие формируется резистентность ВИЧ. До момента внедрения АРВТ выделяли 2 понятия: ранее развитие клинических признаков СПИДа и сохранение длительной клинической и иммунологической стабильности у пациентов. По этой причине необходимо более внимательно изучить те аспекты, которые оказывают влияние на развитие заболевания и удлинение периода жизни до старта АРВТ. Важными моментами станут путь инфицирования, наличие сопутствующих заболеваний, генетические особенности, психологический статус пациента и многое другое [13,41]. Когда у нас наблюдается пациент с коинфекцией HCV/HIV-инфекцией, нужно решить вопрос о необходимости первоочередности лечения каждого заболевания и сроках назначения лечения.

Целесообразно начать с противовирусной терапии ХГС и уже после начинать прием АРВТ, потому как можно избежать гепатотоксичность и риски межлекарственных взаимодействий; помимо этого, возрастает приверженность пациентов к приему терапии. Отмечается, что ХГС влияет на восстановление показателей иммунной системы на фоне АРВТ, тем самым влияя на ее эффективность [93]. В опросе старта противовирусной терапии ХГС и АРВТ пациентам с коинфекцией ВИЧ/ХГС в зависимости

клинических и лабораторных данных можно выделить несколько групп [21,57]: отсутствие необходимости лечения ХГС при числовом значении CD4+Т- лимфоцитов более 500кл/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции не выявлены и результат исследования ПЦР РНК ВГС - отрицательный; необходимо начинать ПВТ ХГС, числовые показатели CD4+Т-лимфоцитов более 500 кл/мкл, симптомов ВИЧ-инфекции нет, результат исследования ПЦР РНК ВГС положительный; начинать лечить ВИЧ-инфекцию, число CD4+Т-лимфоцитов ≤ 350 кл/мкл, уровень ПЦР РНК ВИЧ >100000 коп/мл при числе CD4 клеток 350 – 500/мкл, есть симптомы вторичных заболеваний, репликация ПЦР РНК ВГС отсутствует; начинать лечение двух инфекцией.

Существуют рекомендации для пациентов, которым необходимо лечить ВИЧ-инфекцию и ХГС:

1. Если уровень CD4+Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл и присоединяются клинические признаки вторичных заболеваний, то противовирусную терапию ХГС начинают после нарастания определенного уровня CD4+Т-лимфоцитов на фоне приема АРВТ и достижения регрессии симптомов вторичных заболеваний
2. Если показатели CD4+Т-лимфоцитов в пределах 200 – 350 клеток/мкл, вирусная нагрузка HIV RNA менее 5000 коп/мл симптомы вторичных заболеваний отсутствуют, тогда можно планировать лечение ХГС с целью исключения межлекарственного взаимодействия препаратов ПВТ ХГС и АРВП.
3. В том случае, если есть показания для начала АРВТ, то рекомендуется в течение 3 – 6 месяцев оценивать приверженность к АРВТ и при подъеме уровня CD4+Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл, подавленной ПЦР РНК ВИЧ, а также отсутствии побочных эффектов, можно приступить к лечению ХГС.

В 2015 году были опубликованы Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. На тот момент были уже значительные изменения к подходу к началу лечения [34].

- Если уровень CD4+Т-лимфоцитов более 500 клеток/мкл, тогда можно начать с лечения ХГС. И только после начинать прием АРВТ.
- Когда показатели CD4+Т-лимфоцитов 350 – 500 клеток/мкл, тогда рекомендовано начинать прием АРВТ. В тот период, когда будет подавлена активность РНК ВИЧ, начинать ПВТ ХГС.
- Рекомендовано начинать прием АРВТ тогда, когда уровень CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл, а противовирусную терапию ХГС присоединять в момент нарастания показателей CD4+Т-лимфоцитов более 350 клеток/мкл. В том случае, когда показатели не более 350 клеток/мкл, противовирусную терапию ХГС рекомендуется проводить комбинацией пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. Важное значение в вопросе формирования УВО на фоне ПВТ ХГС у людей, живущих с ВИЧ, имеют такие факторы, как быстрый вирусологический ответ, возраст до 50 лет, показатели ПЦР РНК ВГС менее 400000 МЕ/мл, все генотипы кроме 1го, наличие веса в пределах нормы, отсутствие выраженного фиброза печени, наличие ВИЧ-инфекции в стадии ремиссии, курс приема ПВТ ХГС не менее 48 недель. Помимо вышесказанного у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС предикторами формирования УВО становятся такие показатели как, стартовое количество CD4+Т-лимфоцитов и схема АРВТ, по причине того, что может происходить лекарственное взаимодействие между АРВП и рибавирином. Высокий риск гепатотоксичности АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС определяется с самого начала их применения. Развитие побочных эффектов приходится в основном на 3– 6 месяце применения АРВТ. Существует мнение, гепатотоксичность на фоне приема антиретровирусной терапии зависит от длительности

получения АРВТ. Так, при приеме более 2 лет, 70% пациентов имели повышение трансаминаз. Вопрос гепатотоксичности на фоне приема АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС активно исследуется [16, 30, 66, 168, 173, 217]. Помимо трудностей в выборе оптимальной схемы АРВТ важное значение имеет развитие вторичных заболеваний при прогрессировании ВИЧ-инфекции. В основном это заболевания, ассоциирующиеся с поражением печени (онкологические заболевания, цитомегаловирусная и другие инфекции). На фоне приема химиотерапии, противотуберкулезных препаратов может усиливаться гепатотоксичность противовирусной терапии ХГС. Гепатотоксичность становится основной причиной заболеваний печени. Ее прогрессия может зависеть от токсического потенциала лекарственных средств, наличия сочетаний ВГС или ВГВ, особенностей генетики и факторов риска, связанных с образом жизни пациентов.

Понятие «гепатотоксичность» по одним исследованиям подразумевает нарастание уровня ферментов печени, по другим исследованиям – наличие клинических проявлений (клинически выраженный гепатит, холестаза, смешанные нарушения) [71,73,79]. В момент принятия решения о начале ПВТ ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, с ремиссией на фоне лечения АРВТ, необходимо учитывать показатели иммунограммы и состав схемы лечения. Решение начинать два лечения (противовирусную терапию ХГС и антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции) может привести к значительным затруднениям.

Пациенты, которые ранее не получали АРВП (наивные пациенты), принимают схемы первой линии АРВТ. В основу данной схемы входят 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и 1 препарат из ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Возможно применение ингибиторов протеазы (ИП) вместо ННИОТ. Учитывая рекомендации ФНМЦ, схема АРВТ первой линии

содержит 2 НИОТ, таких как зидовудин или фосфазид + ламивудин и ННИОТ (эфавиренз) или ИП (лопинавир/ритонавир, нелфинавир или атазанавир). По данным некоторых исследований, отмечают благоприятные препараты из группы НИОТ: тенофовир, ламивудин, абакавир и неблагоприятные: ставудин, диданозин, зидовудин. На лечение противовирусной терапией ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС может оказывать действие рибавирина с «неблагоприятными препаратами». Рибавирин усиливает токсичность диданозина, тем самым повышает риск развития панкреатита, печеночной недостаточности у пациентов с циррозом. Предварительно до старта ПВТ ХГС нужно скорректировать. Исключить прием таких лекарственных средств, как диданозин, зидовудин, ставудин, влияющих на митохондрии и усиливающие анемию, лейкопению [34, 90,95]. Зидовудин влияет на кроветворение, особенно эритропоэз. Зафиксировано, что у 10% пациентов может вызывать анемию в первые месяцы приема АРВТ. Рекомендуют заменить комбивир (зидовудин + ламивудин) на такие препарат, как ретровир и ламивудин, потому что доза зидовудина в ретровире ниже. Рекомендуют не сочетать прием зидовудина с рибавирином, потому что прогрессия анемии может приводить к изменению дозы РБВ и как следствие снижать эффективность ПВТ ХГС. Прием фосфазиды значительно реже вызывает анемию и снижает вероятность коррекции дозы рибавирина. При одновременном применении абакавира и рибавирина суточная доза РБВ должна быть увеличена до 13,2 мг/кг, так как существует конкуренция между препаратами. Оба эти препарата - нуклеозидные аналоги гуанина. У большинства пациентов, получающих абакавир, реже отмечалась частота УВО, хотя с момента начала приема рибавирина в дозах, учитывая массу тела (1000–1200 мг/сут), различий в достижении УВО не отмечалось [175]. Основываясь на рекомендациях, в состав схемы АРВТ должны входить: тенофовир и ламивудин или фосфазид и ламивудин. Основным показателем эффективности лечения у людей, живущих с ВИЧ, принимающих одновременно противовирусную терапию ХГС и АРВТ,

становится быстрый вирусологический ответ, который зависит от состава в схеме АРВТ лекарственных средств из группы НИОТ [84,93]. Эффективность и безопасность ПВТ ХГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, принимающих в составе схемы АРВТ препараты из таких групп, как ингибиторы протеазы или ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, существенно не выявлена. Существуют данные, подтверждающие, что применение препарата - эфавиренз может привести к таким побочным эффектам, как психические расстройства и выраженный цитолитический синдром (8%) [78]. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, получающих в составе схемы ИП риск нарастания уровня АЛТ в 3 раза выше, чем у пациентов без ХГС [175]. Одновременно с этим пациенты, получающие в составе ПВТ ХГС ПЭГ-ИФН и РБВ, не должны рисковать эффективностью АРВТ [14,48,93]. На основе данных FDA США, известно, что риск гепатотоксичности АРВТ и связанный с ней смертности, сопоставим для всех трех классов антиретровирусных препаратов. Существует мнение некоторых исследователей, которые сообщают, что наименьшую гепатотоксичность могут вызвать ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как лопинавир/ритонавир, нелфинавир [79,41]. Некоторые исследования публикуют данные о том, что эффективность и безопасность противовирусной терапии ХГС чаще встречается у пациентов без АРВТ (УВО чаще встречается у 74,4%, а 58,6% у тех, кто получают ПВТ ХГС и АРВТ одновременно). Исследование PARADIGM говорит о том, что получение УВО достигалось у тех пациентов, где был с быстрый вирусологический ответ (71%). Результаты последующих исследований подтверждают высокую эффективность противовирусной терапии ХГС у пациентов с ВИЧ на фоне приема АРВТ, чем при моноинфекции [41,67,77]. По результатам данных исследований, 82-85% пациентов принимали АРВТ, у 40% исследуемых обнаружались признаки стадии цирроза печени, и 35% пациентам пришлось прекратить лечение из-за возникновения и развития побочных эффектов [21]. Данные расхождения можно объяснить тем, что у

большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией прекращено лечение противовирусной терапией ХГС по причине побочных эффектов, а также наличием высокого уровня ПЦР РНК ВГС, низкими дозами рибавирина и, такими факторами как иммунодефицит [93].

Некоторые исследователи говорят о том, что до старта противовирусной терапии ХГС показатели CD4+T- лимфоцитов у пациентов, получающих АРВТ, были ниже, чем у тех пациентов, которые не получали антиретровирусную терапию. По истечении 12 недель лечения у всех исследуемых уровень показателей иммунного статуса стал значительно ниже первоначальных, и выраженность падения показателей не зависела от того, к какой группе сравнения они относились. Спустя 24 недели с момента окончания противовирусной терапии ХГС у пациентов, получающих АРВТ отмечался значительный прирост числа CD4+T-лимфоцитов. На формирование УВО значительно влияет первоначальное процентное содержание CD4+T- лимфоцитов, нежели абсолютное количество. При уровне CD4+T-лимфоцитов более 25% УВО был достигнут у 76% пациентов, а 25% и менее- только у 60%. Прогрессии ВИЧ-инфекции не отмечалось на фоне снижения показателей иммунного статуса [67,78, 133]. ВИЧ-инфекция может стать причиной панцитопении и низкого содержания CD4+T-лимфоцитов. Зачастую она может стать последствием тяжелой лейкопении, тогда уровень процентного содержания CD4+T-лимфоцитов и соотношение CD4/CD8 остаются в пределах нормы. Вследствие лейкопении на фоне приема антиретровирусной терапии уровень CD4+T- лимфоцитов остается низким после первоначального увеличения, несмотря на хороший вирусологический ответ [79]. Учитывая данные исследований [42], появление быстрого, раннего вирусологических ответов, а также прогрессии ХГС, у пациентов, принимающих и не принимающих антиретровирусную терапию, достоверно не обнаруживались различия. Зафиксированные побочные эффекты, такие как анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения на фоне

приема ПВТ ХГС не различались в сравниваемых группах. На протяжении приема противовирусной терапии ХГС на фоне приема АРВТ максимальное снижение уровня гемоглобина зафиксировали на 4-ой неделе лечения, а гранулоцитов и тромбоцитов - на 12-ой неделе. Спустя полгода наблюдения после окончания приема терапии данные показатели восстановили стартовый уровень. В динамике показатели цитолиза на протяжении приема терапии в группах сравнения отличий не показали [41].

Данных по выявлению различных факторов прогноза эффективности противовирусной терапии ХГС с применением ПЭГ-ИФН и рибавирин у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС существует немного [21]. Целесообразно как можно раньше до старта АРВТ начинать ПВТ ХГС пациентам. По ряду исследований, есть данные, доказывающие, что при коинфекции ВИЧ/ХГС антиретровирусная терапия может быть безопасной в том случае, если тщательно проводится мониторинг лабораторных показателей функции печени [41]. Данные, полученные в ходе исследований о действии антиретровирусной терапии на эффективность противовирусной терапии ХГС, различны в результатах и немногочисленны. По данным одних исследователей, АРВТ не действует на противовирусную терапию ХГС [77, 149], а по сведениям других, выявлена высокая частота УВО у больных, не принимающих антиретровирусную терапию, за счет отсутствия и ее побочных эффектов [126,125].

Оптимизация тактики ведения пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, принимающих одновременно АРВТ и ПВТ ХГС, достижение максимальной эффективности и безопасности противовирусной терапии ХГС остается актуальной задачей в данное время.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Общая характеристика клинического материала

Исследование проводили на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и одного из его филиалов - отделения хронических вирусных инфекций Фрунзенского района Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 109».

На базе городской поликлиники № 109 в 2009 г. было создано отделение хронических вирусных инфекций (филиал Центра СПИДа), целью которого стало оказание комплекса медицинских, социальных и психологических мероприятий для ВИЧ-инфицированных пациентов. Отделение включает в себя врача-инфекциониста, психиатра-нарколога, психолога, социального работника, равного консультанта.

Задачи работы отделения: диспансерное наблюдение за людьми, живущими с ВИЧ-инфекцией; своевременное назначение комплексной терапии (АРВТ) для предупреждения прогрессирования болезни; установление психолого-социального контакта с пациентами и совместно с равным консультантом, социальным работником и инфекционистом; формирование приверженности к терапии.

В ходе проводимого исследования оценивались клинические, вирусологические и иммунологические параметры женщин в течение 12 месяцев с интервалом в 3 месяца. В исследование были включены 300 женщин с ВИЧ-инфекцией в возрасте 18-49 лет, из них 111 женщин (37,0%) в возрасте 18-29 лет, 141 (47,0%) – в возрасте 30-39 лет и 48 пациенток (16,0%) – в возрасте 40-49 лет, находящихся на диспансерном учёте в отделении хронических вирусных инфекций Фрунзенского района Санкт-

Петербурга. Средний возраст исследуемых составил $31,8 \pm 0,7$ лет. 200 женщин (66,7%) были инфицированы ХВГС и 100 (33,3%) имели моноинфекцию ВИЧ. Клинически 111 женщин (37,0%) находились в 3-й стадии и 189 пациенток (63,0%) в стадии 4А ВИЧ-инфекции. Пациенток, которые инфицировались путем употребления инъекционных наркотических веществ, было 220 (73,4%), половым путем заразились 80 женщин (26,6%). Длительность ВИЧ-инфекции в пределах 1-3 лет была у 62 (20,7%) обследованных женщин, 4-7 лет – 213 (71,0%) женщин и 25 составили 8,3% с длительностью заболевания 8 лет. В среднем длительность ВИЧ-инфекции обследованных женщин составила $7,4 \pm 0,6$ лет.

Стадии заболевания выставлялись, учитывая Российскую классификацию ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2006). Все пациентки, включенные в исследование, принимали антиретровирусную терапию (АРВТ). Основные схемы АРВТ состояли из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеазы (ИП) и получали их 282 пациентки (94,0%), 18 пациенток (6,0%) принимали АРВТ, в состав схемы которой входила комбинация НИОТ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Преимущественно в схему входили следующие препараты: абакавир + ламивудин + лопинавир / ритонавир, тенофовир + ламивудин + лопинавир/ритонавир и абакавир + ламивудин + атазанавир/ритонавир. ПВТ ХГС была проведена 100 пациенткам (группа 2) ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином на протяжении 48 недель вне зависимости от генотипа со стартом лечения в среднем через $18,5 \pm 0,4$ мес. от начала АРВТ.

Проведен анализ социально-эпидемиологического, соматического анамнеза и показателей иммунного статуса у 300 исследуемых женщин. Основными позициями для анализа стали: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (беременности, дети)); медицинские факторы (коморбидная

соматическая патология); социально-эпидемиологические факторы (пребывание в пенитенциарных учреждениях, алкогольная зависимость, наркозависимость, табакокурение).

2.1.2 Формирование групп наблюдения

300 пациенток с ВИЧ-инфекцией детородного возраста были разделены на 3 группы. Группу 1 вошли 100 женщин с коинфекцией ВИЧ/ХГС, не получившие ПВТ ХГС. Группа 2 состояла из 100 женщин с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС, получивших курс противовирусной терапии ХГС. Группа 3 (контрольная) была представлена 100 женщинами с ВИЧ-инфекцией без ХГС. Все группы женщин были сопоставимы по возрасту, средний возраст на начало исследования составил в группе 1 – $32,6 \pm 0,5$ лет, в группе 2 – $33,9 \pm 0,6$ лет и в группе 3 – $33,4 \pm 0,4$ лет. В группе 1 и 2 были определены генотипы вируса гепатита С. К концу исследования их возраст увеличился на 3-4 года. В большинстве случаев выявлялся генотип 3 HCV - 67,0%, генотип 1 диагностирован в 26,5% и генотип 2 - в 6,5% пациенток.

Основными критериями в начале исследования были: подавленная на фоне АРВТ вирусная нагрузка, контролируемая методом ПЦР РНК ВИЧ, отсутствие потребления наркотических психоактивных веществ в анамнезе или исключение их в течение двух и более лет, детородный возраст женщин. По результатам анализа историй болезни женщин оценены: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (беременности, дети)). Факторами отягощения медицинскими считались: коморбидная патология соматическая, коморбидная инфекционная патология (вторичные заболевания).

Социально-эпидемиологические факторы отягощения в прошлом и настоящем были: пребывание в пенитенциарных учреждениях, зависимость от алкоголя, наркозависимость, табакокурение.

Пациенты после подробной беседы с врачом, на которой предоставлялась возможность подробно обсудить все моменты исследования и возможные последствия для здоровья, подписывали информированное согласие. Форма информированного согласия и дизайн исследования утверждались этическим комитетом СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Все пациенты, которые были включены в исследование проходили инструментальные исследования, лабораторные обследования, также в обязательном порядке проходили осмотр врача-инфекциониста отделения хронических вирусных инфекций. Анализ крови включал такие показатели, как клинический анализ крови, биохимические анализ (общий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок, глюкоза, амилаза, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды), ПЦР РНК ВИЧ (количественно) - вирусная нагрузка (ВН), определение устойчивости вируса к антиретровирусной терапии, исследование показателей иммунного статуса, определение методом ИФА и ПЦР маркеров вирусных гепатитов В и С, наличие генотипа вируса гепатита С. инструментальные методы были включены УЗИ печени, рентгеноскопию органов грудной клетки, эластометрия печени.

Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией от 2015 года предписывают различную частоту и объем плановых обследований в зависимости от стадии болезни. С 3-й стадией ВИЧ-инфекции при количестве CD4 + лимфоцитов больше 500 клеток\мкл диспансерные приемы проводятся раз в полгода. Пациентам с более тяжелыми стадиями или при количестве CD4+ лимфоцитов менее 500 клеток\мкл диспансерное наблюдение предписано каждые 3 месяца. Непосредственно на самом приеме особое внимание уделяется вопросам АРВТ, обсуждается необходимость и целесообразность, как можно более раннего включения в АРВТ, а также формирование приверженности схеме

лечения. Если количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток\мкл, рекомендуется консультация окулиста (для исключения ретинопатии).

Гинекологический осмотр предписан каждые 12 месяцев при стадии 3 и количестве CD4+ лимфоцитов более 200 клеток\мкл и каждые 6 месяцев при более выраженных стадиях и количестве CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток\мкл. При наличии показаний проводятся консультации смежных специалистов.

Пациентам, начинающим АРВТ, предписана своя схема диспансерного наблюдения. Первый прием лечащего доктора назначается спустя 1 месяц от начала терапии. Целью данного приема является оценка эффективности и безопасности терапии, оценка течения ВИЧ-инфекции, вторичных и сопутствующих заболеваний, формирование приверженности и оказание психологической поддержки пациенту. В первый месяц лечения снижение вирусной нагрузки должно произойти как минимум в 10 раз, если этого не наблюдается, то проводится дополнительная беседа для повышения приверженности к лечению и назначается дополнительное обследование на ВН через 2 мес. Далее обследования следуют с частотой один раз в 3 мес.

2.2 Методы обследования пациентов

2.2.1 Методы обследования ВИЧ-инфицированных женщин

В отделении все пациенты, включенные в исследование, подписали информационное согласие. Дизайн исследования и форма информированного согласия утверждены этическим комитетом СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Пациентки проходили осмотр врача-инфекциониста отделения хронических вирусных инфекций. Были назначены анализы: определение ПЦР РНК ВИЧ количественно, определение резистентности к антиретровирусной терапии, уровень показателей иммунного статуса, определение маркеров вирусных гепатитов В, С, генотипирование вируса гепатита С, клинический анализ крови и биохимический анализ крови. Назначались также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, рентгеноскопию грудной клетки, эластометрия печени.

Основываясь на национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией (от 2015 года), регулярность и количество плановых обследований больных, состоящих на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции, зависят от стадии заболевания и уровня CD4⁺-лимфоцитов в крови.

Особое внимание необходимо уделять вопросам, которые связаны с приемом антиретровирусной терапии, и делать акцент на мотивации ее начать.

Когда уровень CD4⁺-лимфоцитов <100 клеток/мкл, тогда пациентам необходимо раз в 6 месяцев проходить консультации окулиста с целью выявления ретинопатии.

Один раз в год женщинам с положительным ВИЧ-статусом (на стадии 3), необходимо посещать гинеколога, а при уровне CD4⁺ -лимфоцитов <200

клеток/мкл – каждые полгода. Консультации других специалистов необходимы при наличии показаний.

Больным, получающим антиретровирусную терапию, продолжают рекомендовать проходить те же исследования, что им назначали при диспансерном наблюдении до ее старта, но регулярность ряда исследований изменяется. На плановых приема врача необходимо оценивать безопасность и эффективность проводимого лечения, развития ВИЧ-инфекции, оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний, формирования приверженности пациента, получающего антиретровирусную терапию

В Национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией (2015 года) указывается следующее: медикаментозная терапия ВИЧ-инфекции состоит из базовых препаратов, которые определяются стадией заболевания и уровнем CD4+- лимфоцитов, а также должны быть включены препараты, которые назначаются при вторичных и сопутствующих заболеваниях. Под понятием базовые препараты подразумевают назначение лекарственных средств, которые определяются стадией заболевания и уровнем лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции, такими как число CD4+-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ. Базовая терапия включает в себя антиретровирусную терапию и профилактический курс препаратов для предотвращения вторичных инфекций.

Показания для старта антиретровирусной терапии основываются на таких понятиях как, наличие симптомов вторичных инфекций, которые подтверждают присутствие иммунодефицита (стадия и фаза ВИЧ-инфекции по Российской классификации ВИЧ-инфекции); понижение уровня CD4+-лимфоцитов в крови; наличие и развитие активности ВИЧ, характеризующиеся уровнем РНК ВИЧ в плазме крови (ВН).

Основываясь на клинических и иммунологических показаниях, антиретровирусную терапию необходимо назначать пациентам со стадиями заболевания 2В, 3, 4 и 5 независимо от уровня CD4+-лимфоцитов и ПЦР РНК ВИЧ в крови (А1); больным с уровнем CD4+-лимфоцитов < 350 клеток/мкл вне зависимости от стадии и болезни (А1); последующим категориям пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов 350–499 клеток/мкл (В2):пациентам с ПЦР РНК ВИЧ более 100 тысяч копий/мл; пациентам, возраст которых более 50 лет; пациентам с хроническим вирусным гепатитом С; больным с хроническим заболеванием почек. Независимо от стадии заболевания следующим категориям пациентов, уровень CD4+-лимфоцитов и количество ПЦР РНК ВИЧ (В2): больным хроническим вирусным гепатитом В; пациентам с туберкулезом; больным с хроническими заболеваниями почек; больным с когнитивными расстройствами; больным с анемией или тромбоцитопенией, если они являются следствием ВИЧ-инфекции; пациентам с заболеваниями, которые требуют длительного приема терапии, которая угнетает иммунитет - лучевая терапия, кортикостероидные гормоны, цитостатики; беременным.

Стандартная схема АРВТ включает в себя два НИОТ и третий препарат, которым может быть ННИОТ, ИП или ИП/г, ИИ.

Таблица 2.1 - Стандартные схемы АРВТ

	Нуклеозидная основа	Третий препарат
Предпочтительные препараты	TDF или ABC + FTC или 3ТС	ННИОТ – EFV или RPV ¹ ИП - ATV/r ¹ или DRV/r ¹ или LPV/r ¹ ИИ – DTG ¹ , RAL ¹
Альтернативные препараты	ФАЗТ или ZDV + FTC или	ATV или EPV/r или FPV или

	ЗТС	SQV/r
--	-----	-------

¹ – Для особых групп пациентов

При использовании сочетаний ABC+ЗТС, TDF+FTC, ZDV+ ЗТС для удобства пациентов, повышения приверженности и, как следствие, эффективности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов – ABC/ЗТС (600 мг + 300 мг) 1 раз в сутки, TDF/FTC (300+150 мг) 1 раз в сутки, ZDV/ЗТС (300+150 мг) 2 раза в сутки.

Для ряда пациентов рекомендуются определенные схемы антиретровирусной терапии, так как они наиболее эффективны и безопасны.

К данным пациентам относятся те больные, у которых выражена анемия, эритропения; это могут быть женщины фертильного возраста; беременные; пациенты с уровнем CD4+-лимфоцитов < 50 клеток/мкл; пациенты в возрасте 50 лет и более; больные с нарушением липидного или углеводного обмена; пациенты страдающие нейрокогнитивными расстройствами; пациенты, имеющие с повышенным уровнем аминотрансфераз; больные, проходящие курс ПВТ ХГС; пациенты с хроническим вирусным гепатитом В; пациенты с туберкулезом; пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек.

2.2.2 Клинические методы обследования пациентов

Клинически стадии ВИЧ-инфекции выставлялись, учитывая Российскую классификацию ВИЧ-инфекции В.И. Покровского, 2006 г., при наличии и степени выраженности вторичных заболеваний.

- Стадия инкубации (стадия 1).
- Стадия первичных проявлений (стадия 2). Выделяют несколько форм - стадия первичных проявлений (варианты течения): (А) бессимптомная, (Б) острая ВИЧ-инфекция без вторичных

заболеваний, (В) острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями.

- Субклиническая стадия (стадия 3).
- Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):

А – потеря массы тела менее 10%; поверхностные грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий герпес.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии).

Б – прогрессирующая потеря массы тела более 10%; диарея или лихорадка более 1 месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез легких; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые инфекции внутренних органов; повторный и диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии)

В – кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких, внелегочной туберкулез; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения центральной нервной системы различной этиологии.

Фазы: прогрессирование или ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии)

- Терминальная стадия (стадия 5)

2.2.3 Лабораторные методы обследования пациентов

Лабораторная диагностика с целью решения поставленных задач включала общеклинические, биохимические, иммунологические и вирусологические методы исследования (таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Количество выполненных исследований у обследованных пациентов

Виды исследований	Количество
Общеклинические анализы крови	1180
Биохимические анализы крови	1180
Стандартные иммунограммы	1180
Определение РНК ВИЧ в плазме	1180
Определение РНК HCV	800
Фиброскан печени	200

Согласно национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией от 2015 года, лабораторные исследования пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, представлены следующим образом.

Через 1 месяц после старта АРВТ определяют уровень РНК ВИЧ, а затем через каждые 3 месяца на протяжении первых полутора лет лечения. Уровень CD4+-лимфоцитов контролируют также с интервалом 3 месяца с момента начала лечения.

В том случае, если через 4 недели после начала приема антиретровирусной терапии не было зафиксировано снижения уровня РНК ВИЧ более чем в 10 раз, то необходимо повторно провести консультирование по вопросам приверженности к лечению и дополнительно провести исследование через 8 недель после начала лечения. После полутора лет с

момента начала приема АРВТ у пациента не менее, чем 6 месяцев, нет клинических проявлений вторичных заболеваний, и по двум исследованиям, проведенным с интервалом не менее 3 месяцев, показатель CD4+-лимфоцитов был более или равен 500 клеток/мкл, а ВН – < 50 копий/мл, тогда контроль показателей CD4-клеток и РНК ВИЧ можно проводить один раз в 6 месяцев. В том случае, когда используется тест-система с нижним пределом линейности определения РНК ВИЧ >50 копий/мл, интервал обследования на вирусную нагрузку не должен превышать 3 месяцев.

Контроль клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула) проводят через 1 и 3 месяца после старта лечения. После полутора лет с момента начала АРВТ при нормализации показателей гемограммы исследование рекомендуется проводить 1 раз в 6 месяцев, если не применяются препараты, которые могут оказывать гемотоксичный эффект.

Биохимический анализ крови проводят с той же регулярностью, что и у пациентов, не принимающих АРВТ. Уровень показателей АЛТ, АСТ, креатинин проводят каждые 12 недель, если в схеме лечения применяются панкреатоксичные препараты, то в дополнении исследуют панкреатическую амилазу или липазу. При использовании препарата невирапин показатель АЛТ контролируют после 1 и 2 месяцев лечения;

Общий анализ мочи необходимо контролировать каждые 12 месяцев.

Первоначально ВИЧ-инфекция у пациентов была подтверждена выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях ИФА и иммуноблота (ИБ). Были использованы тест-систем «AXSYM HIV 1,2 AG/AT Combo» и «ARCHITECT HIV 1,2 AG/AT Combo» (исследования на автоматических анализаторах AXSYM и ARCHITECT фирмы Abbott, США), тест-систем Genscreen Ultra HIVAg/Ab («Bio-Rad», Франция) и «NEW LAV-BLOT» («Bio-

Rad», Франция). У всех обследуемых заболевание было обусловлено ВИЧ 1-го типа.

Определение уровня CD4 лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлюориметре FACS CALIBUR («Becton Dickinson», США) с использованием трехцветных реагентов TriTEST CD3/CD4/CD8 («Becton Dickinson», США).

В понятие иммунологического исследования было включено определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-лимфоцитов (CD3) и их основных субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4), цитотоксических лимфоцитов (CD8), иммунорегуляторного индекса CD4/CD8; В-лимфоцитов. Исследования проводили с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

Качественная ПЦР ДНК ВИЧ проводилась при помощи отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы «Roche» - «Amplicor HIV-1 Monitor test». Исследование включало выделение лимфоцитов и ДНК из лимфоцитов, ПЦР «Термоциклер PERKIN LMED», детекцию продуктов ПЦР ферментно-гибридизационным методом. Для определения количественной ПЦР применяли систему «Abbot m 2000 rt».

Исследования крови методов ПЦР HCV (качественная), генотипирование HCV выполнялись тест-системами ИнтерЛабСервис, Россия, ПЦР HCV (количественная) – тест-системами фирмы Abbott, США.

В том случае, когда диагностировали неэффективность схемы антиретровирусной терапии, проводили исследование плазмы крови на резистентность с использованием тест-системы ViroSeq@HIV-Sistem v2.0 фирмы Abbott.

Диагностику биохимических результатов (АЛТ, АСТ, общий уровень билирубина, глюкоза, креатинин, амилаза) проводили при помощи стандартной методики и биохимических анализаторов Cobas integra 400, Vitalab flexor.

Постановку диагноза вирусных гепатитов С и В устанавливали обнаружением в сыворотке крови маркеров: HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBeAb, HBsAb и HCVAb.

Также в план обследования входили такие исследования, как реакция Вассермана, иммуноферментный анализ крови на токсоплазмозный, цитомегаловирусный, герпесвирусный антигены.

Все исследования проводились на базе лаборатории ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», заведующая лабораторией Лисицина З.Н.

С целью определения стадии фиброза всем женщинам с конфекцией ВИЧ и ХГС проводили эластометрию печени на аппарате «Fibro Scan». Для определения активности патологического процесса в печени и фиброза использовалась полуколичественная шкала (METAVIR).

Весь материал собран на основании данных амбулаторных карт пациентов отделения хронических вирусных инфекций Городской поликлиники №109 и СПб Центра СПИД.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение АРВТ. Помимо этого, пациенты, вошедшие в наше исследование, давали разрешение на использование результатов своего обследования в научных интересах с соблюдением принципов конфиденциальности.

2.3 Методы оценки результатов и статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows (версия 6.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Данный пакет программ представляет собой интегрированную среду статистического анализа и обработки данных и дает возможность осуществлять расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие, измеренные данные (все пропуски исключаются и не учитываются при формировании выводов).

В нашем исследовании был проведен статистический анализ данных двух типов: количественные параметры больного (возраст, иммунологический статус, вирусологические показатели и т. д.) и качественные параметры (наличие сопутствующей патологии, прием наркотиков и т. д.). Вычислялись средние значения показателя, среднеквадратического отклонения для показателя, ошибки среднего, доверительных интервалов.

Статистический анализ параметров проводился с использованием t -критерий Стьюдента и коэффициента корреляции между показателями.

Методы, которые используются для статистического анализа, не нуждаются в специальном контроле достаточности количества наблюдений. Все оценки и заключения делаются при автоматическом учете фактически полученных данных. Критерием статистической достоверности получаемых выводов стала общепринятая в медицине величина $p < 0,05$ [64,94].

По результатам исследования создана база данных, содержащая информацию о клинико-лабораторных показателях и социально-эпидемиологических характеристиках ВИЧ-инфицированных пациенток детородного возраста с ХГС. Построены модели, позволяющие выявить

возможные различия в состоянии пациенток и дающие качественную и количественную оценку признакам, наиболее влияющим на данные различия у женщин с моно ВИЧ-инфекцией и микст ВИЧ/ХГС. Установлены взаимосвязи между уровнем CD4-лимфоцитов в крови и развитием вторичных заболеваний у исследуемых пациенток. Создана модель оказания медико-социальной помощи женщинам детородного возраста, инфицированных ВИЧ и ВИЧ/ХГС.

**ГЛАВА 3. СОЦИАЛЬНЫЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ,
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА,
КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ И ХГС**

**3.1 Социальные и эпидемиологические критерии оценки женщин,
живущих с ВИЧ и ХГС**

Проведен анализ показателей социального, эпидемиологического и соматического анамнеза исследуемых групп женщин. Оценивались такие анамнестические признаки, как табакокурение, алкоголь, наркозависимость, пребывание в пенитенциарных учреждениях, сочетание 2 и 3 признаков одновременно у пациенток. Распределение по группам социальных и эпидемиологических факторов отражено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Социальные и эпидемиологические факторы в исследуемых группах

Признаки	Группа 1, абс. (%) (n=100)	Группа 2, абс. (%) (n=100)	Группа 3, абс. (%) (n=100)	Всего, абс. (%) (n=300)
Табакокурение	87 (87,0)	96 (96,0)**	83 (83,0)	266 (88,7)
Алкогольная зависимость в анамнезе	56 (56,0)	63 (63,0)	63 (63,0)	182 (60,7)
Употребление внутривенных наркотиков в анамнезе	97 (97,0)	93 (93,0%)	37 (37,0)***	227 (75,7)
Пребывание в пенитенциарных учреждениях в анамнезе	17 (17,0%)	15 (15,0)	8 (8,0)***	40 (13,3)
2 признака одновременно	80 (80,0)	93 (93,0)**	63 (63,0)	236(78,7)

3 признака одновременно	90 (90,0)	90 (90,0%)	37 (37,0)***	217(72,3)
-------------------------	-----------	------------	--------------	-----------

Примечание. * – $p < 0,05$ (- достоверность различий между группой 1 и группами 2,3; ** -достоверность различий между группой 2 и группами 1,3; *** - достоверность различий между группой 3 и группами 1, 2).

Из данных таблицы 3.1 следует, что в целом из всех 300 наблюдаемых женщин отмечалось в 88,7% случаев табакокурение, в 75,7% - употребление внутривенных наркотических веществ, в 60,7% - алкогольная зависимость в анамнезе и в 13,3% - пациентки находились в пенитенциарных учреждениях. В 78,7 и 72,3%, соответственно, прослеживается сочетание 2 и 3 признаков одновременно. После проведения анализ по каждой группе оказалось, что табакокурение в анамнезе преобладало в группе 2 (96,0%), более чем в 90% отмечалась наркозависимость в анамнезе у женщин 1 и 2 групп, и достоверно реже по сравнению с группами 1 и 2 – в 8,3% - женщины группы 3 пребывали в пенитенциарных учреждениях. Кроме того, 2 признака одновременно отмечались достоверно чаще в группе 2, в свою очередь, 3 признака одновременно – в группах 1 и 2 ($p < 0,05$).

Брачно-семейные отношения в исследуемых группах представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Брачно-семейные отношения в исследуемых группах

Признаки	Группа 1, абс. (%) (n=100)	Группа 2, абс. (%) (n=100)	Группа 3, абс. (%) (n=100)	Всего, абс. (%) (n=300)
Не состоят в браке	23(23,0)	24(24,0)	24(24,0)	71(23,7)

Состоят в браке	50(50,0)	33(33,0)	63(63,0)**	146(48,7)
Гражданский брак	27(27,0)	43(43,0)*	13(13,0)**	83(27,7)
Детей нет	57(57,0)	57(57,0)	75(75,0)**	189(63,0)
Один ребёнок	30(30,0)	24(24,0)	17(17,0)**	71(23,7)
Двое детей	13(13,0)	9 (9,0)	7(7,0)**	29(9,7)

Примечание. * – $p < 0,05$ (*-достоверность различий между группой 2 и группами 1,3; ** - достоверность различий между группой 3 и группами 1, 2).

При анализе брачно-семейных отношений было выявлено, что среди 300 исследуемых женщин в официальном браке не состояли практически четверть пациенток (23,6%), почти половина состояли в браке (48,7%) и в трети случаев – находились в гражданском браке (27,7%). Большинство исследуемых женщин (63,0%) не имели детей.

Анализируя показатели по каждой группе, мы пришли к выводу, что количество не состоящих в браке женщин было практически равным во всех группах наблюдения (23,0, 24,0 и 24,0%, соответственно). Из состоящих в официальном браке преобладали женщины 3-й группы (63,0%), в свою очередь, в гражданском браке – представительницы группы 2 (43,0%). Не имели детей в большинстве случаев в группе 3 – 75,0% ($p < 0,05$).

Проведена оценка уровня образования и трудовая занятость исследуемых женщин. Данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Образование и трудовая занятость исследуемых женщин

Признаки	Группа 1, абс. (%) (n=100)	Группа 2, абс. (%) (n=100)	Группа 3, абс. (%) (n=100)	Всего, абс. (%) (n=300)
Образование среднее	43 (43,0)	50 (50,0)	57(57,0)	150 (50,0)
Образование среднее	40 (40,0)	46(46,0)	33(33,0)***	119(39,7)

специальное				
Образование высшее	17 (17,0)*	4 (4,0)	10(10,0)	31(10,3)
Работающие	80(80,0)	54(54,0)**	70(70,0)	204(68,0)
Неработающие	20(20,0)*	43(43,0)**	30(30,0)	93(31,0)
Инвалидность	-	3(3,0)	-	3(1,0)

Примечание. * – $p < 0,05$ (* - достоверность различий между группой 1 и группами 2,3; ** -достоверность различий между группой 2 и группами 1,3; *** - достоверность различий между группой 3 и группами 1, 2).

Из таблицы 3.3 следует, что половина женщин имели среднее образование, из них в 79,3% случаев – среднее специальное образование. Высшее образование получено 31-й женщиной. Две трети женщин – работающие (68,0%) и одна треть - 31,02% - неработающие, и у 3-х пациенток (1,0%)имеется инвалидность.

По данным таблицы 3.3, во всех группах женщины практически в равной доле имели среднее образование — 43,0 50,0 и 57,0%, соответственно. Несколько меньше зарегистрировано в группе 3 женщин со средним специальным образованием (33,30). В свою очередь, в группе 1 насчитывается 17 женщин (17,0%) с высшим образованием. Работающие женщины в основном встречались в группах 1 и 3 ($p < 0,05$).

3.2 Клинические, лабораторные и инструментальные показатели, характеризующие коинфекции ВИЧ и ХГС у женщин.

300 исследуемых женщин распределились по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии с Российской классификацией 2006 г., следующим образом: 111 пациенток (37,0%) были в 3-й стадии и 189 женщин (63,0%) в 4А стадии. Длительность заболевания в среднем составила на момент проводимого исследования $87,0 \pm 3,5$ месяцев. В свою очередь, в 1-й группе длительность составила $84,0 \pm 2,7$ месяцев, во 2-й группе – $93,0 \pm 3,7$ месяцев и в 3 группе - $84,0 \pm 2,4$ месяца.

Распределение в группах по клиническим стадиям представлено в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Распределение в группах по клиническим стадиям

Стадии ВИЧ-инфекции	Группа 1 абс. (%) (n=100)	Группа 2 абс. (%) (n=100)	Группа 3 абс. (%) (n=100)	Итого абс. (%) (n=300)
3 стадия	37 (37,0)	36 (36,0)	38 (38,0)	111 (37,0)
4А стадия	63 (63,0)	64 (64,0)	62 (62,0)	189 (63,0)

Сравнительная характеристика клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных женщин по группам к началу АРВТ отражена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных женщин к началу АРВТ

	1-я группа (n=100)		2-я группа (n=100)		3-я группа (n=100)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ПГЛ	77	77,0	74	74,0	78	78,0
Орофарингеальный кандидоз	23	23,0	22	22,0	25	25,0

Кандидозный вульвовагинит	28	28,0	28	28,0	27	27,0
Микоз стоп	7	7,0	7	7,0	8	8,0
Herpeslabialis	25	25,0	23	23,0	27	27,0
Генитальный герпес	17	17,0	14	14,0	13	13,0
Легкое когнитивное расстройство смешанного генеза	13	13,0	12	12,0	15	15,0

В результате анализа таблицы 3.5 получилось, что достоверных различий между группами не выявлено ($p \geq 0,05$), основными клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у исследуемых женщин оказались: ПГЛ, грибковые инфекции (орофарингеальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, микоз стоп), герпетические инфекции (Herpeslabialis и генитальный герпес) и легкое когнитивное расстройство смешанного генеза.

На момент проводимого исследования клинических проявлений у женщин групп 1 и 3 выявлено не было в связи с проводимой АРВТ (в среднем, $48,0 \pm 2,5$ месяцев, в свою очередь, по группам – $47,0 \pm 2,5$, $49,0 \pm 2,4$ и $48,0 \pm 2,3$ месяцев), а в группе 1 у 15 женщин (15,0%) сохранялся кандидозный вульвовагинит и у 11 (11,0%) - Herpes labialis.

Соматическая патология в исследуемых группах представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Соматическая патология в исследуемых группах

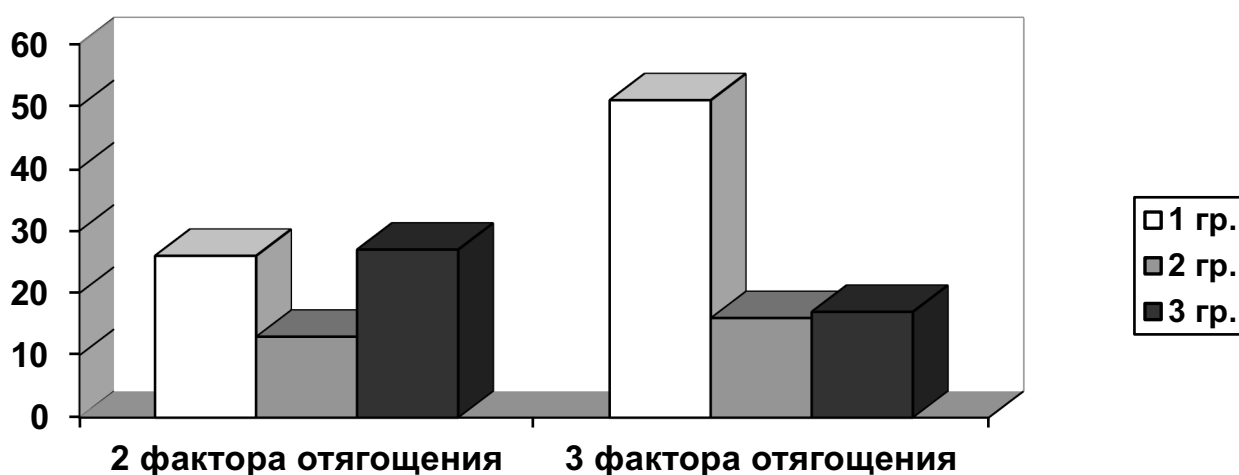
Признаки	Группа 1, абс. (%) (n=100)	Группа 2, абс. (%) (n=100)	Группа 3, абс. (%) (n=100)	Всего, абс. (%) (n=300)
Заболевания:				

Сердечно-сосудистой системы	13 (13,0)*	3 (3,0%)	7 (7,0)	23 (7,7)
Органов дыхания	13 (13,0)	10 (10%)	3 (3,0)*	26 (8,7)
Эндокринной системы	0	3 (3,0)	7 (7,0)	6 (2,0)
Опорно-двигательной системы	0	3 (3,0)	0	3 (1,0)
Мочевыделительной системы	25 (25,0)*	17 (17,0)	20 (20,0)	60 (20,0)

Примечание. * – $p < 0,05$ (* - достоверность различий между группой 1 и группами 2,3).

По данным таблицы 3.6 среди соматической патологии во всех группах преимущественно отмечались заболевания мочевыделительной системы (25,0%, 17,0% и 20,0%, соответственно), причем достоверно чаще – в группе 1 ($p < 0,05$). Заболевания сердечно-сосудистой системы чаще по сравнению с группами 2 и 3 регистрировались у женщин группы 1 (13,0%), в то же время в этой группе выявлено в меньшем количестве случаев заболеваний эндокринной и опорно-двигательной систем (3,0%) ($p < 0,05$).

Рисунок 3.1 - Сочетание соматической патологии в группах наблюдения, абс.



По данным рис. 3.1, анализ сочетания соматической патологии выявил следующие отличия: три варианта соматической патологии чаще были

документированы у женщин группы 1. В то же время в группе 1 двойное сочетание соматических заболеваний было равным 3-й группе женщин.

3.2.2 Лабораторные и инструментальные показатели, характеризующие коинфекции ВИЧ и ХГС у женщин.

Проведена оценка показателей клинического анализа крови в динамике в исследуемых группах.

Таблица 3.7 - Динамика иммунологических показателей обследованных женщин

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Гемоглобин, г/л	(норма 120-140 г/л)	(норма 120-140 г/л)	(норма 120-140 г/л)
до начала АРВТ	108± 4	107± 3	109± 2
старт исследования	126±3*	126±4*	126±6*
через 6 месяцев	127±4	128±6	128±3
через 12 месяцев	125±5	126±4	128±4
Эритроциты 10 ¹² /л	(норма 3,9-4,7), 10 ¹² /л	(норма 3,9-4,7), 10 ¹² /л	(норма 3,9-4,7), 10 ¹² /л
до начала АРВТ	4,6±0,36	4,65±0,34	4,61±0,33
старт исследования	4,5±0,35	4,55±0,37	4,58±0,36
через 6 месяцев	4,6±0,27	4,63±0,28	4,60±0,27
через 12 месяцев	4,6±0,36	4,66±0,41	4,64±0,42
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	(норма 4-9) 10 ⁹ /л	(норма 4-9) 10 ⁹ /л	(норма 4-9) 10 ⁹ /л
до начала АРВТ	4,2 ±1,2	4,3 ±1,1	4,2 ±1,4
старт исследования	5,8±1,3*	5,9±1,2*	6,0±1,3*
через 6 месяцев	6,1±1,1	6,2±1,4	6,2±1,1

через 12 месяцев	6,2±1,3	6,2±1,3	6,3±1,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	(норма 150-390) 10 ⁹ /л	(норма 150-390) 10 ⁹ /л	(норма 150-390) 10 ⁹ /л
до начала АРВТ	155±42	154±41	152±42
старт исследования	175±32*	176±31*	178±31*
через 6 месяцев	180±30	182±32	183±33
через 12 месяцев	182±33	185±34	184±32

Примечание. * – $p < 0,05$.

При оценке показателей клинического анализа крови выявлены достоверные различия между показателями гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов до начала АРВТ и на старте исследования, $p < 0,05$. В динамике исследования – через 3, 6 и 12 месяцев - не выявлено достоверных различий в исследуемых группах по уровню показателей гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Динамика биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ПТИ) представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Динамика биохимических показателей крови

Показатели	Норма	Группа 1 (старт исследова ния)	Группа 1 (через 12 мес.)	Группа 2 (старт исследован ия)	Группа 2 (через 12 мес.)	Группа 3 (старт исследов ания)	Группа 3 (через 12 мес)
АЛТ (U/l)	5-31 U/l	97±17,8*	104±16,2*	52±19	40±21	34±4,5	26±5,2
АСТ(U/l)	5-32 U/l	58±16,4*	128±12,9*	32±7,7	38±7,2	24±9,6	30±9,1
ПТИ (%)	80-105%	94±3,7	90±4	95±2,3	95±2,1	97±1,8	96±1,9

Динамика уровня АЛТ, АСТ и ПТИ в группах наблюдения

Примечание. * – $p < 0,05$ (* - достоверность различий между группой 1 и группами 2,3).

Уровень ферментов печени был достоверно выше в группе 1, чем в других двух группах, как исходно, так и в динамике ($p < 0,05$). Таким образом, у женщин с ВИЧ-инфекцией и ХГС без лечения в течение всего периода наблюдения отмечался синдром цитолиза гепатоцитов, что свидетельствовало об активности ХВГС.

Результаты иммунологического обследования пациенток в динамике представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Динамика иммунологических показателей обследованных женщин

CD3-лимфоциты, кл/мкл(норма 950-1800 кл/мкл)	Группа 1	Группа 2	Группа 3
до начала АРВТ	1223±27	1278±29	1298±30
старт исследования	1253±35	1293±32	1316±16
через 6 месяцев	1202±47	1376 ±37	1375±17
через 12 месяцев	1182±109*	1426±43*	1406±16*
CD4-лимфоциты(%)	(норма 31-46 %)	(норма 31-46 %)	(норма 31-46 %)
до начала АРВТ	17±1,8	20±2,2	21±2,2
старт исследования	18±2,1	26±2,6	28±2,7
через 6 месяцев	19±2,2	27±2,7	29±2,7
через 12 месяцев	21±2,4**	32±2,9*	31±2,8*
CD4-лимфоциты,			

кЛ/мкЛ(норма 570-1100 кЛ/мкЛ)			
до начала АРВТ	296±52,1	308±38,4	318±42
старт исследования	326±57	508±51	526±102
через 6 месяцев	328±58	515±76	567±103
через 12 месяцев	337±59**	623±106*	684±107*
CD8- лимфоциты(%)(норма 23- 40%)			
до начала АРВТ	17±2	20±4	21±4
старт исследования	18±3	22±4	23±4
через 6 месяцев	19±3	26±4	24±4
через 12 месяцев	19±3*	31±5*	26±4*
CD8-лимфоциты, кЛ/мкЛ(норма 450-850 кЛ/мкЛ)			
до начала АРВТ	354±36	400±38	408±39
старт исследования	367±37	442±42	452±43
через 6 месяцев	369±38	467±44	465±44
через 12 месяцев	374±39**	524±48*	582±46*

Примечание. * – $p < 0,05$ (* - достоверность различий между стартом исследования и результатами через 12 месяцев; ** - достоверность различий между группой 1 и группами 2, 3).

У пациенток группы 1 средние значения CD3-лимфоцитов отмечены в пределах нормы, но имели тенденцию к снижению в динамике и были ниже, чем у женщин в группах 2 и 3. В группе 2 в динамике выявлена тенденция к повышению числа CD3-лимфоцитов, в группе 3 данные показатели были в пределах нормы. Показатели CD4-лимфоцитов и CD8-лимфоцитов (% и абсолютные значения) в группе 1 были наименьшими по

сравнению с группами 2 и 3 в течение всего периода наблюдения, в то время, как уровни CD4-лимфоцитов в других двух группах женщин, нормализовались в течение года ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что на фоне АРВТ у пациенток без HCV восстановление показателей иммунного статуса происходит быстрее, нежели с коинфекцией ХГС.

У всех женщин с ВИЧ и ХГС определялся генотип HCV. Данные представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Распределение исследуемых женщин по генотипам HCV

Признаки	Группа 1, абс. (%) (n=100)	Группа 2, абс. (%) (n=100)	Всего, абс. (%) (n=200)
Генотип 1 HCV	26 (26,0)	27 (27,0)	53 (26,5)
Генотип 2 HCV	4(4,0)	9 (9,0)	13 (6,5%)
Генотип 3 HCV	70 (70,0)	64(64,0)	106 (67,0)

По данным таблицы 3.10 в 67,0% определялся генотип 3, что связано с подборкой в исследование пациенток с успешной противовирусной терапией по ХГС с использованием ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином в течение 12 месяцев. В 1-й группе такие пациентки составили 70,0%, во 2-й – 64,0%.

Динамика АЛТ и уровня HCV в крови на фоне противовирусной терапии ХГС у женщин 2-й группы представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Динамика АЛТ и уровня HCV в крови на фоне ПВТ ХГС у женщин 2-й группы

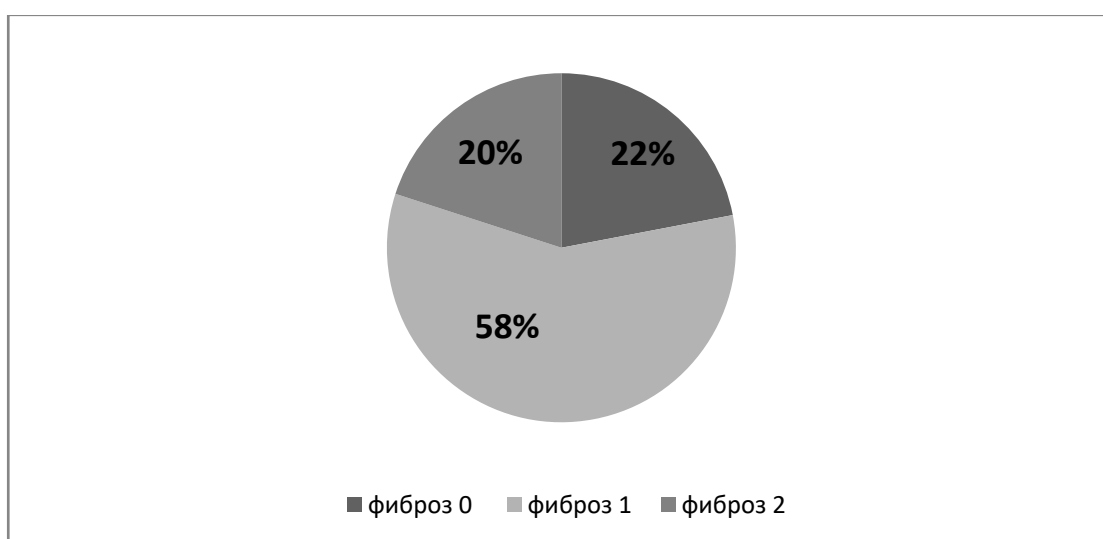
Признаки	Норма	До начала ПВТ ХГС	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
АЛТ, U/L	5-41 U/L	96±12,2	64±10,2*	42±5,3	30±3,3	24±2,3
HCV, ME/мл	Не обнаружено	549235±154,2	45123± 34*	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено

Примечание. * – $p < 0,05$.

По данным таблицы 3.11, на фоне ПВТ ХГС достоверные изменения показателей АЛТ и HCV в крови отмечались через 1 месяц от начала лечения с нормализацией к 3-му месяцу терапии, $p < 0,05$.

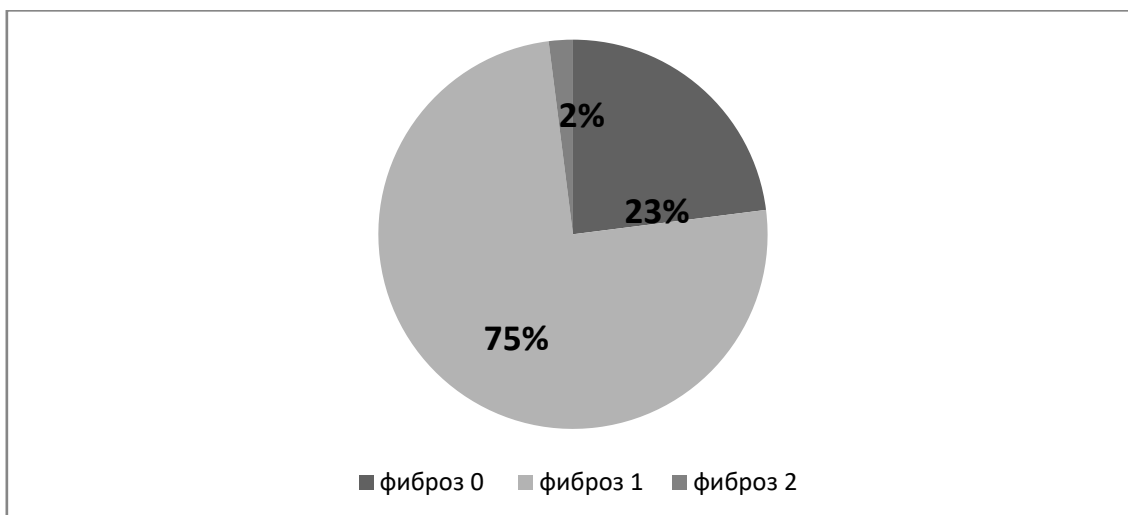
Для определения стадии фиброза печени женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС в процессе данного исследования проводили эластометрию печени на аппарате «FibroScan». В 1-й группе у 22 (22,0%) пациенток отмечался фиброз 0, у 58 (58,0%) – фиброз 1 и у 20 (20,0%) пациенток – 2 (METAVIR) (рис. 3.2).

Рисунок 3.2 - Результаты эластометрии печени в группе 1 (%)



В свою очередь, во 2-й группе у 23 (23,0%) пациенток отмечался фиброз 0, у 75 (75,0%) пациенток –1, и у 2 (2,0%) пациенток –2 (METAVIR) (рис. 3.3).

Рисунок 3.3 - Результаты эластометрии печени в группе 2 (%)



3.3 Резюме

По результатам проведенного анализа анамнеза, эпидемиологических и социальных факторов, клинической картины, лабораторных и инструментальных показателей 300 женщин с ВИЧ-инфекцией, в т.ч. 160 коинфицированных ХГС, следуют определенные особенности.

Среди женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС, более чем в 90,0% (соответственно в 1 и 2 группах, 97,0% и 93,0%) отмечается употребление внутривенных наркотиков по сравнению с группой женщин с моноинфекцией, где употребление внутривенных наркотиков регистрировалось в 2,6 раза реже – в 37,0%, что объясняет основной путь передачи ХГС. Во всех группах выявлен высокий процент табакокурения с максимальной выраженностью в группе 2 (96,0%), алкогольная зависимость в анамнезе отмечена равномерно во всех группах – в среднем составила 60,7%. Наряду с этим заслуживает внимание факт нахождения женщин в местах заключения с наибольшей активностью - в 1-ой и 2-ой группах (17,0% и 15,0%), что, вероятно, связано с употреблением внутривенных наркотических веществ.

Из анализа брачно-семейных отношений следует, что почти половина женщин состояли в официальном браке (48,7%), причем в 3-й группе женщин их было достоверно больше - 63,0% ($p < 0,05$). Несмотря на это, в этой группе на момент исследования насчитывалось наименьшее число детей - 24 (24,0%) по сравнению с группами 1 и 2 – 43,0% и 33,0%, соответственно.

По уровню образования - в абсолютном большинстве (89,7%) – исследуемые женщины имели среднее и среднее специальное образование и только в 10,3% - высшее образование. Работали только 68,0%, остальные оказались неработающими, и 3 женщины (1,0%) имели инвалидность.

По клиническим стадиям ВИЧ-инфекции женщины были сопоставимы во всех 3-х группах, преобладала 4А стадия (63,0%). Из клинических проявлений превалировала ПГЛ (78,0%), практически у четверти женщин диагностированы орофарингеальный кандидоз, кандиозный вульвовагинит и Herpes labialis. Из коморбидной патологии ведущей были заболевания мочевыделительной системы : у каждой пятой пациентки (20,0%). На момент проводимого исследования клинических проявлений у женщин групп 1 и 3 выявлено не было в связи с проводимой АРВТ (в среднем, $48,0 \pm 2,5$ месяцев), а в группе 1 у 15 женщин (15,0%) сохранялся кандиозный вульвовагинит и у 11 (11,0%) - Herpes labialis, что связано, вероятно, с низкими CD4-лимфоцитами ($326,4 \pm 57,0$ на старте исследования и $337,5 \pm 59,0$ – через 12 месяцев).

До начала антиретровирусной терапии у исследуемых женщин диагностировались анемия легкой степени и тромбоцитопения легкой степени. К началу исследования продолжительность АРВТ составила в среднем 48,0 месяцев, и основные гематологические показатели крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) как в начале исследования, так и в течение 12 месяцев исследования были в пределах возрастной нормы и не претерпели достоверно значимых изменений.

У женщин с ВИЧ-инфекцией с ХГС без лечения установлены низкие показатели CD4-лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) как в начале исследования, так и в динамике наблюдения через 12 месяцев по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ХГС и пациентками с ВИЧ-инфекцией и ХГС с устойчивым вирусологическим ответом на фоне терапии, что свидетельствует о более медленном темпе восстановления иммунитета в связи с опосредованным действием вируса гепатита С на CD4-лимфоциты.

В группах 1 и 2 определялся генотип HCV, несмотря на то, что в популяции превалирует генотип 1, в нашем исследовании преобладали женщины с 3-м генотипом (67,0%), а в группе 2, получившей лечение HCV-инфекции – 64,0%, что связано с наибольшим успехом противовирусной

терапии пациенток с 3-м генотипом с применением ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином.

Соответственно, в 1-й группе в течение всего периода исследования отмечались повышенные уровни АЛТ и АСТ (2-3 нормы), в свою очередь в группах 2 и 3 биохимические показатели крови были в пределах возрастной нормы.

У женщин группы 2 с проведенной ПВТ ХГС с УВО в 10 раз меньше диагностирован уровень фиброза печени 2 (2,0%) по сравнению с группой 1 – 20,0%, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования процесса в этой группе пациенток.

ГЛАВА 4. ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОИНФЕКЦИЙ ВИЧ И ХГС У ЖЕНЩИН

4.1. Выбор антиретровирусной терапии у женщин с коинфекцией

4.1.1 Обоснование приема препаратов (описание схем)

Схемы первой линии АРВТ включают 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы НІV (НИОТ) и 1 препарат из ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или из ингибиторов протеазы (ИП). Согласно рекомендациям ФНМЦ, схема АРВТ первой линии включает 2 НИОТ (зидовудин или фосфазид + ламивудин) и ННИОТ (эфавиренз) или ИП (лопинавир/ритонавир, нелфинавир или атазанавир). На эффективность ПВТ ХГС у больных сочетанной HCV/HIV-инфекцией может повлиять взаимодействие рибавирина с «неблагоприятными препаратами» (ставудин, диданозин, зидовудин. Рибавирин усиливает токсичность диданозина, повышая риск развития лактат – ацидоза и панкреатита, печеночной недостаточности у пациентов с циррозом. За несколько недель до начала ПВТ ХГС необходимо внести некоторые коррективы в схему АРВТ. Заменить такие препараты, как диданозин, зидовудин, ставудин, оказывающие токсическое действие на митохондрии и усиливающие анемию, лейкопению [34,77].

Учитывая рекомендации, у большинства пациенток (282=94,0%) основные схемы АРВТ состояли из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеазы (ИП), и у 18 пациенток (6,0%) схема состояла из комбинации НИОТ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

Схемы были следующие: абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (n=150), тенофовир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (n=89) и абакавир

+ламивудин + атазанавир/ритонавир (n=43) и абакавир +ламивудин + эфавиренз (n=18).

Практически все женщины имели в анамнезе анемию, поэтому препарат зидовудин не назначался. Учитывалось, что развитие анемии приводит к модификации дозы РБВ, следовательно, к снижению эффективности ПВТ ХГС. Применение фосфазида также исключалось, так как он может приводить к развитию анемии, но не требует коррекции дозы РБВ. Схемы АРВТ женщин по группам представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 - Распределение схем АРВТ женщин по исследуемым группам, абс., %

Схемы АРВТ	Группа 1 (n=100), абс. (%)	Группа 2 (n=100), абс. (%)	Группа 3 (n=100), абс. (%)	Итого (n=300), абс. (%)
ABC+3TC+LPV/r	49 (49,0)	50 (50,0)	51 (51,0)	150 (50,0)
TDF+3TC+LPV/r	29 (29,0)	33 (33,0)	27 (27,0)	89 (29,7)
ABC+3TC+ATV/r	13 (13,0)	15 (15,0)	15 (15,0)	43 (14,3)
ABC+3TC+EFV	9 (9,0)	2 (2,0)	7 (7,0)	18 (6,0)

По данным таблицы 4.1, во всех трех группах приоритетной схемой оказалась ABC+3TC+LPV/r (50,0%), на втором месте - TDF+3TC+LPV/r (29,7%) и на третьем месте - ABC+3TC+ATV/r (14,3%). Из НИОТ преобладало сочетание - ABC+3TC (64,3%), из ИП - LPV/r (79,7%). По группам сохраняются те же тенденции, что и суммарно, единственное отличие в том, что в группе 2 оказалось минимальное число пациенток на EFV (2,0%) по сравнению с группами 1 и 3 (9,0 и 7,0%, соответственно).

4.1.2 Эффективность АРВТ у женщин с коинфекцией (динамика клинических симптомов, CD4, ВН)

4.1.2.1 Динамика клинических симптомов у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ

Клинические симптомы ВИЧ-инфекции исследуемых пациенток до начала АРВТ представлены в таблице 3.5, из которой следует, сравнительная характеристика клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных женщин к началу АРВТ не выявила достоверных различий между группами ($p \geq 0,05$). Основными клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у исследуемых женщин были ПГЛ, грибковые инфекции (орофарингеальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит, микоз стоп), герпетические инфекции (Herpes labialis и генитальный герпес) и легкое когнитивное расстройство смешанного генеза. По данным амбулаторных карт, описанные клинические симптомы были полностью купированы в группе 3 через 12 месяцев АРВТ, в свою очередь, в группе 2 сохранялись кандидозный вульвовагинит у 15 (15,0%), Herpes labialis – у 10 (10,0%) и генитальный герпес – у 7 (7,0%) женщин. В группе 1 у 15 женщин (15,0%) отмечался кандидозный вульвовагинит и у 11(11,0%) -Herpes labialis. В группе 2, по данным амбулаторных карт, клинические симптомы ВИЧ-инфекции перестали регистрироваться к началу данного исследования, т.е. через $49,0 \pm 2,4$ мес. от начала АРВТ в данной группе.

4.1.2.2 Динамика CD4-лимфоцитов у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ.

Динамика уровня CD4-лимфоцитов по каждой группе пациенток с коинфекцией на фоне АРВТ в течение 12 месяцев с момента ее начала представлена на рис. 4.2. и 4.3.

Рисунок 4.2 - Динамика уровня CD4-лимфоцитов исследуемых женщин на фоне АРВТ, кл/мкл

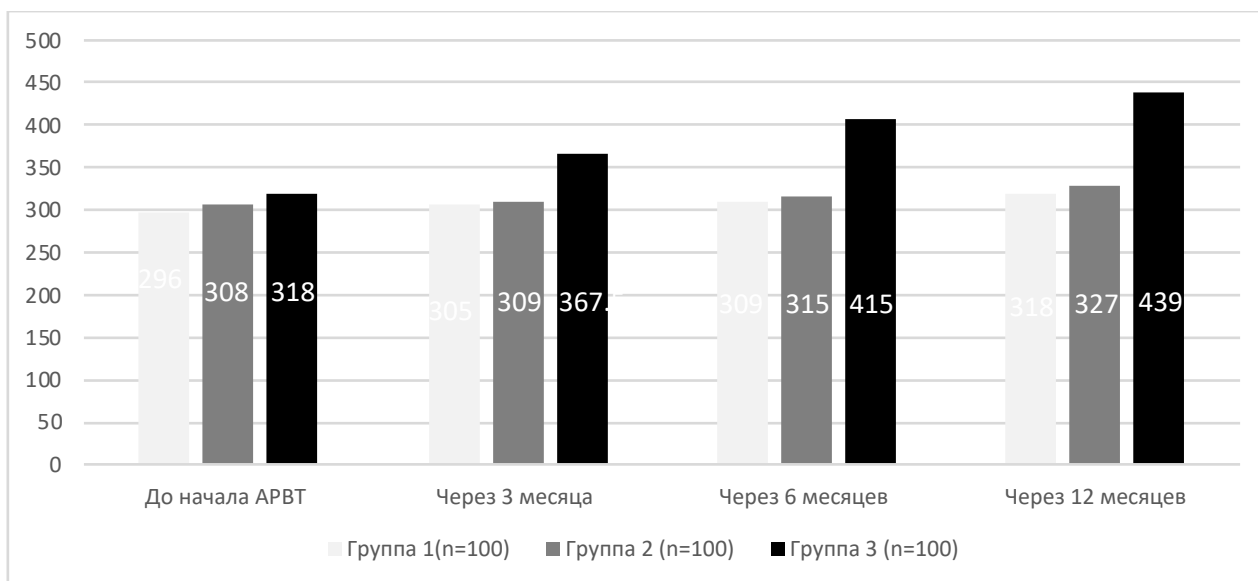
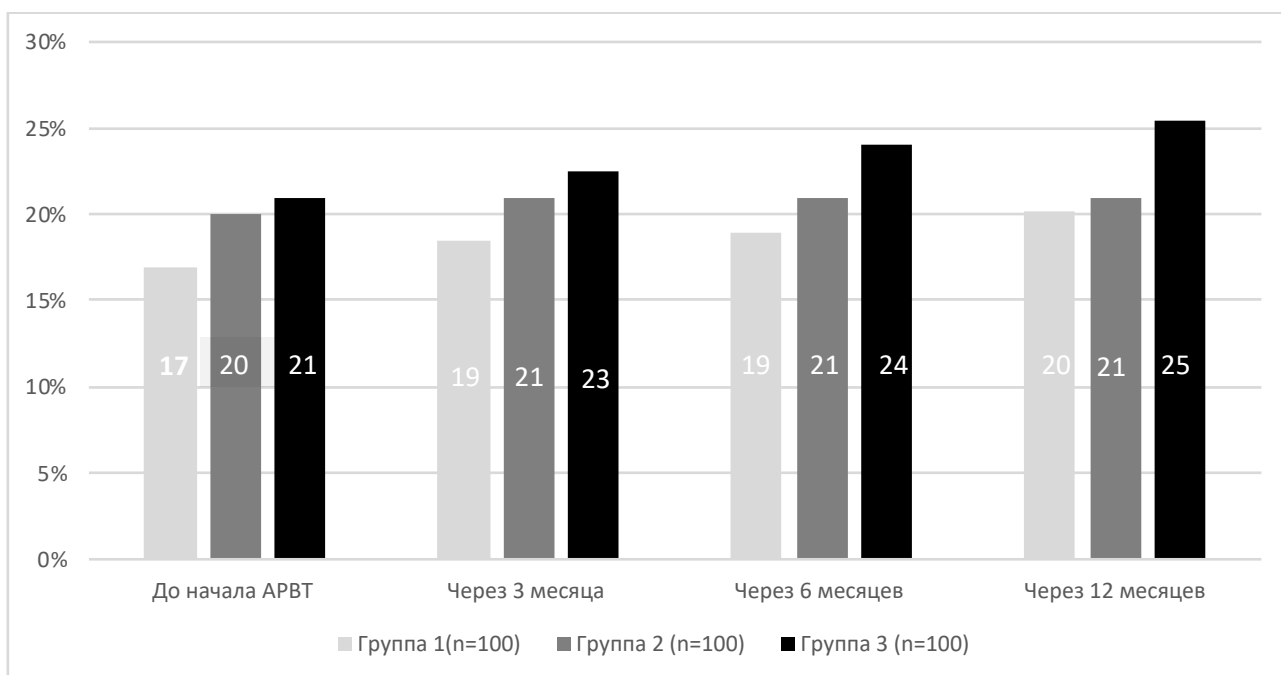


Рисунок 4.3. - Динамика уровня CD4-лимфоцитов исследуемых женщин на фоне АРВТ, %



По данным рисунков 4.2 и 4.3, исходные уровни CD4-лимфоцитов во всех трех группах были сопоставимы и соответствовали умеренному иммунодефициту. В группах 1 и 2 в течение 12 месяцев с момента начала

АРВТ отмечались тенденции к росту % и абсолютного количества клеток, тогда как в группе 3 через 6 и 12 месяцев отмечено достоверное увеличение данного показателя ($p < 0,05$).

4.1.2.3 Динамика РНК ВИЧ у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ

Динамика уровня РНК ВИЧ в крови по каждой группе пациенток с коинфекцией на фоне АРВТ в течение 12 месяцев с момента ее начала представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Динамика уровня РНК ВИЧ в крови исследуемых женщин на фоне АРВТ, коп/мл

№ п/п	Срок обследования	РНК ВИЧ		
		Группа 1(n=100)	Группа 2 (n=100)	Группа 3 (n=100)
1.	До начала АРВТ	89658±48,5	93678±44	92468±58
2.	Через 3 месяца	6589±1350,0*	5886±1650*	6469±1240*
3.	Через 6 месяцев	52±20,0*	56±24*	54±20*
4.	Через 12 месяцев	<40±20*	<40±20*	<40±22*

Примечания:

* $p < 0,05$ – по сравнению с обследованием до начала АРВТ.

По данным таблицы 4.3. во всех трех исследуемых группах количество РНК ВИЧ было сопоставимы и в среднем составило 91934±53 коп/мл. На фоне АРВТ во всех группах через 3 месяца произошло снижение РНК ВИЧ в 14,5 раз и его уровень составил 6314±1413 коп/мл ($p < 0,05$). В свою очередь,

через 6 месяцев уровень РНК во всех группах был менее 150 коп/мл, через 12 месяцев – менее 40 коп/мл ($p < 0,05$).

4.1.3 Нежелательные явления на фоне АРВТ у женщин с коинфекцией на фоне АРВТ

Таблица 4.4 - Динамика общеклинических и биохимических лабораторных показателей на фоне АРВТ у женщин, n=300

Показатели	До начала АРВТ (n=300)	Через 2 недели от начала АРВТ (n=300)	Через месяц от начала АРВТ (n=300)	Через 3 месяца от начала АРВТ (n=300)	Через 6 месяцев от начала АРВТ (n=300)	Через 12 месяцев от начала АРВТ (n=300)
АЛТ, ед/л	65±15	54±8	54±6	58±10	59±8	54±5
Билирубин общий, мкмоль/л	12±3	10±4	9±5	10±3	12±4	11±5
Креатинин, мкмоль/л	71±5	67±9	65±9	69±5	65±4	67±6
Мочевина, ммоль/л	4±1	3,6±1,2	3,8±1,1	3,7±1,2	3,6±0,9	3,5±0,8
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,5	4,4±0,6	4,5±0,5	4,6±0,3	4,3±0,3	4,5±0,4
Амилаза, ед/л	147±15	138±16	145±16	142±18	146±18	139±14
Щелочная фосфатаза, ед/л	113±12	116±14	120±15	116±12	118±10	112±9
Холестерин, моль/л	2,9±1,1	3,3±0,5	3,2±0,4	3,5±0,4	3,2±0,6	5,4±0,6*
Общий белок, г/л	76±6	75±7	77±6	76±7	77±5	76±6
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,2	1,7±0,3	1,8±0,2	1,9±0,3	1,7±0,2	2,7±0,2*

Примечания:

* $p < 0,05$ – по сравнению с обследованием до начала АРВТ.

По данным таблицы 4.4, отмечается, что до начала АРВТ средний уровень АЛТ в крови был в 1,5 раза выше верхней границы нормы, в течение года достоверных изменений по данному показателю не отмечалось ($p > 0,05$). По другим показателям – билирубин общий, креатинин, мочевины, глюкоза, амилаза, щелочная фосфатаза, общий белок – были в пределах возрастной нормы в течение всего периода наблюдения. По уровням холестерина и триглицеридов в крови в динамике лечения, через 12 месяцев, отмечено достоверное повышение их уровня ($p < 0,05$), что связано, вероятно, с тем, что 239 женщин (79,7%) в схемах лечения получали лопинавир /ритонавир.

Из 239 женщин, получавших лопинавир /ритонавир, у 18 (7,5%) были жалобы на диарею, у 34 (14,2%) – на тошноту и рвоту при приеме препарата и у 43 (18,0%) – в течение 12 месяцев развилась дислипидемия (средний уровень холестерина – $7,5 \pm 0,8$ ммоль/л и триглицеридов – $3,2 \pm 0,4$ ммоль/л).

Вследствие нежелательных явлений у 95 женщин (39,7%) лопинавир/ритонавир был заменен на ралтегравир.

4.2 Успешная ПВТ ХГС как фактор снижения риска перинатальной передачи ВГС

По литературным данным, существует взаимосвязь между ХГС и беременностью. Очень часто встречается зависимость между ХГС и преждевременным разрывом плодного пузыря. Наличие ХГС без ПВТ у матери может привести к рождению ребенка с низким весом, малым гестационным возрастом и с необходимостью в искусственной вентиляции легких. Чаще встречается угроза прерывания беременности у женщин с ХГС. Уровень РНК ВГС на последних месяцах беременности может быть выше, чем в ее начале.

При анализе группы 1 и 2 по проценту перинатальной передачи ВГС оказалось, что в группе 1 рождено было 66 детей, из них перинатальная передача ВГС была диагностирована у 5 детей (7,6%). В свою очередь, в группе 2 рождено 43 ребенка, все дети оказались здоровыми. ВИЧ-инфекция ни у кого из 109 исследуемых детей не была выявлена (обследование младенцев проводилось в регламентированные сроки – методом ПЦР ДНК ВИЧ не обнаруживалось в крови в возрасте 1,5-2 месяцев и 4-6 месяцев жизни, а также в возрасте старше 18 месяцев 2-кратно ИФА на ВИЧ были отрицательными).

Обследование детей на ВИЧ-инфекцию проводилось согласно Национальным Рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ от 2017 г., на HCV–согласно СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» 22.10.2013.

Таблица 4.5 - Факторы риска перинатальной передачи HCV-инфекции (сравнительная характеристика групп 1 и 2) n(%)

Факторы	Группа 1 n=66	Группа 2 n=43
Угроза прерывания беременности, абс.	16 (24,2)*	5 (11,6)
Задержка развития плода, абс.	6 (9,1)*	0 (0)
Гестоз, абс.	9 (13,6)*	2 (4,7)
Недоношенность, абс.	6 (9,1)*	0 (0)
Длительный безводный период (более 4 часов), абс.	7 (10,6)*	1 (2,3)
Естественные роды	55 (83,3)	36 (83,7)
РНК HCV в крови в 14 недель МЕ/мл	349235,3±184,2*	НУО
РНК HCV в крови в 36 недель, МЕ/мл	765236,3±132,4*	НУО

Примечания:

* $p < 0,05$ – по сравнению между группами 1 и 2.

По данным таблицы 4.5 очевидно, что факторами риска перинатальной передачи HCV являются: угроза прерывания беременности, гестоз, задержка развития плода, недоношенность, длительный безводный период и уровень РНК HCV в течение беременности и перед родами ($p < 0,05$).

4.3 Алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС

По результатам нашего исследования, рассмотрим алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС.

Первый этап – обследование женщины на ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты (в женской консультации, поликлинике, стационаре, родильном доме и др.) по клиническим, эпидемиологическим показаниям, либо по ее желанию. При получении положительного результата на ВИЧ -инфекцию – выявление IgG методом ИФА, ИБ - для установления диагноза женщина направляется в центр СПИДа. При подтверждении положительного ВИЧ-статуса пациентка консультируется эпидемиологом с целью установления пути передачи инфекции, психологом для адекватного принятия диагноза и формирования приверженности к наблюдению и лечению, а также возможности обследовать членов семьи для уточнения их ВИЧ-статуса. Ключевая фигура – врач-инфекционист, который собирает анамнез, проводит физикальное обследование, назначает комплекс лабораторных и инструментальных исследований для уточнения диагноза, выявления оппортунистических и сопутствующих заболеваний, в том числе вирусных гепатитов, определяет показания для начала АРВТ и ПВР ХГС. Все действия регламентируются Клиническими Рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» МЗ РФ, 2017.

Следующий этап – диспансерное наблюдение пациентки с ВИЧ-инфекцией, которое проводится также согласно Клиническим Рекомендациям. Исходя из чего существует междисциплинарная команда специалистов, работающая с каждой ВИЧ-инфицированной пациенткой в условиях Центра СПИД: врач-невролог, фтизиатр, гепатолог, окулист, психиатр-нарколог, дерматовенеролог, кардиолог, ЛОР-врач, стоматолог, специалист по социальной работе, психолог, юрист и др. При наличии показаний пациентка госпитализируется в профильные отделения стационара

центра СПИД, в инфекционную больницу, туберкулезную больницу, соматическую больницу и другие учреждения.

Для повышения качества медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС в настоящее время в условиях мегаполиса активно развивается модель ОХВИ для наблюдения ВИЧ-инфицированных женщин на базах городских поликлиник. Основные задачи ОХВИ: обеспечение универсального доступа населения района к услугам по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, осуществление амбулаторного приема ВИЧ-инфицированных больных, оказание консультативно-диагностической и лечебной помощи больным с ВИЧ-инфекцией и сопутствующими инфекционными заболеваниями, в том числе хроническими вирусными гепатитами, ведение базы данных по ВИЧ-инфицированным пациентам района, мониторинг кратности и полноты диспансерных осмотров лиц, получающих АРВТ, поддерживающее консультирование и контроль за формированием приверженности, как к диспансеризации, так и к АРВТ, представление пациента на врачебной комиссии по назначению АРВТ в Центре СПИД, проведение пациентам всех необходимых видов обследования, в том числе обследование на иммунный статус и вирусную нагрузку, получение в Центре СПИД и выдача пациентам препаратов для АРВТ, госпитализация больных с ВИЧ-инфекцией при необходимости в Центр СПИД и другие ЛПУ города, взаимодействие со специалистами различного профиля (дерматолог, венеролог, нарколог, психиатр, фтизиатр, гинеколог, педиатр, гепатолога) для решения вопросов, связанных с больными с ВИЧ-инфекцией и ХГС, взаимодействие с социальной службой района для оказания необходимой социальной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с ХГС, в том числе ВИЧ-инфицированным беременным и матерям с детьми, организационно-методическая работа по проблеме ВИЧ/СПИД с медицинским персоналом района, работа с родственниками больных с ВИЧ-инфекцией, в том числе по формированию

приверженности к диспансеризации, лечению и профилактике вторичных инфекций.

В отделении организован забор образцов крови для исследования на иммунный статус и вирусную нагрузку ВИЧ-инфекции, ХГС, определение генотипа ХГС с последующей транспортировкой их в лабораторию Центра СПИД. Исследования проводятся всем пациентам в соответствии с регламентирующими документами. Также в отделении организовано хранение и выдача препаратов для антиретровирусной терапии. В частности, при содействии врача-куратора Фрунзенского района Центра СПИД организована передача в отделение пациентов, как уже получающих АРВТ, ПВТ ХГС, так и находящихся на этапах подготовки к терапии.

Существует ряд принципов работы отделения хронических вирусных инфекций во Фрунзенском районе. По договоренности с руководством отдела социальной защиты Фрунзенского района для работы в выделенные часы делегирован социальный работник для оказания социальной поддержки нуждающимся в ней пациентам. Кроме того, при необходимости возможен выезд в отделение социального работника, ответственного за работу с ВИЧ-инфицированными женщинами. Один раз в месяц для заранее набранных групп пациентов проводятся консультации по льготам и пособиям.

Также в работе отделения помогают аутрич-работники. Они предоставляются отделению некоммерческими организациями, с которыми тесно сотрудничают ОХВИ. Аутричи сопровождают пациентов в Центр СПИД к консультантам (в том числе, к врачам гепатологам) и на необходимые обследования (УЗИ, фибросканирование печени, денситометрия и др.).

Основные преимущества прохождения диспансерного наблюдения в отделении: индивидуальный подход в ОХВИ, снижение временных и транспортных затрат при посещении отделения по сравнению с посещением

Центра СПИД, снижение количества затраченного времени, доступность помощи.

Таким образом, преимуществами ОХВИ для пациенток являются:

- возможность получать специализированную помощь в непосредственной близости от места проживания;
- прохождение обследования (в том числе выполнение иммунограммы и исследование уровня вирусной нагрузки ВИЧ-инфекции и ХГС, определение генотипа ХГС) в поликлинике, расположенной недалеко от дома, для решения вопроса о назначении ВААРТ и подготовки для старта ХГС;
- получение комплексной (медицинской, социальной, психологической) помощи в поликлинике по месту жительства, более тесное взаимодействие со специализированными учреждениями здравоохранения;
- доступность психолога, социального работника, равного консультанта, аутрич-работника.

Также имеются преимущества для медико-социальной службы:

- возможность уточнения имеющихся данных о количественном и качественном составе семей, затронутых ВИЧ;
- повышение приверженности ВИЧ-инфицированных пациенток с ХГС к своевременному обследованию и лечению (в том числе беременных, а также потребителей психоактивных веществ);
- возможность дополнительной работы с пациентами, не посещавшими Центр СПИД длительное время (через участковую службу, соцработника);
- проведение своевременной и полноценной диспансеризации с участием всех имеющихся специалистов.

В нашем исследовании доказано, что маркерами успешной ПВТ ХГС явились: уровень CD4-лимфоцитов в крови более 500 кл/мкл, отсутствие вторичных заболеваний, отсутствие прогрессирования фиброза печени по данным эластометрии, рождение здоровых детей. В свою очередь, при отсутствии ПВТ ХГС у женщин детородного возраста отмечаются: низкие

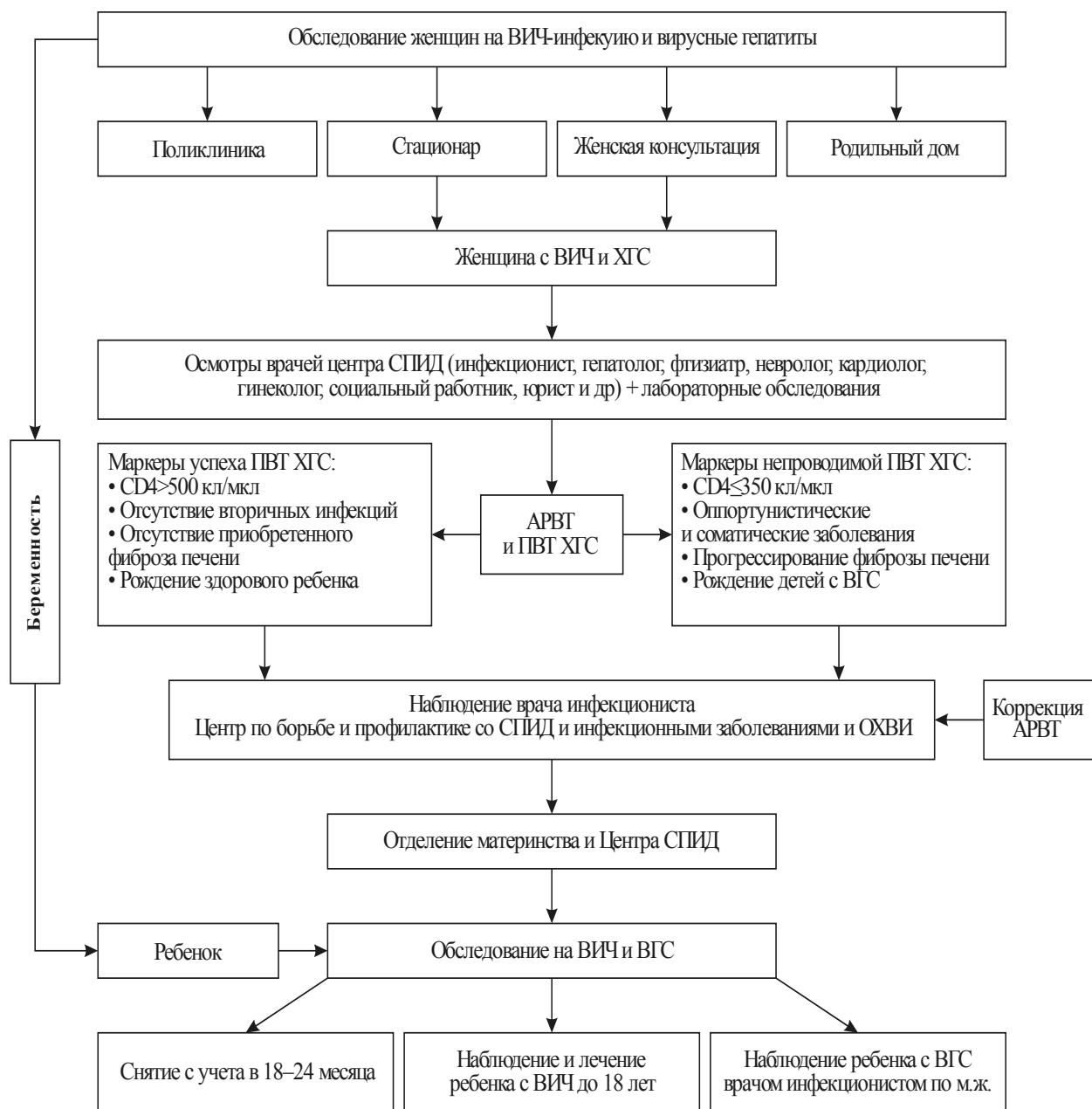
показатели CD4-лимфоцитов (350 кл/мкл и менее), наличие оппортунистических и соматических заболеваний, прогрессирование фиброза печени, рождение детей с ВГС.

При наступлении беременности женщина наблюдается в отделении материнства и детства центра СПИД, где пациентку наблюдает врач акушер-гинеколог совместно с врачом-инфекционистом, которые в своих действиях руководствуются Клиническими Рекомендациями «Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека» МЗ РФ, 2017 г., а также СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» 22.10.2013. Тактика ведения беременной с ВИЧ-инфекцией определяется на еженедельных заседаниях комиссии по материнству и детству, в которую входят врач- акушеры-гинекологи, педиатры, инфекционисты, эпидемиологи, психологи Центра СПИД.

Ребенок, рожденный ВИЧ-инфицированной женщиной, наблюдается врачом-педиатром отделения материнства и детства Центра СПИД совместно с врачом-педиатром и другими специалистами по месту жительства, согласно Национальным Рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ, 2017 г. и СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» 22.10.2013. При исключении диагнозов ВИЧ и ВГС ребенок в возрасте 18-24 месяцев снимается с учета, при установлении ВИЧ-инфекции - наблюдение и лечение в отделении до 18 лет. При установлении ВГС – наблюдение и лечение по показаниям врачом-инфекционистом по месту жительства совместно со специалистами НИИ детских инфекций.

Предложенный нами алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС позволяет оптимизировать процесс диагностики и лечения ВИЧ и ХГС у женщин, затормозить прогрессирование ХГС (цирроз, гепатокарцинома) у пациенток, вторичных инфекционных и соматических заболеваний, профилактировать перинатальную передачу этих вирусов, тем самым улучшая демографическую ситуацию (рисунок 4.1).

Рисунок 4.1. - Алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС



Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно в Российской Федерации среди инфицированных ВИЧ возрастает число женщин репродуктивного возраста, которое к концу 2017 года составило почти 275 тысяч (39%) среди людей, живущих с ВИЧ. В результате возрастает количество беременностей и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией (кумулятивно рождено более 160 тыс. детей). На современном этапе в России в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции вовлечены все возрастные группы населения, причем подавляющее большинство находится в активном репродуктивном периоде, что создает дополнительную угрозу демографической ситуации [45,59,66]. На сегодняшний день лидирующей причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией является хронический вирусный гепатит в стадии цирроза (27,1% от общего числа причин смерти) [28, 38].

Состояние иммунологической системы в свете указанных факторов имеет принципиальное значение для сохранения поддержания физического баланса организма ВИЧ-инфицированной женщины. В этой связи, рассмотрение и анализ различных аспектов эпидемиологии, иммунологии коинфекции ВИЧ и ВГС у женщин детородного возраста представил актуальную проблему.

Целью настоящего исследования явилось провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей женщин репродуктивного возраста на фоне лечения коинфекции ВИЧ и ХГС для оценки течения и прогноза исследуемых заболеваний.

Для решения поставленных в исследовании задач было проведено исследование в отделении хронических вирусных инфекций (филиал Центра СПИД) городской поликлиники № 109 Фрунзенского района Санкт-Петербурга. Произведена оценка клинического, вирусологического и иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных женщин в течение 12-ти месяцев с интервалом в 3 месяца. Обследовали 300 женщин с ВИЧ-инфекцией в возрасте 18-49 лет, их средний возраст составил $31,8 \pm 0,7$ лет.

Стадии заболевания устанавливались согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции (Покровский В.И., 2006). Все пациентки получали АРВТ. У 230 пациенток (76,7%) основные схемы АРВТ состояли из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с ингибиторами протеазы (ИП) и у 70 пациенток (23,3%) схема состояла из комбинации НИОТ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Терапия ХГС проводилась 100 пациенткам (группа 2) ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином в течение 48 недель вне зависимости от генотипа со стартом лечения в среднем через $18,5 \pm 0,4$ мес. от начала АРВТ.

Проведен анализ социально-эпидемиологического, соматического анамнеза и показателей иммунного статуса у 300 исследуемых женщин. Выполнен анализ показателей у обследованных женщин по следующим позициям: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (беременности, дети)); медицинские факторы (соматическая патология); социально-эпидемиологические факторы (пребывание в пенитенциарных учреждениях, алкогольная зависимость, наркозависимость, табакокурение).

300 пациенток с ВИЧ-инфекцией детородного возраста были разделены на 3 группы. Группу 1 составили 100 женщин с коинфекцией ВИЧ и ХГС и без терапии ХГС. Группа 2 включала 100 женщину с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХГС, получивших курс противовирусной терапии ХГС. Группа 3 (контрольная) была представлена 100 женщинами с ВИЧ-инфекцией без ХГС. Все группы женщин были сопоставимы по возрасту, средний возраст в исследуемых группах составил в группе 1 – $32,6 \pm 0,5$ лет, в группе 2 – $33,9 \pm 0,6$ лет и в группе 3 – $33,4 \pm 0,4$ лет. В группе 1 и 2 были определены генотипы вируса гепатита С. В большинстве случаев выявлялся генотип 3 HCV - 67,0%, генотип 1 диагностирован в 26,5% и генотип 2 - в 6,5% пациенток.

Основными критериями в начале исследования были: подавленная на фоне АРВТ вирусная нагрузка, контролируемая методом ПЦР РНК ВИЧ, отсутствие потребления наркотических психоактивных веществ в анамнезе или исключение их в течение двух и более лет, детородный возраст женщин. По результатам анализа историй болезни женщин оценены: социальный статус (образование, наличие постоянной работы, брачно-семейные отношения, репродуктивная функция (беременности, дети)). Факторами отягощения медицинскими считались: патология соматическая, инфекционная патология (вторичные заболевания). Социально-эпидемиологические факторы отягощения в прошлом и настоящем были: пребывание в пенитенциарных учреждениях, зависимость от алкоголя, наркозависимость, табакокурение.

По результатам проведенного анализа анамнеза, эпидемиологических и социальных факторов, клинической картины, лабораторных и инструментальных показателей 300 женщин с ВИЧ-инфекцией, в т.ч. 160 коинфицированных ХГС следуют определенные особенности.

Среди женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС, более чем в 90,0% (соответственно в 1 и 2 группах, 97,0% и 93,0%) отмечается употребление внутривенных наркотиков по сравнению с группой женщин с моноинфекцией, где употребление внутривенных наркотиков регистрировалось в 2,6 раза реже – в 37,0%, что объясняет основной путь передачи ХГС. Во всех группах выявлен высокий процент табакокурения с максимальной выраженностью в группе 2 (96,0%), алкогольная зависимость в анамнезе отмечена равномерно во всех группах – в среднем составила 60,7%. Наряду с этим заслуживает внимание факт нахождения женщин в местах заключения с наибольшей активностью - в 1 и 2 группах (17,0% и 15,0%), что, вероятно, связано с употреблением внутривенных наркотических веществ.

Из анализа брачно-семейных отношений следует, что почти половина женщин состояли в официальном браке (48,7%), причем в 3-й группе женщин их было достоверно больше - 63,0% ($p < 0,05$). Несмотря на это, в этой группе на момент исследования насчитывалось наименьшее число детей - 24 (24,0%) по сравнению с группами 1 и 2 - 43,0% и 33,0%, соответственно.

По уровню образованию - в абсолютном большинстве (89,7%) исследуемые женщины имели среднее и среднее специальное образование и только в 10,3% - высшее образование. Работали только 68,0%, остальные оказались неработающими, и 3 женщины (1,0%) имели инвалидность.

По клиническим стадиям ВИЧ-инфекции женщины были сопоставимы во всех 3-х группах, преобладала 4А стадия (63,0%). Из клинических проявлений превалировала ПГЛ (78,0%), практически у четверти женщин диагностированы орофарингеальный кандидоз, кандидозный вульвовагинит и *Herpeslabialis*. Из коморбидной патологии ведущей были заболевания мочевыделительной системы: у каждой пятой пациентки (20,0%). В то же время в группе 1 в 13,0% зарегистрирована патология сердечно-сосудистой системы и в 25% - мочеполовой системы, что чаще, чем в группах 1 и 2.. И в этой же группе наиболее часто отмечается сочетание 2 и 3 соматических заболеваний.

На момент проводимого исследования клинических проявлений у женщин групп 1 и 3 выявлено не было в связи с проводимой АРВТ (в среднем, $48,0 \pm 2,5$ месяцев), а в группе 1 у 15 женщин (15,0%) сохранялся кандидозный вульвовагинит и у 11 (11,0%) - *Herpes labialis*, что связано, вероятно, с низкими CD4-лимфоцитами ($326,4 \pm 57,0$ на старте исследования и $337,5 \pm 59,0$ - через 12 месяцев).

До начала антиретровирусной терапии у исследуемых женщин диагностировались анемия легкой степени и тромбоцитопения легкой степени. К началу исследования продолжительность АРВТ составила в среднем 48,0 месяцев, и основные гематологические показатели крови

(гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) как в начале исследования, так и в течение 12 месяцев исследования были в пределах возрастной нормы и не претерпели достоверно значимых изменений.

У женщин с ВИЧ-инфекцией с ХГС без лечения установлены низкие показатели CD4-лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) как в начале исследования, так и в динамике наблюдения через 12 месяцев по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ХГС и пациентками с ВИЧ-инфекцией и ХГС с устойчивым вирусологическим ответом на фоне терапии, что свидетельствует о более медленном темпе восстановления иммунитета в связи с опосредованным действием вируса гепатита С на CD4-лимфоциты.

В группах 1 и 2 определялся генотип HCV, несмотря на то, что в популяции превалирует генотип 1, в нашем исследовании преобладали женщины с 3-м генотипом (67,0%), а в группе 2, получившей лечение HCV-инфекции – 64,0%, что связано с наибольшим успехом противовирусной терапии пациенток с 3-м генотипом с применением ПЕГ-ИФН α 2а в сочетании с рибавирином.

Соответственно, в 1-й группе в течение всего периода исследования отмечались повышенные уровни АЛТ и АСТ (2-3 нормы), в свою очередь в группах 2 и 3 биохимические показатели крови были в пределах возрастной нормы.

У женщин группы 2 с проведенной ПВТ ХГС с УВО в 10 раз реже диагностирован уровень фиброза печени 2 (2,0%) по сравнению с группой 1 – 20,0%, что свидетельствует об отсутствии прогрессирования процесса в этой группе пациенток.

Все 300 женщин получали АРВТ. Практически все женщины имели в анамнезе анемию, поэтому препарат зидовудин не назначался. Также учитывалось, что развитие анемии приводит к модификации дозы РБВ, следовательно, к снижению эффективности ПВТ ХГС. Применение фосфазида также исключалось, так он может приводить к развитию анемии, но не требует коррекции дозы РБВ. Схемы АРВТ были следующие:

абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (n=150), тенофовир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (n=89) и абакавир+ламивудин + атазанавир/ритонавир (n=43) и абакавир +ламивудин + эфавиренз (n=18).

Во всех трех исследуемых группах, по данным из амбулаторных карт пациенток, количество РНК ВИЧ было сопоставимо до начала АРВТ, в среднем составили $91934,0 \pm 53,3$ коп/мл. На фоне АРВТ во всех группах через 3 месяца произошло снижение РНК ВИЧ в 14,5 раз, и уровень составил $6314,0 \pm 1413,3$ коп/мл ($p < 0,05$). В свою очередь, через 6 месяцев уровень РНК во всех группах был менее 150 коп/мл, через 12 месяцев – менее 40 коп/мл ($p < 0,05$), что соответствовало картине на момент начала данного исследования.

По данным амбулаторных карт, описанные клинические симптомы были полностью купированы в группе 3 через 12 месяцев АРВТ, в свою очередь, в группе 2 сохранялись кандидозный вульвовагинит у 15 (15,0%), Herpes labialis – у 10 (10,0%) и генитальный герпес – у 7 (7,0%) женщин. В группе 1 у 15 женщин (15,0%) отмечался кандидозный вульвовагинит и у 11 (11,0%) - Herpes labialis. В группе 2, по данным амбулаторных карт, клинические симптомы ВИЧ-инфекции перестали регистрироваться к началу данного исследования, т.е. через $49,0 \pm 2,4$ мес. от начала АРВТ в данной группе.

При оценке в динамике АРВТ биохимические показатели крови оказалось, что по уровням холестерина и триглицеридов в крови в динамике лечения, через 12 месяцев, отмечено достоверное повышение их уровня ($p < 0,05$), что связано, вероятно, с тем, что 239 женщин (79,7%) в схемах лечения получали лопинавир /ритонавир. Также из 239 женщин, получавших лопинавир /ритонавир, у 18 (7,5%) были жалобы на диарею, у 34 (14,2%) – на тошноту и рвоту при приеме препарата и у 43 (18,0%) в течение 12 месяцев развилась дислипидемия (средний уровень холестерина – $7,5 \pm 0,8$ ммоль/л и

триглицеридов – $3,2 \pm 0,4$ ммоль/л. Вследствие нежелательных явлений у 95 женщин (39,7%) лопинавир/ритонавир был заменен на ралтегравир.

Анализируя группы 1 и 2 по проценту перинатальной передачи ВГС, оказалось, что в группе 1 рождено было 66 детей, из них перинатальная передача ВГС была диагностирована у 5 детей (7,6%), в свою очередь, в группе 2 рождено 43 ребенка, все дети оказались здоровыми. ВИЧ-инфекция ни у кого из 109 исследуемых детей не была выявлена.

По полученным в нашем исследовании данным, факторами риска перинатальной передачи HCV являются: угроза прерывания беременности, гестоз, задержка развития плода, недоношенность, длительный безводный период и уровень РНК ВИЧ в течение беременности и перед родами ($p < 0,05$).

По результатам проведенного нами исследования был предложен алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС. Алгоритм охватывает все шаги, начиная от обследования женщины на ВИЧ-инфекцию по клиническим, эпидемиологическим показаниям либо по собственной инициативе, проводимого в различных ЛПУ города (поликлиники, стационары, женские консультации, родильные дома и др.), далее установление диагноза ВИЧ и ХГС в условиях центра СПИД, далее диспансерное наблюдение и лечение пациенток, в том числе в ОХВИ. При наступлении беременности женщины с ВИЧ и ХГС наблюдаются в отделении материнства и детства Центра СПИД, в свою очередь, рожденные ими дети обследуются на ВИЧ и ХГС с рождения и до нивелирования в крови антител к этим вирусам (18-24 месяца). При подтверждении у ребенка диагноза ВИЧ-инфекция ребенок продолжает наблюдаться в отделении материнства и детства до 18 месяцев, при установлении ВГС – наблюдение врача-инфекциониста по месту жительства совместно с специалистами НИИ детских инфекций.

Предложенный нами алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС позволяет улучшить процесс диагностики и лечения ВИЧ и ХГС у женщин, затормозить прогрессирование заболеваний у пациенток, профилактировать перинатальную передачу этих вирусов, снизить показатели летальности и социального сиротства.

ВЫВОДЫ

1. У женщин, коинфицированных ВИЧ/ХГС, имеются особенности социального и поведенческого статуса. Среди женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС, более чем в 90% отмечается употребление внутривенных наркотиков по сравнению с группой женщин с моноинфекцией ВИЧ ($p < 0,05$), что объясняет основной путь передачи возбудителей инфекции. В свою очередь, у женщин с моноинфекцией ВИЧ отмечены наибольший процент официальных браков (63,0%), но меньшее число детей (24,0%) по сравнению с группами женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС ($p < 0,05$). Во всех группах женщин преобладало высшее, среднее и среднее специальное образование (89,7%), работающих было 68%, что мало отличается от общей популяции женщин.

2. У женщин с ВИЧ-инфекцией с ХГС без лечения гепатита установлены низкие показатели CD4-лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) как в начале исследования, так и в динамике годовичного наблюдения по сравнению с женщинами с ВИЧ-инфекцией без ХГС и пациентками с ВИЧ-инфекцией и ХГС с устойчивым вирусологическим ответом на фоне терапии ($p < 0,05$), что свидетельствует о более медленном темпе восстановления иммунитета.

3. В группе женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС без проведения противовирусной терапии, имеются проявления оппортунистических инфекций (в 15,0% кандидозный вульвовагинит и в 11,0% Herpes labialis) несмотря на неопределяемый уровень РНК ВИЧ на фоне АРВТ. В этой группе женщин отмечены тенденции к более частому выявлению патологии сердечно-сосудистой системы (13,0%) и органов мочевыделительной системы (25,0%), а также к сочетанию нескольких коморбидных заболеваний.

4. В группе коинфицированных женщин (ВИЧ и ХГС) без проведения лечения гепатита перинатальная передача ВГС детям составила 7,6% по сравнению с отсутствием инфицирования в группе с устойчивым вирусологическим ответом на фоне противовирусной терапии ХГС ($p < 0,05$). Предикторами передачи ВГС явились: угроза прерывания беременности, гестоз, задержка развития плода, недоношенность, длительный безводный период и определяемый уровень РНК HCV в течение беременности и перед родами ($p < 0,05$).

5. У женщин, коинфицированных ВИЧ и ХГС с проведением противовирусной терапии с устойчивым вирусологическим ответом в 10 раз, реже диагностирован уровень фиброза печени 2 (METAVIR), что свидетельствует об отсутствии прогрессирования воспалительного и фиброзирующего процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая то, что женщины с коинфекцией ВИЧ/ХГС социально стабильны и привержены к проведению терапии, а также своевременное проведение ПВТ ХГС снижает риски инфицирования ребенка и улучшает общее состояние женщины на фоне АРВТ, полученные в ходе выполнения исследования данные позволяют рекомендовать проведение ПВТ ХГС женщинам детородного возраста с коинфекцией ВИЧ и ХГС, особенно планирующим беременность.

2. Для практической деятельности можно рекомендовать разработанный нами алгоритм оказания медико-социальной помощи женщинам с коинфекцией ВИЧ и ХГС, который адаптирован к деятельности врача-инфекциониста и группы консультантов на уровне районного звена городского здравоохранения, что позволяет оптимизировать процесс диагностики и лечения ВИЧ и ХГС у женщин, затормозить прогрессирование заболеваний у пациенток, профилактировать перинатальную передачу этих вирусов.

По завершению работы мне искренне хочется поблагодарить коллег, которые непосредственно, либо косвенно способствовали набору клинического материала, обсуждению результатов и подготовку совместных публикаций и докладов.

Я искренне признателен научному руководителю д.м.н. Елене Борисовне Ястребовой, она помогла мне в выборе темы и поддерживала на всех этапах работы.

Я благодарен д.м.н. профессору, заведующему кафедрой социально-значимых инфекций, академику РАН Белякову Николаю Алексеевичу, под руководством которого была сделана данная работа.

Все лабораторные исследования реализовывались в лаборатории Центра СПИД, руководителем которой является к.м.н. доцента кафедры Лисицина Зоя Николаевна.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
БТ – быстрый тест
АРВТ – антиретровирусная терапия
ВГС – вирус гепатита С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ – иммунный блоттинг
ИП – ингибитор протеазы
ИФА – иммуноферментный анализ
КИБ– клиническая инфекционная больница
МЗ и СР РФ – министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
НГО – негосударственные некоммерческие организации
НИОТ -нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ - ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НУО – ниже уровня определения
ОХВИ – отделение хронических вирусных инфекций
ПАВ – психоактивные вещества
ПВТ – противовирусная терапия
ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПЦП – пневмоцистная пневмония
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

УЗИ – ультразвуковое исследование

УМК – учебно-методический комплекс

ХП – химиопрофилактика

ХГВ – хронический вирусный гепатит В

ХГС – хронический вирусный гепатит С

ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афонина Л.Ю., Фомин Ю.А., Воронин Е.Е. Антитретовирусная терапия у детей с ВИЧ-инфекцией. Клинические рекомендации // М., 2009.- С.60.
2. Белопольская М. А. Влияние ХВГС и ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов / М. А. Белопольская и др. // Актуальные инфекции начала XXI века: Сб. науч. тр. – СПб., 2001. – С. 24–28.
3. Беляков Н.А., Степанова Е.В., Рахманова А.Г. и др. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / Под общей редакцией Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, А.А.Яковлева // Инфекционные болезни -2009. Альманах.— СПб.: НИИХ СПбГУ, 2009.— С. 27–33.
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ и психическое здоровье: Медицинский тематический архив / Балтийский медицинский образовательный центр. 2013. – С.142
5. Беляков Н.А., Виноградова Т.Н. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т.3, №4. – С.7-17
6. Беляков Н.А., Рахманина Н.Ю. и Рахманова А.Г. Женщина, ребенок и ВИЧ. – 2012. – С. 600.
7. Бобков А. Ф. Полиморфизм генов человека и ВИЧ-инфекция / А. Ф.Бобков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001.-№6. – С.82–87.
8. Бобкова М. Р. Биология ВИЧ / Вирус иммунодефицита человека – медицина // рук-во для врачей под. ред. Н.А. Белякова и А.Г.Рахмановой. – Балт. мед. образ. центр. – СПб. – 2010. – С. - 17-42.
9. Бобкова М. Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ.-М.:Человек, 2014.- С.288.

10. Бобкова М. Р. Возможные механизмы взаимного влияния инфекций, вызываемых ВИЧ и вирусом гепатита С // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2002. – №5. – С.104–115.
11. Богословская Е. В. Определение концентрации РНК-ВИЧ для оценки эффективности комбинированной терапии ВИЧ-инфекции / Е. В. Богословская, Г. А. Шинулин, В. В. Покровский и др. // Клинико-лабораторная диагностика. – 2001. – № 2. – С. 15–19.
12. Вазкез Е. де Парга. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ I типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза / Е. Вазкез де Парга, А.Г. Рахманова, Л. Перез-Альварез, А.Н. Виноградова, М. Томсон и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – СПб. – 2010. - №2. – Том 1. – С. 50-56.
13. Вартапетова Н.В.Актуальные проблемы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку / Н.В. Вартапетова, А.В. Карпушкина, Т.А. Епоян - ООО «Верди». – 2010. – С.56.
14. Вирус иммунодефицита человека –медицина/Н.А. Беляков, А.Г. Рахманова – СПб.:Балтийский медицинский образовательный центр. – 2010. – С.752.
15. ВИЧ/СПИД и дети (для медицинских и социальных работников) / Под ред. проф. А. Г. Рахмановой. – СПб., 2006. – С.359.
16. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 7 томах. Т. 5. / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др.; пер. с англ. – М.: Практика - Мак-Гроу-Хилл, 2005. – С. 2157–2190.

17. Воронин Е. Е. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией: Рекомендации для педиатров амбулаторно-поликлинической сети, медицинских, социальных и образовательных учреждений, врачей общей практики / Е. Е. Воронин, Л. Ю. Афолина, Ю. А. Фомин, и др. – М., 2006. – С.86.
18. Воронин Е. Е., Латышева И.Б. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории Российской Федерации в 2008-2017 годах. Информационный бюллетень. М., 2018.- С.44.
19. Горленко А. В. Анализ иммунологических показателей у беременных с ВИЧ-инфекцией / А. В. Горленко, О. А. Белых // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2005. – Т. 26. № 3. – С. 167–170.
20. Горленко А. В. Фетоплацентарная недостаточность при ВИЧ-инфекции / А. В. Горленко, В. И. Коновалов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т.5 № 4. – С. 29–32.
21. Диагностика и лечение гепатита С: Рекомендации американской гепатологической ассоциации 2004. // Стандарты мировой медицины. – 2006. – № 1. – С. 12–13.
22. Долгушина Н. В. Вирусные инфекции у беременных / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария. – М.: Триада-Х, 2004. – С.144.
23. Жолобов В. Е. Основные статистические данные по ВИЧ-инфекции в 2005-2007 гг. / В. Е. Жолобов, Ю. А. Щербук, Г. В. Волкова и др. // Альманах «Инфекционные болезни – 2007 г.» / Под общей редакцией А. А. Яковлева, А. Г. Рахмановой. – СПб.: НИИХ СПбГУ, 2008. – С. 89-91.
24. Жолобов В. Е. Особенности течения эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге / В. Е. Жолобов, С. И. Дворак, Г. В. Волкова // Альманах

«Инфекционные болезни – 2007 г.» / Под общей редакцией А. А. Яковлева, А. Г. Рахмановой. – СПб.: НИИХ СПбГУ, 2008. – С. 91-97.

25. Жолобов В.Е. Социальная и психологическая работа с семьями, затронутыми проблемами ВИЧ/СПИДа / Жолобов В.Е., Кольцова О.В., Чикадзе Е.З., Волкова Г.В.[и др.] // СПб.: Реноме, 2009. – С.64.

26. Зайхнер С., Рид Д. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / Изд-во Кембриджского университета // 2005/ - С.560.

27. Иванова Г. Ф. Уровень иммуноглобулинов у больных вирусными гепатитами В+С, принимавших наркотические средства: Инфекционные болезни / Г. Ф. Иванова, Е. А. Иоанниди // Инфекционные болезни: Диагностика, лечение, профилактика: тез. науч. докл. IV Российской конференции. — СПб., 2000. — С. 100–101.

28. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С.- М., 2017. - С.69.

29. Калинина Н. М. Роль цитокинов в патогенезе ВИЧ-инфекции / Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский // Актуальные инфекции XXI века. Сборник научных трудов / Под ред. А. Г. Рахмановой. – СПб.: ССЗ. – 2001. – С.56–62.

30. Калугина М. Ю. Частота встречаемости вируса герпеса 6 типа и цитомегаловируса среди ВИЧ-инфицированных и здоровых женщин Челябинска и Москвы / М. Ю. Калугина, О. А. Орлова, Т. Н. Рыбалкина // Журн.микробиол. эпидемиол.и иммунологии. – 2007, №3. – С. 81–83.

31. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – С.552 .

32. Клинико-организационное руководство по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Институт Здоровья Семьи. – Москва, 2009, С.75 .

33. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции/ Джон Бартлетт, Джоэл Галант, Пол Фам – М.:Р.Валент – 2010. – С.490 .
34. Клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2017. – С.66.
35. Козлова В. И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. – СПб., 2000. — С.571.
36. Кузьмин В. Н. Рациональная тактика ведения беременности у женщин с вирусными инфекциями — как основа профилактики перинатальной заболеваемости / В. Н. Кузьмин, В. Н. Серов // Современные технологии в профилактики и материнской смертности: Сб. науч. тр. — М., 2000.— С. 197.
37. Кулаков В.И. ВИЧ: профилактика передачи от матери ребенку / В.И. Кулаков, И.И. Баранов. – М: ВЕДИ, 2003. – С.245
38. Кулаков В.И. Организация медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и рожденным ими детьми (методическое письмо)/ Кулаков В. И., Баранов И. И., Савельева И. С. - Минздравсоцразвития РФ. – 28.08.2006.
39. Ладная Н. Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России. / Н. Н. Ладная // СПИД Секс Здоровье. - 2007. - № 4 (64). - С. 22-23.
40. Латышева И.Б., Воронин Е.Е., Садовникова В.Н. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территориях Российской Федерации в 1996-2008 года. Информационный бюллетень / СПб.- 2009. – С.36.
41. Лечение ВИЧ-инфекции 2009/Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокштро – М.: Р.Валент. – 2010.- С.648.
42. Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых: карманный справочник / Под. ред. Д. Бартлетта; пер. с англ. – М.: КУДИЦ-ПРЕСС, 2007. – С.112.

43. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ / Под. ред. И. Ерамовой и др. // Женева: ВОЗ, 2007. – С.552.
44. Лечение ВИЧ-инфекции 2005 / Под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б. С. Кампса; пер с англ [электронные ресурсы] / HIVMedecine. – url: www.hivmedicine.com/textbook/russl.htm.
45. Лобзин Ю. В. ВИЧ-инфекция сегодня: эпидемическая ситуация в мире, России, Санкт-Петербурге, особенности развития эпидемического процесса на современном этапе / Ю. В. Лобзин // Современные аспекты ВИЧ-инфекции, повышение приверженности лечению больных ВИЧ/СПИД: тез. науч. докл. конф. – СПб., 2005. – С. 1-4.
46. Лобзин Ю. В. Вич-инфекция: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов. – СПб.: Фолиант, 2003. – С.444.
47. Мамедова С. Р. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с ВИЧ-инфекцией: дис. ... канд. мед. наук / С. Р. Мамедова. – СПб., 2003. – С.141.
48. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство / К.-П. Майер ; пер. с нем. 2-е изд., перераб и доп. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2004. – С.720 .
49. Макацария А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. – Москва "Триада-Х", 2004. – С.144.
50. Маркес П. Борьба с ВИЧ/СПИД в странах Европы и Центральной Азии / П. Маркес, М. Так-Примдаль // Под ред. А. Норсуорти; пер. с англ. – Вашингтон: Всемирный банк, 2005. – С.16 .
51. Мартин Ф. ВИЧ-инфицированные женщины могут надеяться на отсутствие прогрессирования заболевания во время беременности.

Трехлетнее наблюдение / Ф. Мартин и др. // Журнал СПИД (JAIDS). – 2008. – Т. 2, В. 1. – С. 45-54.

52. Методическое письмо МЗиСР РФ «О заболеваемости ВИЧ-инфекцией у беременных женщин и детей и мерах по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции», 2009. – С.25.

53. Методические рекомендации «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 августа 2007 г. № 5950РХ. – Москва, 2007. – С.34.

54. Методические рекомендации «Организация работ по сбору информации о случаях ВИЧ-инфекции и СПИДа» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 августа 2007 г. № 5962-РХ. – Москва, 2007. – С.9.

55. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территориях Российской Федерации в 1996-2008 годах. Информационный бюллетень/ МЗ РФ и СР РФ. – СПб. -2009. – С.36.

56. Об организации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и рожденным ими детьми.: Методическое письмо от 28.08.2006 № 4614-ВС / Минздравсоцразвития России.- М., 2006.- С.36.

57.Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция-проблема человечества // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— СПб., 2009.— Т. 1, № 1.— С. 5–9.

58. Онищенко Г. Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Иммунология. – 2006. – Т.27 №6. – С.356-361.

59. Онищенко Г. Г. Эпидемиологическая ситуация, основные приоритеты и задачи по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации

/ Г. Г. Онищенко // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – №2. – С.11-18.

60. О предупреждении передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (информационное письмо КЗ от 09.03.2007 №01/26-408/0700) /Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДа. – С-Пб. – 2007. – С. 275-276.

61. О профилактике передачи перинатальной инфекции в Российской Федерации: Методическое письмо / Минздравсоцразвития РФ. – 20.06.2007, № 4892-ВС. –М., 2007. – С.15.

62. О совершенствовании оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей. Распоряжение Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга и Центра Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге от 04.02.2002 № 29-р/4.

63. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции // Архив Патологии.—М., 2003.— Т.65, № 3.— С. 24–29.

64. Плавинский С. Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – СПб.: СПбМАПО, 2005. – С.560 .

65. Покровский В. В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? / В. В. Покровский // Эпидемиол. и инфекц.бол. – 2006. – № 6. – С. 5-6.

66. Покровский В. В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России - куда идешь? / В. В. Покровский // Эпидемиол.и инфекц.бол. – 2004. – № 4. – С. 4-6.

67. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция: клиника, лечение, диагностика / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева и др.; 2-е изд. исп. и доп. – М.: ГОЭТАР Медицина, 2003. – С. 488.

68. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / ГЭО-ТАР Медиа, 2013. – С. 608.
69. Покровский В. В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции / В. В. Покровский. – М., 2001. – С.75.
70. Покровский В. В. Число ВИЧ-инфицированных в нашей стране может приблизиться к миллиону / Покровский В. В. // ШАГИ профессионал. – 2008. – № 1. – С. 14 – 16.
71. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией//Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2016.-Т.6, приложение. - С.205.
72. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция: Информационный бюллетень № 25 ФНМИЦ ПБ СПИД. — М., 2003.
73. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе / 2004. – С. 95-102.
74. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / Рекомендации Минздрава и Соц. Развития РФ от 06.08.2007 № 5955-РХ.
75. Развитие эпидемии СПИДа. Декабрь 2007 [электронные ресурсы] // ЮНЭЙДС. – [url:www.unaids.org/ru/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate](http://www.unaids.org/ru/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate)
76. Рахманова А.Г. Химиопрофилактика ВИЧ от матери к ребенку / Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. - С-Пб. - 2004.- С.94.

77. Рахманова А. Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: руководство для врачей / А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев, Е. Н. Виноградова и др. – СПб., 2006. – С.413.
78. Рахманова А. Г. Основы антиретровирусной терапии. Методические рекомендации / А. Г. Рахманова, Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич и др. – Москва, 2006. – С.138.
79. Рахманова А. Г. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова, Е. Н. Виноградова, Е. Е. Воронин и др. – СПб., 2004. – С.696.
80. Рахманова А. Г. Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных / А. Г. Рахманова. — СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2001. — С. 76–88
81. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. // ВИЧ-инфекция у детей.- Питер. -2003. – С. 14-15.
82. Рахманова А.Г., Ястребова Е.Б., Самарина А.В. Организация и результаты медико-социальной помощи женщинам и детям, живущим с ВИЧ/ Под ред. Белякова Н.А. и Самариной А.В.//Профилактика перинатальной передачи ВИЧ: ВИЧ/СПИД – информационно- аналитическая бюллетень. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр , 2012. - №3 – С.3-24.
83. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – С.312.
84. Резолюция первой европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // Стандарты мировой медицины. – 2006. – № 1. – С. 39-48.
85. Руководство по вопросам ВИЧ-тестирования и консультирования по инициативе медицинских работников в лечебно-профилактических

учреждениях [электронные ресурсы] // ВОЗ, 2007. –
url:www.who.int/publications/list/ru/index.html

86. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: "Издательство Фолиант", 2003. – С.1040.

87. Ряполов А. В. Беременность и роды у ВИЧ-инфицированных женщин Российской федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Ряполов. – СПб, 2004. – С.25

88. Садовникова В. Н. Медико-социальное обеспечение ВИЧ-инфицированных семей / В. Н. Садовникова, А. Г. Рахманова, Е. Б. Ястребова и др. // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 71-75.

89. Саркисян А. Г. Приоритетный национальный проект "Здоровье" – важный шаг к реформе здравоохранения / А. Г. Саркисян, А. Л. Пиддэ, Е. Б. Злодеева // Здравоохранение. – 2005. – №2. – С.15-28.

90. Сборник нормативных актов и методических документов Российской Федерации и Санкт-Петербурга по профилактике СПИДА / Составители В. Е. Жолобов, Е. Н. Виноградова, Г. В. Волкова и др.; изд-е 2-е, доп. – СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2007. – С.267.

91. Селимова Л. М. Основные показатели иммунной системы пациентов различных групп риска, инфицированных ВИЧ-1 подтипами А и В./ Л. М. Селимова, Е. В. Казенкова, А. В.Кравченко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – №6. – С.44-49.

92. Селимова Л. М. Влияние препарата, содержащего героин, на инфекционность вируса иммунодефицита человека 1 типа *in vitro* / Л. М. Селимова, Т. А. Ханина, Л. Ю. Казенкова // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 56. – С. 16-21.

93. Сепиашвили Р. И. Вирус гепатита С: биология, иммунопатогенез, система ЕК/ЕКТ при вирусной персистенции./ Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова, Е.

В. Кабанова и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2006. – № 7. – С.109-116.

94. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001. – С.255.

95. Сизова Н. В. Клинико-лабораторные показатели на различных стадиях ВИЧ-инфекции с учетом комбинированной терапии : дис. ... канд. мед. наук. / Н. В. Сизова. – СПб.: СПб МАПО, 2003. – С.150.

96. Соколова Е.В., Покровский В.В. Информированность женщин и акушеров-гинекологов о профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2003. - № 4.- С. 41-44.

97. Старцева Г. Ю. Клинико-иммунологическая характеристика простого герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией : дисс. ... канд. мед. наук / Г. Ю. Старцева. – СПб.: СПб МАПО, 2003. – С.116.

98. Степанова Е. В. Мультидисциплинарная модель последипломной подготовки специалистов по проблемам ВИЧ-инфекции : дис. ... докт. мед. наук / Е. В. Степанова. – СПб.: СПб МАПО, 2005. – С.422.

99. Терентьева Ж. В. Мониторинг детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями на территориях Российской Федерации / Ж. В. Терентьева, Ю. В. Лобзин // Альманах «Инфекционные болезни – 2007 г.» / Под общей редакцией А. А. Яковлева, А. Г. Рахмановой. – СПб.: НИИХ СПбГУ, 2008. – С. 230-277.

100. Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И., Пархоменко Ю. Г. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве// Эпидемиология и инфекционные болезни - 2004. -№ 4. – С. - 42-46.

101. Урусов Д. Х. Исследование процессов апоптоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в корреляции с другими параметрами иммунитета : дис. ... канд. мед. наук. / Д. Х. Урусов. – СПб., 2001. – С.167
102. Фомин Ю. А. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку / Ю. А. Фомин, И. М. Улюкин, Л. Ю. Афонина // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С.49-50.
103. Хабирова В. Р. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции при разных путях заражения : автореф. дис. ... канд.мед.наук / В. Р. Хабирова. – Казань, 2004. – С.112.
104. Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Васильева М. В., Кареев В. Е. Патологическая анатомия ВИЧ-инфекции по материалам Санкт-Петербурга //Архив Патологии – 2003- Т.65, № 1. – С. 42-45.
105. Шарапова О. В. Современные аспекты профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку в Российской Федерации / О. В. Шарапова, В. Н. Садовникова, Ж. В. Терентьева // СПИД Секс Здоровье. – 2006. – спец. выпуск. - С.10-11.
106. Шарапова О.В. Состояние и перспективы развития акушерской и неонатологической помощи в стране // Педиатрия.- 2003.- №1.- С. 7-14.
107. Шахгильдян В. И. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной цитомегаловирусной инфекции./ В. И. Шахгильдян, О. Ю. Шипулина, В. В. Сильц и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С.30-34
108. Шельгин К.В., Червина Н.А. Профилактика наркоманий и алкоголизма. Методические указания для студентов факультета клинической психологии-Архангельск, СГМУ,2004.-С.80.

109. Шмагель К. В. Иммуитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. – М.: Медицинская книга, 2003. – С.225.
110. Щербук Ю. А. Анализ инфекционной заболеваемости в Санкт-Петербурге / Ю. А. Щербук, В. Е. Жолобов, А. Г. Рахманова, и др. // Альманах «Инфекционные болезни – 2005» / Под общей редакцией А. Г. Рахмановой и др. – СПб, 2006. – С.15-16.
111. Эпидемия СПИДа: Глобальный обзор. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа 2004 / Женева: ЮНЭЙДС, 2004. – С.52.
112. Abrams E.J., Wiener J., Carter R. et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children // AIDS.- 2003.- V.17.- P. 867-877.
113. Abrams, E.J., Weedon, J. et al. Aging cohort of perinatally human immunodeficiency virus-infected children in New York City. New York City Pediatric Surveillance of Disease Consortium. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20: 5(2001), 511-517.
114. Altfeld M. Influence of HLA-B57 on clinical presentation viral control during acute HIV-1 infection / M. Altfeld, M. M. Addo, E. S. Resenberg et al. // AIDS. – Dec. 2003. – Vol. 17(18). – P. 2558-2591.
115. Amirkhanian Y., Kelly J., McAuliffe T. AIDS knowledge, attitudes, and behavior in Russia: Results of a population-based, random-digit telephone survey in St. Petersburg // *Int.J.STD AIDS.* – 2001. – V. 12. – P. 50-57.
116. Amornwichee P, Teeraratkul A, Simonds RJ et al: Preventing mother-to-child HIV transmission: the first year of Thailand's national program // *JAMA.* - 2002. – Jul 10, 288 (2). – P. 245-248.
117. Arenzana-Seisdedos F. Genetics of resistance to HIV infection: Role of co-receptors and co-receptor ligands / F. Arenzana-Seisdedos, M. Parmentier // *Semin. Immunol.* – 2006. – V. 18. – P. 387-403

118. Barreiro P., del Romero J., Leal M. et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J. AIDS* 2006; 43:324-326.
119. Barre-Sinoussi P.R. Isolation of a T-lymphotropic retro-virus from a patient at risk for AIDS / P. R. Barre-Sinoussi, J. C. Chermann, F. C. Rey et al // *Science*. — 1983. — Vol. 220. — P. 868–871.
120. Barreiro P. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy / P. Barreiro, J. del Romero, M. Leal et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. – 2006. – Vol. 43. – P. 324-326.
121. Berlier W. Amount of seminal IL-1beta positively correlates to HIV-1 load in the semen of infected patients / W. Berlier, T. Bourlet, R. Levy et al. // *J Clin Virol*. – 2006. – Jul;36(3). – P. 204-207.
122. Berlier W. Seminal plasma promotes the attraction of Langerhans cells via the secretion of CCL20 by vaginal epithelial cells: involvement in the sexual transmission of HIV / W. Berlier, M. Cremel, H. Hamzeh et al. // *Human Reproduction*. – 2006. – Vol. 21(5). – P. 1135-1142.
123. Bica I. Increasing mortality due to endstage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica, B. McCovern, R. Dhar, B. Ston et al. // *Clin. Infect. Dis*. – 2001. - Vol 32. – P. 492 – 497.
124. Blower S. M. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV / S. M. Blower, A. N. Aschenbach, H. B. Gershengorn et al. // *Nat Med*. – 2001. – Vol. 7. – P. 1016-1020.
125. Brown J.L., DiClemente R.J., Sales J.M., Rose E.S., Safonova P., Rassokhin V.V., Levina O.S., Belyakov N.A. Substance use patterns of HIV – infected Russian women with and without hepatitis C virus co-infection // *AIDS and Behavior*. – 2016. – Vol.20, №10. – C.2398-2407.

126. Bujan L., Hollander L., Coudert M. et al. Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from European CREAThE network. *AIDS* 2007, 21: 1909-1914.
127. Bunnell R.E. Living with discordance: knowledges, challenges and prevention strategies of HIV-discordant couples in Uganda / R. E. Bunnell, J. Nassozi, E. Marum et al. // *AIDS Care*. – November 2005. – Vol. 17(8). – P.999-1012.
128. Castilla J. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV / J. Castilla, J. del Romero, V. Hernando et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. – 2005. – Vol. 40. – P. 96-101.
129. Centers for Diseases Control and Ptevention. Advancing HIV prevention : new strategies for a changing epidemic – United States, 2003. *MMWR* 52: RR-15 (2003), 329-332.
130. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 13: (2001), 1-41.
131. Chanrachakul B.G., Herabutya Y.F., Panburana P.F. Active management labor. Is it suitable for a developing country? // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*-2001. - V. 72.- P. 229-234.
132. Cohan D. Perinatal HIV: special considerations // *Top. HIV Med.* - 2003.- V. 11.- P. 200-213.
133. Coll O., Suy A., Figueras F. et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro . in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006; 20: 121-123.
134. Cooper, E.R., Charurat, M., Mofenson, L. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. AIDS* 29: 5 (2002), 484-94.

135. De Cock K.M., Fowler M.G., Mercier E. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: Translating research into policy and practice // JAMA. - 2002. - V. 283.- P. 1175-1182.
136. Desquilbet L. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort / L. Desquilbet, C. Deveau, C. Goujard. et al. // AIDS. – 2002. – Vol. 16. – P. 2329-2333.
137. Dimitriadis E. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation / E. Dimitriadis, C. White, R. Jones et al. // Human reproduction Update. – 2005. – V. 11. – P. 613-630.
138. Dorak M. T. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples / M. T. Dorak, J. Tang, A. Penman-Aguilar et al // Lancet. – Jun 2004. – Vol. 363(9427). – P.2137-2139.
139. Dorenbaum, A., Cunningham, C.K., Gelber, R.D. et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. J. Am. Med. Assoc. 288: 2 (2002), 189-98.
140. Dulioust E., Du Al., Costagiolla D., et al. Semen alteration in HIV-1 infected men. Hum Reprod. 2002, 17: 2112-2128.
141. Dunne A.L. Analysis of HIV-1 viral load in seminal plasma samples / A. L. Dunne, F. Mitchell, K. M. Allen et al. // Journal of clinical virology. – 2003. – Vol. 26. – P. 239-245
142. A.Ferna'ndez-Garci'a, L.Mari'a Teresa Cuevas, A.Vinogradova, A.Rakhmanova, et. al. Near Full-Length Genome Characterization of a Newly Identified HIV Type 1 Subtype F Variant Circulating in St. Petersburg, Russia //AIDS Res. and Hum. Retroviruses. – 2009. - V. 25. - P. 1187-1191.

143. Fideli U. S. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa / U. S. Fideli, S. A. Allen, R. Musonda et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – Jul. 2001. – Vol. 17(10). – P. 901-910
144. Flore S., Heard I., Thorne C. et al. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod*. 2008 Sep; 23(9): 2140-2144.
145. Frodsham LC., Smith JR., Gilling –Smith C. Assesment of welfare of the child in HIV positive couples. *Human Reproduction* 2004, 19: 2420-2423.
146. Gilling-Smith C. Fertility management of HIV discordant couples / C. Gilling-Smith // *Current Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 13. – P 307-313.
147. Gilling-Smith C., Emiliani S., Almeida P. et al. Laboratory safety during assisted reproduction in patients with blood-borne viruses. *Hum Reprod* 2005, Jun; 20 (6): 1433-1438.
148. Gisselquist D, Potteral JJ, Brody S. HIV transmission during paediatric health care in sub-Saharan Africa-risks and evidence// *S Afr Med J*. – 2004 Feb. – 94(2).- P. 109-116.
149. Gottlieb G. S. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression / G. S. Gottlieb, D. C. Nickle, M. A. Jensen et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 619-622.
150. Graham C. S. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / C. S. Graham, L. R. Baden, E. Yu, J. M. Mrus et al. // *Clin Infect Dis*. – 2001. – Vol. 33. – P. 562-569.
151. Gray R. H. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda / R. H. Gray, M. J. Wawer, B. Bookmeyer et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P 1149-1153

152. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV - 1 -infected adults and adolescents – January 29, 2008 // AIDSinfo. – <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>
153. Hannan N. Expression of chemokines and their receptors at the human internal-embryonic interface / N. Hannan, R. Jones, L. Salamonsen // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2004. – V. 16. – P. 78-83.
154. Heard I., Sitta R., Lert F. et al. Reproductive choice in men and women living with HIV: evidence from a large representative sample of outpatients attending Franech hospitals (ANRS-EN 12-VESPA Study). *AIDS* 2007, 21(suppl 1): 77-82.
155. HIV Medicine 2007. 15th Edition / C. Hoffman, J.K. Rockstroh, B. S. Kamps // *HIV Medecine.* – [url:www.hivmedicine.com](http://www.hivmedicine.com)
156. Hosseinipour M. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? / M. Hosseinipour, M. S. Cohen, P. L. Vernazza et al. // *Clin. Infect.Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P.1391-1395.
157. Jennifer H. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy / H. Jennifer et al. // *The J. of Infection diseases.* – 2007. – Vol. 196. – 1044-1052.
158. Kalichman S. C. HIV transmission risk behaviours among HIV positive persons in serodiscordant relationships / S. C. Kalichman, D. Rompa, W. Luke et al. // *International journal of STD and AIDS.* – 2002. – Vol. 13. – P. 677-682
159. Kalishman SC., DI Berto G., Eaton L. HIV viral load in blood plasma and semen: review and implication of empirical findings. *Sex Transmit Dis* 2008, 35: 55-60.
160. Karon, J. M. Fleming, P.L., Steketee, R. W., De Cock, K.M. HIV in United States at the turn on the century: an epidemic in transition. *Am. J. Public Health* 91: 7(2001), 1060-1068.

161. Kawamura T. The role of Langerhans cells in the sexual transmission of HIV / T. Kawamura, S. E. Kurtz, A. Blauvelt, S. Shimada // *Journal of Dermatological Science*. – Vol. 40, Is. 3. – P. 147-155.
162. Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitation, and implications for health and disease / P. Kidd // *Alternative Medicine Review*. – 2003. – Vol. 8(3). – 223-246.
163. Kjersti M. Immunology of normal pregnancy / M. Kjersti, R. Silver, J. Dalton // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2006. – № 11. – P. 279-295
164. Law M. G. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence / M. G. Law, G. Prestage, A. Grulich et al. // *AIDS*. – 2001. – Vol. 15. – P. 1287-1294
165. Lindegren, M.L., Byers, R., Bertolly, J. et al. Increasing numbers of adolescents living with perinatal HIV infection in the United States. In XIII International Conference on AIDS, Durban, South Africa (2000). [Abstract TuPeC3351].
166. Lockett S. F. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission / S. F. Lockett, S. R. Robertson, R. P. Brettle et al. // *J.Acq. Imm.Defic.Syindr*. – 2001. – Vol. 27. – P. 277-280
167. Lopez S., Coll O., Durban M. Mitochondrial DNA in oocytes of HIV-infected antiretroviral treated infertile women. *Antivir Ther* 2008, 13: 833-8.
168. Luo C. Strategies for prevention of Mother-to-child transmission of HIV // *Reproductive Health Matters*. -2000.-V. 8.-No 16.-P. 144-155.
169. Mackay C. CCL3L1 dose and HIV-1 susceptibility / C. Mackay // *Trends Mol. Med*. – 2005. – V. 11. – P. 203-206.

170. Mandelbort, L., Landreau-Mascaro, A., Recacewicz, C. et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *J. Am. Med. Assoc.* 285: 16 (2001), 2083-93.
171. Marks G., Crepaz N., Janssen R.S. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA // *AIDS.* - 2006.- V. 20.- P. 1447–1450.
172. Markus J. *Condoms and Sexually-Transmitted Infections* / J. Markus, Ph. D. Steiner, C. Willard // *N Engl J Med.* – 2006. – V.354, №25. – P. 2642-2643
173. Minkoff H. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy // *Obstet Gynecol.* - 2003. - V. 101. - P. 797-810.
174. Minkoff H. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression / H. Minkoff, R. Hershow, D. H. Watts et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189, № 2. — P. 552–559
175. Monga H. K. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection./ H. K. Monga, M. C. Rodriguez-Barradas, K. Breaux et al. // *Clin Infect Dis.* – 2001. – № 33. – 240-247.
176. Moore J. P. The CCR5 and CXCR4 coreceptors - central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection / J. P. Moore, P. W. Parren, D. R. Burton // *AIDS Research and Human Retroviruses.* – 2004. – Vol. 20 (1). – P. 111-126
177. Mulayim N. Chemokine receptor expression in human endometrium / N. Mulayim, S. Palter, U. Kayisli et al. // *Biol. Reprod.* – 2003. – V. 68. – P.1491 – 1495.
178. Nicopoullou JD., Almeida PA., Ramsay JW., Gilling-Smith C. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reproduction* 2004, 19: 2289-97.

179. O'Brien S. J. HLA and AIDS : a cautionary tale / S. J O'Brien, X. Gao, M. Corrington // Trends Mol. Med. – 2001. – V. 7. – 379-381.
180. Ohl J., Partisani M., Wittermer C. et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women with assisted reproduction. Human Reproduction 2005, 20:3136-3140.
181. Pena JE., Thornton MH., Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in HIV type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. Fertil Steril 2003; 80: 356-362.
182. Peters V., Liu K.L., Dominguez K. et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000 // Pediatrics. - 2003. - V.111. - P. 1186-1191.
183. Porco T. C. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy / T. C. Porco, J. N. Martin, K. A. Page-Shafer et al. // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 81-88.
184. Quinn T.C. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1./ T. C. Quinn, M. J. Wawer, N. Sewancambo et al. // The New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 342. – P. 921-929
185. Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. Reprod BioMed Online 2005; 10: 135-140.
186. Somlai A.M., Kelly J.A., Benotsch E., Gore-Felton C., Ostrovski D., McAuliffe T., Kozlov A.P. Characteristics and predictors of HIV risk behaviors among injection drug using men and women in St. Petersburg, Russia // AIDS Educ. Prev.- 2002.- V. 14.- P. 295–305.
187. Soriano V. // AIDS. – 2002. – Vol. 16-P. 813-828.

188. Tandler-Schneider A., Sonnenberg-Schwan U., Gingelmaier A. et al. Diagnostics and treatment of HIV-affected couples who wish to have children. *Eur J Med Res* 2008, 13, 12, 5546-551.
189. Thomas C. Viral Load, Circumcision, and Heterosexual Transmission / C. Thomas, M. D. Quinn // *New England Journal of Medicine*. – March 2000. – Vol. 34. – P. 921-929.
190. Thomas D. L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection / D. L. Thomas // *Hepatology*. – 2002. – № 36. – P. 201-209
191. Thomson MM., Vazquez de Parga E., Vinogradova A., et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former soviet union's countries derived from sequence analyses of preepidemically transmitted viruses // *AIDS Res Hum Retroviruses*. - 2007.- V. 23.-P. 1599-1604.
192. M. Thomson, A. Vinogradova, E. Delgado, A. Rakhmanova, et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in St Petersburg, Russia: Predominance of subtype A, Former Soviet Union variant, and identification of intrasubtype subclusters // *Acquir Immune Defic Syndr*. – 2009. – V. 51. – P. 332-338.
193. Tovanbatura S. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand / S. Tovanbatura, V. Robinson, J. Wongtrakul et al. // *J. Acquir Immune Defic. Syndr*. – 2002. – Vol. 29. – P. 275-283.
194. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2006. - Geneva. - 2007.
195. UNAIDS. Bringing HIV prevention to scale: an urgent global priority // *Report of the Global HIV Prevention Working Group*. - Geneva. - June 2007.
196. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. - Geneva. - 2005.
197. US Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1

transmission in the United States // Morbidity and Mortality Weekly Report. - 2003. - V. 47. - P. 1-30.

198. US Centers for Disease Control and Prevention. Rapid point-of-care testing for HIV-1 in labor and delivery: Chicago, 2002 // Morbidity and Mortality Weekly Report. - 2003. - V. 52. - P. 866-868.

199. US Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women // Morbidity and Mortality Weekly Report. - 2001. - V. 50. - P. 59-85.

200. Vazquez de Parga E. Analysis of drug resistance-associated mutations in treatment-naive individuals infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union / E. Vazquez de Parga, A. Rakhmanova, L. Perez-Alvarez et al. // Journal of medical virology. – 2005. – № 77. – P. 337 – 344.

201. Vernazza PL., Hollander L., Semprini AE., et al. HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? AIDS 2006, 20: 635-636.

202. Vernazza P., Brenner I., Graf I. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. Abstract MoPDC01, IAC 2007, Sydney.

203. Vernazza P., Hirschel B., Bernasconi E., Flepp M. HIV-infizierte. Menschen one andere STD sind under wirksamer antiretroviraler Therapie sexuel nicht infectios. Schweirzerische Arztezeitung 2008; 89:5, 165-169.

204. Vimercati A. Immunological markers in HIV-infected pregnant and non-pregnant women / A. Vimercati et al. // Europ. J.of Obstet. Gynec.and Reprod. Biology. – 2000. – V. 90, № 1. – 37-41

205. Walker, N., Schwartlander, B., Bryce, J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. Lancet 360 : 9329 (2002), 284-89.

206. Weigel M. M. Reproductive assistance to HIV-discordant couples - the German approach / M. M. Weigel, M. Gentili et al. // Eur. J. Med. Res. – 2001. – V. 6. – P.259-262
207. WHO/CDC PMTCT Generic Training Package // Participant Manual. Geneva: World Health Organization. - 2004. - P. 240.
208. World Bank. Responding to the HIV/AIDS crisis: Lessons from the global best practices// Proceedings of a seminar held by UNAIDS and the World Bank in Geneva 20-21 June 2004. Washington: The World Bank. - November 2005
209. Yeaman G. R. Chemokine receptor expression in the human ectocervix: implications for infection by the human immunodeficiency virus-type I / G. R. Yeaman, S. Asin, S. Weldon, et al. // Immunology. – Dec. 2004. – Vol. 113(4). – P.524-533