

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Э.Р. РАХМАНОВ¹, В.Н. ЦОЙ¹, С.К. ЁРОВА², Т.М. ШАРИФЗОДА²

¹ Кафедра инфекционных болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Городская клиническая инфекционная больница города Душанбе, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: оценить эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у пациентов в поздней стадии ВИЧ инфекции.

Материал и методы: была проведена оценка эффективности ВААРТ у 29 пациентов с поздно диагностированной ВИЧ инфекцией. Для подтверждения наличия ВИЧ инфекции использовались экспресс-тестирование и иммуноферментный анализ. Формулировка клинического диагноза основывалась на клинической классификации ВИЧ инфекции, утверждённой ВОЗ (2013 г.). Согласно национальному клиническому протоколу по лечению ВИЧ инфекции, утверждённому в Республике Таджикистан, после лечения оппортунистических инфекций всем больным была назначена специфическая терапия. Оценка эффективности терапии проводилась с учётом иммунологического и вирусологического критериев, по изменению уровня CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки до начала ВААРТ и через 6 месяцев после приёма препаратов.

Результаты: у всех обследуемых больных была диагностирована IV клиническая стадия ВИЧ инфекции. Показатель иммуносупрессии – уровень CD4 лимфоцитов – на момент начала ВААРТ у всех исследуемых составлял менее 50 клеток/мкл. 16 (55,2%) исследуемых получили схему ВААРТ, состоящую из тенофовира, эмтрицитабина, эфавиренца (Вирадей) в стандартных дозах, 13 (44,2%) больных получили абакавир, ламивудин и лопинавир/ритонавир либо атазанавир/ритонавир. В ходе исследования летальный исход в течение 1-3 месяцев приёма ВААРТ был зафиксирован у 11 (37,9%) исследуемых больных. Причинами фатального исхода явились туберкулёз лёгких, саркома Капоши, полиорганная недостаточность, менингоэнцефалит. У оставшихся в живых (n=18) пациентов по истечении 6 месяцев с момента начала терапии отмечалось увеличение уровня CD4 лимфоцитов в среднем на 129,4±5,2 клеток/мкл, из них только у 8 (27,6%) исследуемых был достигнут вирусологический эффект – уровень вирусной нагрузки составил менее 1000 копий/мл крови.

Заключение: терапия оказалась эффективной у 8 (27,6%) исследуемых пациентов. Смерть 11 (37,9%) больных была обусловлена поздней диагностикой ВИЧ инфекции, началом ВААРТ при глубокой иммуносупрессии и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы.

Ключевые слова: ВИЧ инфекция, иммуносупрессия, CD4 лимфоциты, поздняя диагностика ВИЧ, ВААРТ, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Рахманов ЭР, Цой ВН, Ёрова СК, Шарифзода ТМ. Эффективность антиретровирусной терапии пациентов в поздней стадии ВИЧ инфекции. *Вестник Авиценны*. 2019;21(2):232-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-232-237>.

EFFICACY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS IN THE LATE STAGE HIV INFECTION

E.R. RAKHMANOV¹, V.N. TSOY¹, S.K. YOROVA², T.M. SHARIFZODA²

¹ Department of Infectious Diseases, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² City Clinical Infectious Disease Hospital, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Assess the efficiency of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients in the late stage HIV infection.

Methods: The effectiveness of HAART in 29 patients with late diagnosed HIV infection was assessed. Rapid testing and immunoenzyme testing were used to confirm the presence of HIV infection. The formulation of the clinical diagnosis was based on the clinical classification of HIV infection approved by WHO (2013). According to the National Clinical Protocol for HIV Treatment, approved in the Republic of Tajikistan, after treatment of opportunistic infections, all patients were assigned specific therapy. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out taking into account immunological and virological criteria, on changes in the level of CD4 lymphocytes and viral load before the onset of HAART and after 6 months after taking the drugs.

Results: All patients were examined and diagnosed with the IV clinical stage of HIV infection. Immunosuppression rate – the level of CD4 lymphocytes – at the time of the onset of HAART in all the study was less than 50 cells/ μ l. 16 (55.2%) patients received a HAART scheme consisting of tenofovir, emtricitabine, efavirenz (Viraday) in standard doses, 13 (44.2%) patients received abacavir, lamivudine, and lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. During the study, 11 (37.9%) patients were fatal during 1-3 months of HAART. The causes of the fatal outcome were pulmonary tuberculosis, Kaposi sarcoma, multiple organ dysfunction syndrome, meningoencephalitis. In the surviving patients (n=18) after 6 months of the beginning of therapy, there was an increase in the level of CD4 lymphocytes on average by 129,4±5,2 cells/ μ l, of which only 8 (27.6%) patients had virological effect – the viral load level was less than 1000 copies/ml of blood.

Conclusions: Therapy was effective in 8 (27.6%) patients under investigation. The death of 37.9% patients is due to the late diagnosis of HIV infection, the onset of HAART with deep immunosuppression and the development of inflammatory immunity recovery syndrome.

Keywords: HIV infection, immunosuppression, CD4 lymphocytes, late diagnosis of HIV, HAART, viral load.

For citation: Rakhmanov ER, Tsoy VN, Yorova SK, Sharifzoda TM. Effektivnost' antiretrovirusnoy terapii patsientov v pozdney stadii VICH infektsii [Efficacy of antiretroviral therapy in patients in the late stage HIV infection]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(2):232-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-232-237>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, антиретровирусная терапия, направленная на лечение ВИЧ инфекции, прошла большой путь со времени появления в 1987 году первого препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – зидовудина – до начала применения трёхкомпонентной терапии [1, 2]. Результаты использования комбинаций ингибиторов обратной транскриптазы в начале 90-х годов изменили подходы к лечению ВИЧ инфекции. Однако только появление нового класса противовирусных средств – ингибиторов протеазы – позволило добиться существенного увеличения продолжительности жизни ВИЧ инфицированных больных. Разработка ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в 1996 году и использование схем высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привели к трансформации ВИЧ инфекции в хроническое заболевание, которое поддаётся лечению.

Показания к началу применения антиретровирусных препаратов со времени их появления изменились. Если ранее лечение было рекомендовано начинать на всё более поздней стадии болезни, то в настоящее время появились рекомендации назначать антиретровирусную терапию, как только диагностируют ВИЧ инфекцию, независимо от стадии болезни, уровня CD4 лимфоцитов в крови, по принципу «тестируй и лечи» [3]. По различным данным, более раннее начало ВААРТ позволяет улучшить результаты лечения ВИЧ инфицированных людей при сравнении с отсроченным началом лечения [4-6].

На данный момент в мире зарегистрировано более 25 препаратов для лечения ВИЧ инфекции. С момента появления трёхкомпонентной терапии, направленной на подавление репликации ВИЧ в организме человека, она доказала свою эффективность [7, 8]. Однако, по данным исследований [9, 10], с использованием ВААРТ возникли проблемы, связанные с появлением побочных эффектов и резистентности к некоторым антиретровирусным препаратам. Позднее начало лечения, низкий охват антиретровирусной терапией, большое количество поздно выявленных больных и развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета обуславливают ежегодное увеличение количества смертей ВИЧ инфицированных больных [11-14].

Проведённый анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ/СПИДу в нашей республике показал нарастание уровня кумулятивной поражённости населения ВИЧ инфекцией [15, 16]. Применение антиретровирусной терапии в Республике Таджикистан с 2006 года способствует значительному снижению числа летальных случаев от ВИЧ инфекции, но риск неблагоприятного исхода остаётся высоким у больных с ВИЧ инфекцией, диагностированной в терминальной стадии [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность ВААРТ у пациентов с поздно выявленной ВИЧ инфекцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 29 пациентов, обследованных по клиническим показаниям на ВИЧ инфекцию в Городской клинической инфекционной больницы (ГКИБ) г. Душанбе в 2017 году. Для дальнейшего обследования и лечения исследуемые больные были госпитализированы в специализированное отделение для ВИЧ инфицированных больных. Для верификации диагноза ВИЧ инфекции обследование пациентов проводи-

лось согласно Национальному руководству по диагностике ВИЧ инфекции в Республике Таджикистан, по которому ВИЧ положительным следует считать человека с тремя реактивными результатами тестирования подряд (экспресс-тестирование и 2 иммуноферментных анализа). Для постановки клинического диагноза применялась утверждённая в 2013 году ВОЗ клиническая классификация ВИЧ инфекции у взрослых и подростков. Методом проточной цитометрии определяли уровень CD4 лимфоцитов в крови больных. Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ подсчитывали полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Все пациенты также были обследованы на наличие вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (анти-HCV) методом иммуноферментного анализа. Иммуноферментный анализ, подтверждающий ВИЧ инфекцию, проточная цитометрия и ПЦР проводились в лаборатории Городского и Республиканского центров по профилактике и борьбе со СПИДом.

Из общего количества пациентов, участвовавших в исследовании, мужчин было 18 (62,1%), женщин – 11 (37,9%). Средний возраст пациентов составлял 40,1±1,3 лет. Городские жители составляли 17 (58,6%) человек, представителями села были 12 (41,4%). Половой путь заражения ВИЧ инфекцией установлен у 25 (86,2%) пациентов, парентеральный (при употреблении инъекционных наркотиков) – у 4 (13,8%). После подтверждения наличия ВИЧ инфекции и лечения оппортунистических заболеваний всем исследуемым была назначена ВААРТ, согласно Национальному руководству по назначению антиретровирусной терапии в Республике Таджикистан.

Статистические данные вычислялись в виде средних величин и ошибки средней ($M \pm m$), а качественные показатели – в виде долей (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов все исследуемые пациенты находились в IV клинической стадии ВИЧ инфекции. Нужно отметить, что у всех больных на момент госпитализации было диагностировано несколько оппортунистических инфекций. Из общего количества больных синдром ВИЧ кахексии был диагностирован у 21 (72,4%) больного, необъяснимая хроническая диарея длительностью более месяца – у 13 (44,8%), необъяснимая персистирующая лихорадка более месяца – у 7 (24,1%), менингоэнцефалит неясного генеза – у 7 (24,1%), кандидоз полости рта и глотки – у 14 (48,3%), саркома Капоши – у 2 (6,9%), пневмоцистная пневмония – у 1 (3,4%) больного, туберкулёз лёгких – у 2 (6,9%) пациентов. Из сопутствующих заболеваний хронический вирусный гепатит В диагностирован у 2 (6,9%) пациентов, хронический вирусный гепатит С – у 9 (31,0%), анемия смешанного генеза – у 7 (24,1%), хронический пиелонефрит в стадии обострения – у 24 (82,8%) исследуемых.

Оценку эффективности ВААРТ проводили по показателям иммунологического статуса и уровню подавления репликации ВИЧ (вирусологический критерий эффективности). Для оценки иммунологической эффективности ВААРТ необходим контроль за уровнем прироста количества CD4 лимфоцитов на фоне приёма терапии. По данным проточной цитометрии количество CD4 лимфоцитов в крови у всех пациентов на момент стационарного лечения (до начала приёма ВААРТ) составляло менее 50 клеток/мкл крови, в среднем 21,6±2,8, что свидетельствовало о глубокой иммуносупрессии. Повторное определение уровня CD4 лимфоцитов проводилось через 6 месяцев с момента начала ВААРТ.

Под вирусологической эффективностью ВААРТ понимается снижение вирусной нагрузки до уровня менее 1000 копий/

мл крови на фоне приёма антиретровирусных препаратов. Вирусную нагрузку РНК ВИЧ определяли также до начала ВААРТ и через 6 месяцев с момента начала приёма специфического лечения. До начала терапии уровень виремии у всех исследуемых нами пациентов в среднем составлял 308203 ± 26971 копий/мл крови (разброс от 150 тысяч до нескольких миллионов).

Все пациенты получали трёхкомпонентную антиретровирусную терапию. 16 (55,2%) больным была назначена схема ВААРТ, состоящая из 2 препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), таких как тенофовир (TDF) в дозе 300 мг, эмтрицитабин (FTC) в дозе 200 мг, и одного препарата из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – эфаверенц (EFV) в дозе 600 мг. Данная схема реализована в комбинированном препарате под названием Вирадей. 13 (44,8%) пациентов получали 2 препарата из группы НИОТ, такие как абакавир (ABC) в дозе 600 мг, ламивудин (ЗТС) в дозе 300 мг, и один препарат из группы ингибиторов протеазы (ИП) – лопинавир/ритонавир (LPV/r) в дозе 200/50 мг либо атазанавир/ритонавир (ATV/r) в дозе 300/100 мг.

На протяжении исследования 11 (37,9%) пациентам не было проведено повторное определение уровня СД4 лимфоцитов и вирусной нагрузки, так как они скончались в течение 1-3 месяцев с момента начала ВААРТ, что характерно для поздно диагностированных пациентов [18]. Причина смертельного исхода у данных больных была обусловлена исходно тяжёлым общим состоянием, глубокой иммуносупрессией [19] и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) на фоне приёма ВААРТ, когда у пациентов при быстром приросте количества СД4 лимфоцитов и снижении вирусной нагрузки происходит усугубление инфекционного или воспалительного процесса. Начало ВААРТ у пациентов с продвинутой стадией иммуносупрессии часто сопряжено с риском развития ВСВИС, что подтверждается данными ряда авторов [11, 20, 21].

У умерших были диагностированы следующие тяжёлые оппортунистические инфекции: Саркома Капоши (1), туберкулёз лёгких (2), полиорганная недостаточность (2), а 6 пациентов скончались от менингоэнцефалита с развитием отёка мозга. Указанные заболевания являются основными причинами летальных исходов у пациентов с поздно диагностированной ВИЧ инфекцией, что также было установлено при некоторых исследованиях [22, 23].

При оценке иммунологической эффективности ВААРТ при повторном определении уровня СД4 лимфоцитов через 6 месяцев отмечался прирост количества СД4 по сравнению с исходным и в среднем составлял $129,4 \pm 5,2$ клеток/мкл (рис. 1). У 11 (37,9%) пациентов, получавших Вирадей, уровень СД4 лимфоцитов до начала лечения составлял в среднем $21,8 \pm 2,9$, за 6 месяцев приёма ВААРТ число СД4 лимфоцитов увеличилось до $153,7 \pm 23,2$ клеток/мкл. У 7 (24,0%) больных, находившихся на схеме с ИП, количество СД4 лимфоцитов до лечения составляло $20,1 \pm 2,8$ клеток/мкл, за 6 месяцев приёма специфической терапии прирост СД4 лимфоцитов составил $126,4 \pm 18,1$ клеток/мкл.

Вирусологическая эффективность была достигнута у 8 (27,6%) исследуемых: у 4 больных, получавших НИОТ, и у 4 пациентов с первичной схемой, состоящей из ИП (рис. 2). Вирусологический ответ не отмечался у 10 (34,5%) пациентов, что могло быть связано с низкой приверженностью терапии [24, 25]. Данным больным было рекомендовано повторное определение вирусной нагрузки РНК ВИЧ через 3 месяца.

Для примера приведём клинический случай. Больная А., 1998 года рождения, наблюдалась в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИДом с января 2017 года, с момента выявления у неё ВИЧ инфекции.

При поступлении 16.01.2017 года в ГКБ г. Душанбе больная жаловалась на повышение температуры, кашель, появление багровых пятен на лице, конечностях и грудной клетке, слабость, жидкий стул до 4-5 раз в сутки без патологических примесей. Вес больной при поступлении составлял 42 кг. При объективном исследовании больная находилась в полном сознании, на вопросы отвечала адекватно. Менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы бледные, на коже лица, грудной клетки и конечностей отмечались полиморфные багровые высыпания различных размеров, выступавшие над поверхностью кожи, высыпания на ощупь плотноватые с наличием отёка. На ногтях нижних конечностей отмечались признаки грибкового поражения. Язык влажный, обложен белым налётом, на твёрдом нёбе были видны узелки пурпурного цвета. В лёгких выслушивались жёсткое дыхание и сухие хрипы. Тоны сердца были приглушены. Пульс – 89 ударов в мин, А/Д – 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края рёберной дуги на 2 см, плотноватой консистенции, безболезненная. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон. Диурез

Рис. 1 Динамика уровня СД4 лимфоцитов на фоне ВААРТ, (клеток/мкл)

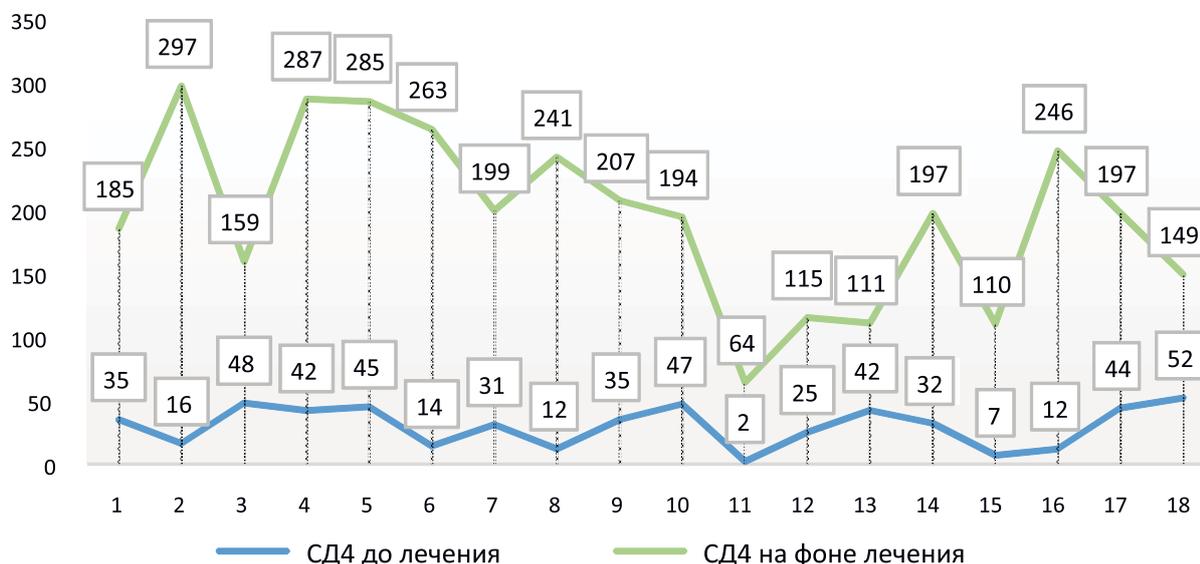
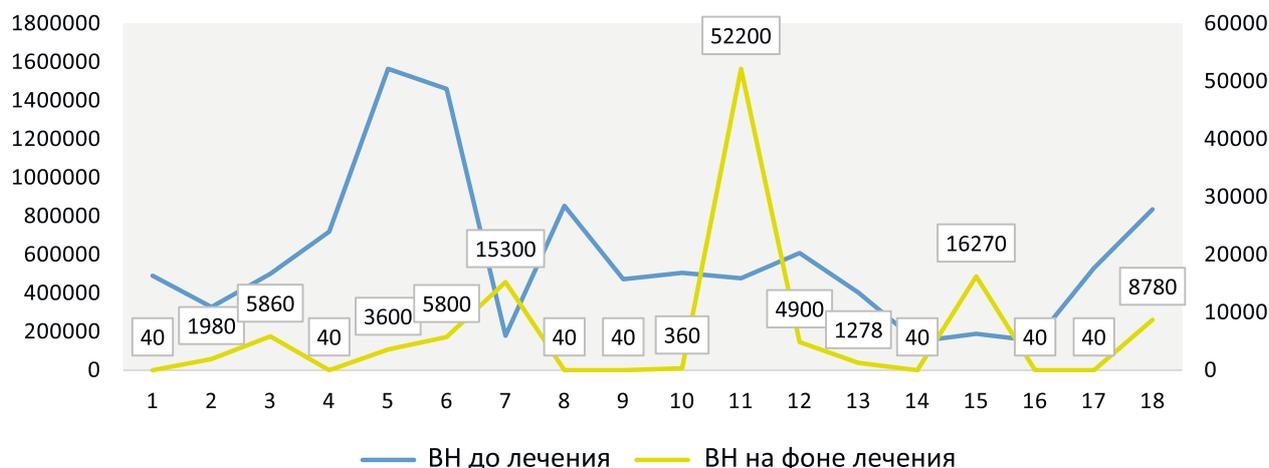


Рис. 2. Динамика вирусной нагрузки (ВН) РНК ВИЧ на фоне ВААРТ, (копий/мл крови)



свободный, безболезненный. Стул жидкий, без патологических примесей.

Данные обследования перед назначением противовирусной терапии в январе 2017 года: количество CD4 лимфоцитов крови – 48 клеток/мкл, ПЦР РНК ВИЧ количественный – 500865 копий/мл. Рентгенография лёгких от 17.01.2017 года: диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе распада. Результат анализа мокроты на МБТ GeneXpert был положительным. Результаты исследования крови на HCV и HBsAg отрицательные. Больная была обследована онкологами: гистологические исследования участков кожи с высыпаниями подтвердили диагноз саркомы Капоши. Остальные результаты обследования патологии не выявили.

На основании вышеизложенного был выставлен диагноз: ВИЧ инфекция. IV клиническая стадия. ВИЧ кахексия. Саркома Капоши. Снижение массы тела более 10%. Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе распада. Онихомикоз. Больной была назначена ВААРТ по схеме TDF+FNC+EFV (Вирадей). Для лечения туберкулёза лёгких больной была предписана комбинированная терапия по схеме ДОТС. Побочных эффектов от приёма химиопрепаратов у больной не отмечалось.

При повторном осмотре пациентки в августе 2017 года отмечалась положительная динамика на фоне проводимого лечения. Вес больной составлял 50 кг. На коже видны единичные элементы саркомы Капоши, слизистая оболочка полости рта чистая, без изменений. Контрольное обследование через 6 месяцев после назначения антиретровирусной терапии показало: количество CD4 лимфоцитов крови – 159 клеток/мкл, ПЦР РНК ВИЧ количественный – 5860 копий/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование подтвердило тот факт, что начало ВААРТ пациентами в последней стадии ВИЧ инфекции сопряжено с высоким риском развития неблагоприятного исхода заболевания. Позднее начало специфической терапии у пациентов с глубокой иммуносупрессией, развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета привело к летальному исходу у 37,9% пациентов. Вирусологический эффект от проводимой терапии был установлен у 27,6% больных, иммунологический – у 62,1% исследуемых пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков НА. *Вирус иммунодефицита человека – медицина*. Санкт-Петербург, РФ: Балтийский медицинский образовательный центр; 2011. 656 с.
2. Хоффманн К, Рокштро ЮК. (ред.) *ВИЧ 2014/2015*. Гамбург, Бонн, Германия: Medizin Fokus; 2014. 924 с.
3. *Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ инфекции. Второе издание*. ВОЗ: 2016. 429 с.
4. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1591-601.
5. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;74(1):44-51.
6. Lin KY, Cheng CY, Li CW, Yang CJ, Tsai MS, Liu CE, et al. Trends and outcomes of late initiation of combination antiretroviral therapy driven by late presentation among HIV-positive Taiwanese patients in the era of treatment scale-up. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179870.

REFERENCES

1. Belyakov NA. *Virus immunodeficiency virus – medicine* [Human Immunodeficiency Virus – Medicine]. Saint-Petersburg, RF: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr; 2011. 656 p.
2. Hoffmann K, Rokshtro YuK. (red.) *VICH 2014/2015* [HIV 2014/2015]. Hamburg, Bonn, Germany: Medizin Fokus; 2014. 924 p.
3. *Svodnoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu antiretrovirusnykh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICH-infektsii. Vtoroe izdanie* [Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2nd ed.]. WHO: 2016. 429 p.
4. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1591-601.
5. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The effect of same-day observed initiation of antiretroviral therapy on HIV viral load and treatment outcomes in a US public health setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;74(1):44-51.
6. Lin KY, Cheng CY, Li CW, Yang CJ, Tsai MS, Liu CE, et al. Trends and outcomes of late initiation of combination antiretroviral therapy driven by late presentation among HIV-positive Taiwanese patients in the era of treatment scale-up. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179870.

7. Nakagawa F, Lodwick R, Smith C, Costagliola D, van Sighem A, Ledergerber B, et al. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4 R cell count in antiretroviral-naive individuals. *AIDS*. 2014;28(9):1351-6.
8. Boyer S, March L, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Marino P, Aghokeng AF, et al. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(7):577-86.
9. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356
10. Азовцева ОВ, Трофимова ТС, Архипов ГС, Огурцова СВ, Пантелеев АМ, Беляков НА. Летальные исходы у больных с ВИЧ инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(3):90-101.
11. Беляков НА, Трофимова ТН, Боева ЕВ, Семёнова МД. Современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(2):14-27.
12. Zheng Z, Lin J, Lu Z, Su J, Li J, Tan G, et al. Mortality risk in the population of HIV positive individuals in Southern China: A cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0210856. Available from: <http://dx.doi.org/doi.org/10.1371/journal.pone.0210856>.
13. Cid-Silva P, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, Mena-De-Cea Á, Martín-Herranz I, et al. Late HIV diagnosis but earlier antiretroviral treatment initiation in Northwest Spain: Impact of current treatment guidelines. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2019;18:1-5. Available from: <http://dx.doi.org/doi.org/10.1177/2325958218821940>.
14. Ribeiro LCS, Giami A, Freitas MIF. Representations of people living with HIV: influences on the late diagnosis of infection. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2019;53:e03439. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018009703439>.
15. Турсунов РА. Этапы становления системы эпиднадзора за ВИЧ инфекцией в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2015;1:100-6.
16. Рафиев ХК, Нуров РМ, Рахманова АГ, Гончаров АЕ, Асланов БИ. Развитие эпидемического процесса ВИЧ инфекции в Республике Таджикистан. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2014;6(2):118-23.
17. Турсунов РА, Рафиев ХК, Нуров РМ, Рахманов ЭР, Шарипов ТМ. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных больных в Республике Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2012;3:123-6.
18. Яковлев АА, Мусатов ВБ, Савченко МА. Причины летальных исходов у ВИЧ инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2015;7(1):84-8.
19. Захарова НГ, Дворак СИ, Плавинский СЛ. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2015;7(3):48-54.
20. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866-77.
21. Матиевская НВ. Воспалительный синдром восстановления иммунитета у ВИЧ инфицированных пациентов: факторы риска, клинические проявления, исходы, профилактика. *Вестник Балтийского Федерального университета им. И. Канта. Серия: естественные и медицинские науки*. 2012;7:44-51.
22. Азовцева ОВ, Архипов ГС, Архипова ЕИ. Сравнительный анализ причин смертности ВИЧ инфицированных больных. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2015;7(4):86-91.
23. Леонова ОН, Степанова ЕВ, Беляков НА. Тяжёлые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ инфекцией. *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*.
7. Nakagawa F, Lodwick R, Smith C, Costagliola D, van Sighem A, Ledergerber B, et al. Factors associated with short-term changes in HIV viral load and CD4 R cell count in antiretroviral-naive individuals. *AIDS*. 2014;28(9):1351-6.
8. Boyer S, March L, Kouanfack C, Laborde-Balen G, Marino P, Aghokeng AF, et al. Monitoring of HIV viral load, CD4 cell count, and clinical assessment versus clinical monitoring alone for antiretroviral therapy in low-resource settings (Stratall ANRS 12110/ESTHER): a cost-effectiveness analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(7):577-86.
9. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356
10. Azovtseva OV, Trofimova TC, Arkhipov GS, Ogurtsova SV, Panteleev AM, Belyakov NA. Letal'nye iskhody u bol'nykh s VICH-infektsiyey, paralleli s adekvatnost'yu diagnostiki, dispanserizatsii i lecheniya [Lethal outcomes in patients with HIV infection, parallels with adequacy of diagnostics, dispenser and treatment]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2018;10(3):90-101.
11. Belyakov NA, Trofimova TN, Boeva EV, Semyonova MD. Sovremennoe zvuchanie problem sindroma vosstanovleniya immuniteta na fone ARVT [The present day perception of the problem of immune restoration of upon ART]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2018;10(2):14-27.
12. Zheng Z, Lin J, Lu Z, Su J, Li J, Tan G, et al. Mortality risk in the population of HIV positive individuals in Southern China: A cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0210856. Available from: <http://dx.doi.org/doi.org/10.1371/journal.pone.0210856>.
13. Cid-Silva P, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, Mena-De-Cea Á, Martín-Herranz I, et al. Late HIV diagnosis but earlier antiretroviral treatment initiation in Northwest Spain: Impact of current treatment guidelines. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2019;18:1-5. Available from: <http://dx.doi.org/doi.org/10.1177/2325958218821940>.
14. Ribeiro LCS, Giami A, Freitas MIF. Representations of people living with HIV: influences on the late diagnosis of infection. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2019;53:e03439. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018009703439>.
15. Tursunov RA. Etapy stanovleniya sistema epidnadzora za VICH-infektsiyey v Respublike Tadjhikistan [Stages of establishing a system of epidemiological surveillance of HIV infection in the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;1:100-6.
16. Rafiev KhK, Nurov RM, Rakhmanova AG, Goncharov AE, Aslanov BI. Razvitiye epidemicheskogo protsessava VICH-infektsii v Respublike Tadjhikistan [Development of HIV epidemic in Tajikistan]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2014;6(2):118-23.
17. Tursunov RA, Rafiev KhK, Nurov RM, Rakhmanov ER, Sharipov TM. Oppor-tunisticheskie infektsii u VICH-infitsirovannykh bol'nykh v Respublike Tadjhikistan [Opportunistic infections in HIV-infected patients in Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2012;3:123-6.
18. Yakovlev A, Musatov VB, Savchenko MA. Prichiny letal'nykh iskhodov u VICH-infitsirovannykh patsientov, poluchayushchikh antiretrovirusnuyu terapiyu [Causes of death among HIV infected patients receiving antiretroviral therapy]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2015;7(1):84-88.
19. Zakharova NG, Dvorak SI, Plavinski SL. Prichiny neblagopriyatnykh iskhodov u bol'nykh s VICH-infektsiyey, prinimavshikh VAART. Chast' 1 [The causes of unfavorable out-comes among patients taking HAART. Part 1]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2015;7(3):48-54.
20. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866-77.
21. Matievskaya NV. Vospalitel'nyy sindrom vosstanovleniya immuniteta u VICH-infitsirovannykh patsientov: faktory riska, klinicheskie proyavleniya, iskhody, profilaktika [Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients: risk factors, clinical features, outcomes, prevention]. *Vestnik Baltiyskogo Federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: estestvennye i meditsinskie nauki*. 2012;7:44-51.
22. Azovtseva OV, Arkhipov GS, Arkhipova EI. Sravnitel'nyy analiz prichin smertnosti VICH-infitsirovannykh bol'nykh [A comparative analysis of causes of death in HIV infected patients]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2015;7(4):86-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-4-86-91>.
23. Leonova ON, Stepanova YV, Belyakov NA. Tyazhyolye i komorbidnye sostoyaniya u bol'nykh s VICH-infektsiyey [Severe and comorbid conditions

2017;9(1):55-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-62>.

24. Олейник АФ, Фазылов ВХ, Бешимов АТ. Клинико-иммунологические и вирусологические показатели эффективности антиретровирусной терапии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017;1:59-65.
25. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(5):483-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180654836>.

in HIV patients: an analysis of adverse outcomes]. *VICH infektsiya i immunosupressii*. 2017;9(1):55-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-62>.

24. Oleynik AF, Fazylov VH, Beshimov AT. Kliniko-immunologicheskie i virusologicheskie pokazateli effektivnosti antiretrovirusnoy terapii [Clinical, immunological and virological indicators of antiretroviral therapy efficiency]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;1:59-65.
25. Jones LE, Perelson AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45(5):483-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3180654836>.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахманов Эркин Рахимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-0579-6223

Цой Викториа Николаевна, ассистент кафедры инфекционных болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0001-8416-1167

Ёрова Сайёра Курбоналиевна, заведующая отделением № 3, Городская клиническая инфекционная больница г. Душанбе
ORCID ID: 0000-0002-3280-6469

Шарифзода Турахон Махмуд, кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, Городская клиническая инфекционная больница г. Душанбе
ORCID ID: 0000-0002-7105-9267

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР ТГМУ им. Абуали ибни Сино (№ государственной регистрации 0110РК071). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Рахманов Эркин Рахимович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (937) 853535
E-mail: erkin_rahmonov@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: РЭР, ЦВН
Сбор материала: ЁСК
Статистическая обработка данных: ЦВН, ЁСК
Анализ полученных данных: РЭР, ЁСК, ШТМ
Подготовка текста: ЦВН
Редактирование: РЭР, ЦВН, ЁСК, ШТМ
Общая ответственность: РЭР

Поступила 28.03.2019
Принята в печать 26.06.2019

И AUTHOR INFORMATION

Rakhmanov Erkin Rakhimovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-0579-6223

Tsoy Victoria Nikolaevna, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-8416-1167

Yorova Sayora Kurbonaliyeva, Head of Division № 3, City Clinical Infectious Disease Hospital, Dushanbe
ORCID ID: 0000-0002-3280-6469

Sharifzoda Turakhon Makhmud, Candidate of Medical Sciences, Infectious Disease Doctor, City Clinical Infectious Disease Hospital, Dushanbe
ORCID ID: 0000-0002-7105-9267

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of Avicenna Tajik State Medical University (state registration number – 0110РК071). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Rakhmanov Erkin Rakhimovich
Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (937) 853535
E-mail: erkin_rahmonov@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: RER, TsVN
Data collection: YoSK
Statistical analysis: TsVN, YoSK
Analysis and interpretation: RER, YoSK, ShTM
Writing the article: TsVN
Critical revision of the article: RER, TsVN, YoSK, ShTM
Overall responsibility: RER

Submitted 28.03.2019
Accepted 26.06.2019