

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ

Диссертационный совет Д 14.23.684

На правах рукописи

УДК 616-036.22:616.9:616-022.14

САТТАРОВА ГУЛСУНАЙ ЖУМАБАЕВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.02.02 – эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Нурматов Зуридин Шарипович

доктор медицинских наук, профессор

Усманов Рафик Каримович

Бишкек – 2024

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4-
ВВЕДЕНИЕ	6-12
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КО- ИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	13-39
1.1. Этиология и эпидемиология ВИЧ-инфекции в мире и в Кыргызстане	13
1.2. Этиология и эпидемиология вирусных гепатитов В и С	23
1.3. Эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40-48
2.1. Материалы и объекты исследования	40
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Эпидемиологические методы	41
2.2.2. Серологические методы	44
2.2.3. Молекулярно-генетический метод исследования	45
2.2.4. Статистические методы	46
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-	
ГЛАВА 3. ИНФЕКЦИИ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТАМ В И С В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	49-65
3.1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции	49
3.2. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В	53
3.3. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту С	60
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ГЛАВА 4. КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВГВ/ВГС	69-83
4.1. Распространенность вирусных гепатитов В и С у ВИЧ- инфицированных	70

4.2.	Сравнительная оценка распространенности вирусных гепатитов В и С среди ВИЧ-инфицированных и условно здорового населения	73
4.3.	Молекулярная эпидемиология коинфекции ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС	75
ГЛАВА 5.	СОЦИАЛЬНЫЙ УЩЕРБ ОТ КОИНФЕКЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ	84-94
5.1.	Смертность лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией в Кыргызской Республике	84
5.2.	Смертность коинфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами В и С	88
5.3.	Годы потенциально потерянной жизни от коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С	92
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95-96
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	98-113

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	- антиретровирусная терапия
ВБИ	- внутрибольничная инфекция
ВГ	- вирусный гепатит
ВГВ	- вирус гепатита В
ВГС	- вирус гепатита С
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВЕ и ЦА	- Восточная Европа и Центральная Азия
ГВ	- гепатит В
ГС	- гепатит С
ГППЖ	- годы потенциально потерянной жизни
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ДЭН	- дозорный эпидемиологический надзор
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПЗиГСЭН	- Департамент профилактики заболеваний и Государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ИППП	- Инфекции передающиеся половым путем
ИФА	- иммуноферментный анализ
КР	- Кыргызская Республика
МЗ КР	- Министерство Здравоохранения Кыргызской Республики
МСМ	- мужчины, практикующие секс с мужчинами
НПО	- неправительственная организация
НИОЗ	- Национальный институт общественного здоровья
ЛЖВ	- люди, живущие с ВИЧ
ЛУИН	- лица, употребляющие инъекционный наркотик

ПОШ	- пункт обмена шприцев
ППМР	- профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку
ПИН	- потребители инъекционных наркотиков
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНПЦКВИ	- Республиканский научно-практический центр по контролю вирусных инфекций
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РС	- работница секс-бизнеса
РФ	- Российская Федерация
РЦ «СПИД»	- Республиканский центр "СПИД"
РЦКГВГиВИЧ	- Республиканский центр по контролю гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ
СНГ	- Содружество Независимых Государств
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
ЦПЗиГСЭН	- Центр профилактики заболеваний и госсанэпиднадзор
ЦСМ	- Центр семейной медицины
ЦЭЗ	- Центр электронного здравоохранения
ЮНЭЙДС	- Объединенная программа ООН по СПИДу
ФОМС	- Фонд обязательного медицинского страхования
ХГВ	- хронический гепатит В
ХГС	- хронический гепатит С
ХГD	- хронический гепатит D
ЮСАИД	- Агентство США по международному развитию
anti-HBcor	- антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В
anti-HCV	- антитела к вирусу гепатита С
HBV	- вирус гепатита В
HCV	- вирус гепатита С
HBsAg	- s-антиген вируса гепатита В
IgG, IgM	- иммуноглобулины G и M

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит представляют собой серьёзную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире, обусловленную широким распространением и высокой смертностью [1].

По данным ВОЗ в конце 2020 г. в мире зарегистрировано около 37,7 млн. ВИЧ-инфицированных. С начала эпидемии 36,3 миллиона [27,2–47,8] человек умерло от оппортунистических болезней. В 2020 г. выявлено 1,5 млн. новых случаев ВИЧ-инфекции, умерло 690 тыс. человек. Во всем мире хроническим гепатитом В страдают 296 миллионов человек, гепатитом С - 58 млн. В 2019 г. число первично инфицированных гепатитом В и С составило около 3 миллионов человек и соответственно умерло приблизительно 820 000 и 290 000 человек, главным образом, в результате вызванных гепатитом цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени) [2].

ВИЧ-инфекция и парентеральные вирусные гепатиты, наряду с социально значимым характером заболевания, связывают также общность путей передачи и факторов заражения вирусами [3,4]. Из-за общих путей передачи и факторов заражения часто встречается коинфекция вируса иммунодефицита человека и парентеральных вирусных гепатитов. По данным ВОЗ примерно 5-10 % ВИЧ-инфицированных имеют хроническую коинфекцию с вирусом гепатита В (ВГВ) и 10-12,5 % - с вирусом гепатита С (ВГС). ВИЧ, ВГВ и ВГС имеют общие пути передачи, но они различаются по распространенности в зависимости от географического региона и преобладающему способу передачи инфекции. Среди ВИЧ-позитивных лиц хроническая ВГВ-инфекция выявляется от 5 % в западных странах до 20 % в некоторых эндемичных по ГВ регионах Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии. [5]. ВГС-инфекция обнаружена у 25-33 % ВИЧ-инфициро-

ванных, из них - у 72-95 % потребителей инъекционных наркотиков, у 1-12 % MSM и у 9-27 % гетеросексуалов [6,7].

Взаимное усугубление течения вирусных инфекций при коинфицировании ВИЧ-положительных пациентов возбудителями парентеральных вирусных гепатитов является важной проблемой здравоохранения. При этом переход заболевания из острой в хроническую стадию ускоряется, а тяжесть поражения печени, интенсивность фиброза, вероятность возникновения цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастают в 3–5 раз [8,9,10]. Также наблюдается повышение интенсивности размножения вируса гепатита В и вируса гепатита С. Вирусные гепатиты все чаще становятся причиной смерти ВИЧ-инфицированных. Борьба с вирусными гепатитами позволит улучшить здоровье и благополучие людей, живущих с ВИЧ, и сократить смертность [11,12].

Среди актуальных проблем здравоохранения Кыргызской Республики (КР) ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты занимают особое место. По данным Республиканского центра по контролю гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ (РЦКГВГиВИЧ) на 01.01.2023 г. в республике всего зарегистрировано 11527 ВИЧ-инфицированных, а умерло 3089 лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). В 2022 году зарегистрировано 1007 новых случаев ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости составил 14,3 на 100 тыс. населения [13].

Территория КР является гиперэндемичным по вирусным гепатитам, по оценкам ВОЗ в республике около 500 000 жителей страдают от хронического гепатита В и 100 000 – от хронического гепатита С [14]. В стране ранее были проведены научные исследования по изучению эпидемиологических, клинических особенностей вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, но нет научных данных об эпидемиологических особенностях коинфекции ВИЧ и ВГВ и ВГС. Таким образом, в связи с продолжающимся ростом распространённости ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов особую

актуальность приобретают изучение и оценка эпидемиологической ситуации коинфекций ВИЧ и вирусами гепатитов В и/или С.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами.

Данная работа выполнена в рамках Целевой программы «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017-2022 гг.», утвержденной приказом Министерства здравоохранения КР № 431 от 22.05.2017 г. и Научно исследовательской работы «Гепатит С: изучение эпидемиологических и клинических особенностей, усовершенствование лабораторной диагностики и профилактики», выполненной на базе Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» 2013-2015 гг.

Цель исследования: Оценка эпидемиологических особенностей коинфекции ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В, С и разработка рекомендаций по усовершенствованию эпидемиологического надзора за ними.

Задачи исследования:

1. Проанализировать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ/СПИД, вирусным гепатитам В и С в динамике в Кыргызской Республике.
2. Определить частоту распространения вирусных гепатитов В и С среди ВИЧ-инфицированных и условно здорового населения.
3. Исследовать молекулярно-генетические особенности ВГВ, ВГС и ВИЧ при коинфицировании.
4. Оценить социальный ущерб от коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В, С вследствие преждевременной смерти.

Научная новизна работы.

1. В Кыргызской Республике впервые определена распространенность вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных; преобладает гепатит С (52,9 %), распространенность которого среди потребителей инъекционных наркотиков достигает 98,6 %; распространенность гепатита В составляет 17,2 %, в том числе у 10,9 % встречается коинфекция с гепатитами В и С.

2. Впервые установлено, что на территории республики превалирует циркуляция генотипа CRF_AG (60 %) ВИЧ-1, среди коинфицированных ВИЧ/ВГС чаще встречаются генотип 1b (41,5 %) и генотип 3a (26,8 %) ВГС, среди коинфицированных ВИЧ/ВГВ доминирует генотип D (70 %) ВГВ.

3. Впервые проведено поперечное (кросс-секционное) исследование по изучению распространенности вирусных гепатитов среди населения с проведением сравнительного анализа распространенности вирусных гепатитов среди ВИЧ-инфицированных, показавшее преобладание распространения ГВ и ГС среди ВИЧ-инфицированных в 5 и 9 раз больше соответственно.

4. Впервые установлена продолжительность жизни ЛЖВ после подтверждения ВИЧ-инфекции. В период проведения исследований с 2001 по 2021 гг. в среднем она составила 3,1 года, при этом в динамике отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни (соответственно с 0,4 до 4,3 лет), связанная с улучшением охвата ВИЧ-инфицированных антиретровирусной терапией (АРТ), установлена прямая сильная ($r=0.9$) корреляционная связь.

5. Впервые установлен высокий социальный ущерб от коинфекции вследствие преждевременной смертности, за период 2006-2021 гг. годы потенциально потерянной жизни (ГППЖ) от коинфекции ВИЧ+ВГ в 1,2 раза больше по сравнению с ГППЖ от моноинфекции ВИЧ без вирусных гепатитов. Среди умерших коинфицированных около 85 % составили коинфицированные ВГС+ВИЧ (541/649), что составило 82,3 % от общих потерянных лет (13808,6/16776).

Практическая значимость полученных результатов. Полученные результаты использованы при разработке методических рекомендаций «Экономический анализ инфекционной заболеваемости» и «Организация тестирования на гепатиты В и С в Кыргызской Республике, лечение хронического гепатита С», которые используются в учебном процессе медицинских учебных заведений и в практическом здравоохранении.

Полученные данные также были использованы в Целевой программе «Стратегия борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызской Республике на 2017-2022 гг.» и используются в разработке «Программы Кабинета Министров Кыргызской Республики по преодолению эпидемии ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов на 2024-2028 гг.».

Экономическая значимость полученных результатов. Установлено, что ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты В и С приносят прямой экономический и социальный ущерб. Реализация комплекса профилактических программ позволит снизить темп распространения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, что будет способствовать экономии средств, необходимых для диспансеризации и лечения больных, выплаты социальных пособий по болезни и инвалидности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в КР отражает тенденцию роста, продолжавшегося до 2009 года, и затем последующие годы стабилизацию заболеваемости (12,5/100 тыс. населения в 2009 г., 12,1/100 тыс. населения в 2021 г.). За наблюдаемый период показатели заболеваемости ВГВ снижены в 11,6 раза (2000г.-26,6 и 2023 г. 2,3), ВГС на 29,4 % (2000г. -1,7 и 2023г.- 1,2). Основным фактором снижения заболеваемости ГВ, особенно среди детей был вакцинация новорожденных который внедрен в 2001 году. Распространенность ГС (anti-HCV) в целом составил 4,8 % (95% ДИ: 3,5 – 6,1), ГВ (HBsAg) - 3,1 (95% ДИ: 2,1 – 4,1) среди общего населения. По сравнению с до прививочного периода, распространенность HBsAg снижена на 45,6 % (с 5,7 в 1999 г. - до 3,1 в 2018 г.).

2. Среди обследованных ВИЧ-инфицированных широко распространена коинфекция с ГВ (17,2 %) и ГС (52,9 %), что статистически достоверно отличается от показателя распространенности среди условно здорового населения. Высокие доли инфицированности ВГВ и ВГС среди ВИЧ-инфицированных обусловлены высокими рискованными

поведенческими факторами, а также сниженными иммунными состояниями. Наиболее высокое распространение коинфекции отмечается среди ЛУИН, ВИЧ/ВГС – 98,6 %, в том числе 23,9 % были инфицированы ВИЧ/ВГС/ВГВ. Имеется случаи выявления ДНК вируса ГВ у 5,4 % HbSAg отрицательных и у 18,8 % обнаружен РНК вируса ГС среди anti-HCV отрицательных. При этом у большинства (84,2 %) были низкая концентрация вирусной ДНК и РНК.

3. Среди ВИЧ-инфицированных в КР превалирует генотип рекомбинантной формы CRF_AG (56,1 %) ВИЧ-1, который также часто встречается в соседних странах: Узбекистане и Китае. Среди коинфицированных ВИЧ/ВГС чаще встречаются генотипы 1b (41,5 %) и 3a (26,8 %) вируса гепатита С, которые являются наиболее распространенными генотипами среди общего населения. Среди коинфицированных ВИЧ/ВГВ превалирует генотип D (70 %) вируса гепатита В.

4. С применением и улучшением охвата АРТ отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) после установления диагноза с 0,4 лет в 2001г. до 4,3 лет в 2021г. и имеет место прямая сильная ($r=0.9$) корреляционная связь. За наблюдаемый период (2001-2022 гг.) средний возраст наступления смерти от ВИЧ-инфекции составил 39,9 лет, у мужчин – 40,5 лет, у женщин – 38 лет. В структуре причин смерти ВИЧ-инфицированных цирроз печени и ХВГ занимает третье место (13,7 %) после туберкулеза (32,8 %) и других оппортунистических заболеваний (19,9 %). В период с 2006 по 2021 гг. ГППЖ от коинфекции ВИЧ с вирусными гепатитами В и С (16776 лет) превышает на 19,4 % ГППЖ от моноинфекции ВИЧ (13522 лет).

Личный вклад автора. Автором лично проведены все этапы диссертационного исследования: планирование, обзор литературы, сбор статистических, эпидемиологических и лабораторных данных, эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, ГВ и ГС, публикация результатов. Автор участвовал в серологических исследованиях на маркеры вирусных гепатитов, которые

проводились на базе лаборатории Республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций при Национальном институте общественного здоровья. Самостоятельно проведена статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Апробации результатов исследований. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: международный симпозиум «Микроорганизмы и биосфера» (Бишкек, 2013), международная научная конференция «Диагностика, лечение и профилактика социально значимых инфекционных заболеваний» (Бишкек, 2014), научно-практическая конференция «28 июля – Всемирный день борьбы с вирусными гепатитами» (Бишкек 2019), научно-практическая конференция молодых ученых «Горы и общественное здоровье – инновационные идеи» (Бишкек 2022) и международный симпозиум «Организация комплекс мероприятия по элиминации вирусных гепатитов в Кыргызской Республике» (Иссык-Куль 2023).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 11 научных статей и 2 методические рекомендации.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела «материалы и методы исследования», трех глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованных литератур.

Список использованной литературы включает в себя 154 наименования, из них 106 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 26 рисунками.

ГЛАВА 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Этиология и эпидемиология ВИЧ-инфекции в мире и в Кыргызстане.

Этиология ВИЧ. Вирионы ВИЧ представляют собой сферические частицы размером 100-120 нм в диаметре, состоящие из сердцевинки и оболочки. ВИЧ имеет более сложное строение. По своему строению в системе и биологическим свойствам универсальной классификации вирусов отнесен к роду *Lentivirus*, семейства *Retroviridae*. Такое название происходит от латинского слова *lente* – медленный, и отражает характерную особенность вирусов этого рода – вызывать медленную персистирующую инфекцию с длительным инкубационным периодом. ВИЧ не стоек во внешней среде (инактивируется при температуре 56°C за 30 минут, при кипячении погибает через 1 минуту, погибает под воздействием дезинфектантов в обычных концентрациях, используемых в лечебных учреждениях). Одна из главных особенностей вируса – его высокая изменчивость [15].

Молекулярная эпидемиология. ВИЧ генетически и антигенно неоднороден – описаны ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Преобладающее большинство всех случаев в мире (95%) связано с ВИЧ-1. ВИЧ-2 (5%) встречается преимущественно в Западной Африке. ВИЧ-1 обладает высокой степенью генетического разнообразия, различают генетические варианты М, N и О. ВИЧ-1 группы М ответственен за 90% уже имеющихся и новых случаев ВИЧ-инфекции, внутри группы М подразделяют на генотипы от А до К [16,17]. Согласно исследованиям, в глобальном масштабе наиболее распространенными генетическими формами ВИЧ-1 являются подтипы А, В и С, при этом на генотип С приходится почти 50% всех случаев заражения ВИЧ-1 в мире, представленный преимущественно в Восточной и Южной Африке, а также в Индии, далее следуют генотипы А (12%) и В (10%) [18].

Изучение полной последовательности генома штаммов ВИЧ-1 позволило идентифицировать циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URF) вируса. В связи с пандемическим характером ВИЧ-инфекции число новых обнаруживаемых CRF неуклонно растет, и на сегодняшний день охарактеризовано 100 CRF. Актуальность CRF в глобальной пандемии ВИЧ-1 становится все более очевидной, на ее долю приходится 20 % инфекций [19] и она представляет собой преобладающую локальную форму в Юго-Восточной Азии (CRF01-AE) и в Западной и Западно-Центральной Африке (CRF02-AG) (рисунок 1.1.1).

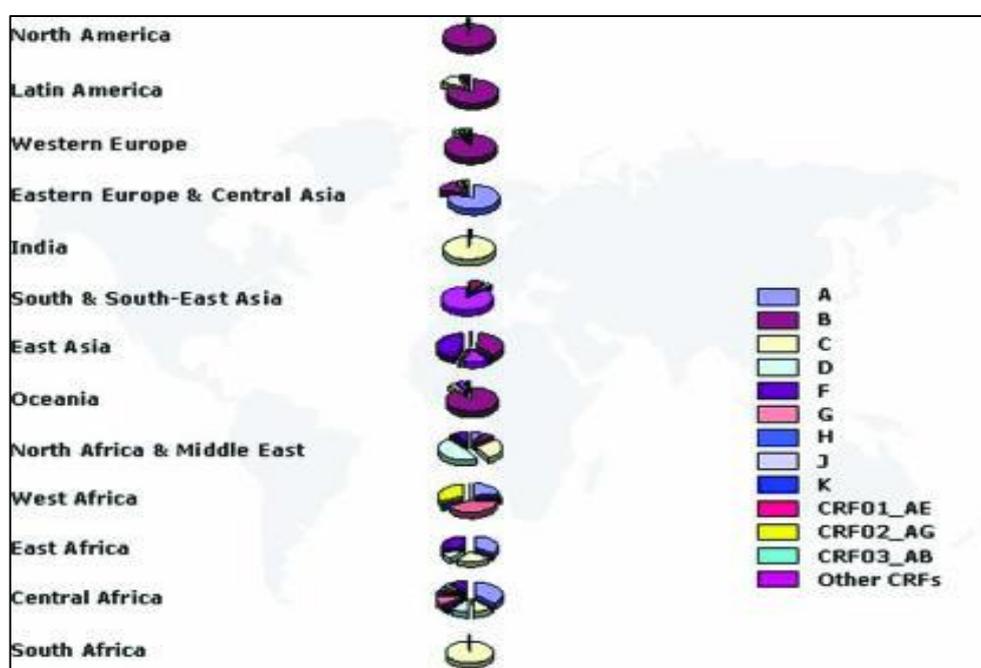


Рисунок 1.1.1 - Глобальное географическое распространение генетических форм ВИЧ-1. (L Buonaguro 1, M L Tornesello, F M Buonaguro; 2007)

Распределение генотипов/субгенотипов ВИЧ в мире неоднородно и варьирует в зависимости от географического региона [16]. Максимальное разнообразие геновариантов ВИЧ-1 представлено в странах Западной и Центральной Африки с преобладанием CRF02_AG, генотипов A, C и D в Восточной Африке и наиболее распространенный генотип C ВИЧ-1 преимущественно в Восточной и Южной Африке, а также в Индии. Генотип B является основным в Западной и Центральной Европе, Северной Америке (включая США, Канаду, Мексику), в некоторых странах Центральной и

Южной Америки, Карибского бассейна, Австралии, Северной Африки и Средней Азии. Вирусы генотипа А преобладают в странах Центральной и Восточной Африки, а также в странах Восточной Европы, ранее входивших в состав СССР. В Южной и Юго-Восточной Азии преобладает CRF01_AE (рисунок 1.1.1). Эпидемия ВИЧ-1 в этих регионах поддерживается различными подтипами, и в каждом регионе отличается циркуляция подтипов в разные группы риска. Например, подтип В часто встречается среди ПИН и CRF01_AE (первоначально определяемого как подтип Е) среди гетеросексуалов был первоначально описан в Таиланде; подтип В среди гомосексуалистов и подтип С среди гетеросексуалов были описаны в Южной Африке; сообщалось о двух одновременных эпидемиях в Аргентине: одна среди МСМ, вызванная субтипом В, а другая среди гетеросексуалов и ПИН, вызванная рекомбинантным ВФ. В Европе, где подтип В поддерживает эпидемию ВИЧ-1 среди ПИН и гомосексуальных групп риска, не-В подтипы и CRF постепенно внедряются в связи с усилением гетеросексуальной передачи ВИЧ-1 между мигрантами и/или иммигрантами из регионов, эндемичных по ВИЧ-1, и их европейских партнеров. Все эти особенности могут свидетельствовать о различных биологических свойствах подтипов, что приводит к их циркуляции среди лиц с разным поведением, связанным с риском инфицирования ВИЧ-1 [19].

Разнообразие ВИЧ влияет на диагностику ВИЧ и измерения вирусной нагрузки [20] и может повлиять на ответ на антиретровирусное лечение и появление лекарственной устойчивости [21]. Подтипы могут различаться по скорости прогрессирования заболевания и некоторые данные свидетельствуют о том, что подтипы передаются с разной скоростью [22-26].

Эпидемиология ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция представляет собой инфекционное заболевание антропонозного характера с трудно контролируемым социально-биологическим механизмом заражения. Источником инфекции является ВИЧ-инфицированный человек, находящийся на любой стадии заболевания, независимо от клинических признаков [15].

Впервые больные ВИЧ-инфекцией были зарегистрированы в 1981 г. американским Центром по контролю за болезнями (США, Атланта) среди 5 мужчин – гомосексуалистов в возрасте 29-36 лет, которые проходили лечение в трех больницах г. Лос-Анджелеса. У всех больных была диагностирована пневмоцистная пневмония, наблюдалось развитие Саркомы Капоши и состояние иммунодефицита [27,28]. Вторая публикация о больных с синдромом приобретенного иммунодефицита появилась в США в 1982 г., где уже описывалось учащение числа случаев «постоянно генерализованной лимфаденопатии» среди мужчин – гомосексуалистов [29]. Однако описание случаев заболевания среди больных гемофилией дало основание предположить, что новый инфекционный агент, передается как через гетеросексуальные половые сношения, так и через переливание крови вместе с препаратами факторов свертывания крови [30].

Новый вид инфекционной патологии обращал внимание своей необычностью: 99% больных были мужчинами 25-49 лет, причем 94% из них оказались гомо - и бисексуалами. Исследователей поражало то, что 40% из заболевших после госпитализации дали летальный исход. Заболевание к 1982 г., по предложению А. Gottlieb, получило название «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД). В литературе в ряде случаев используется термин: ВИЧ/СПИД.

Высокий процент умерших больных показывал все возрастающее социально-экономическое значение заболевания. В 1981 году за первое полугодие в США уже было зарегистрировано 7 случаев заболеваний, а в последующие полгода – 166, в 1982-1983 гг. каждые полгода число заболеваний удваивалось [31]. К началу 1986 года СПИД был уже в 72 странах, а число заболевших достигло 20 тысяч [32].

К концу 1983 года был установлен, выделен и описан – вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ-1). Первооткрывателями вируса ВИЧ считаются американский ученый Роберт Галло из Национального института

здоровья США и французский исследователь Люк Монтенье из Института Пастера в Париже [33,34].

В 1986 г. по рекомендации Международной комиссии при Международном комитете по таксономии вирусов (ICTV-International Committee Taxonomy of Virus) было предложено называть новый вирус единым термином HIV (Human Immunodeficiency Virus), в русской транскрипции ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). Вирус содержится в крови, спинномозговой жидкости, слюне, слезной жидкости, грудном молоке, сперме и выделениях женских половых органов [35,36].

Открытие вируса, вызывающего СПИД, а затем разработка серологических методов диагностики, позволяющих выявить инфицированность этим вирусом (1984), дали возможность приступить к широкому изучению эпидемиологии заболевания, его распространенности и клинических проявлений, далее пути профилактики.

В 90-ые годы прошлого столетия ВИЧ-инфекция приняла масштабы пандемии и распространялся во многих частях мира гораздо быстрее, чем прогнозировалось [37-39].

В последующие годы эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции ухудшается практически во всех государствах мира. В связи с этим, Генеральный Секретарь ООН на специальной Генеральной Ассамблее по проблеме ВИЧ/СПИД в Нью-Йорке (2001) объявил ВИЧ-инфекцию «глобальной угрозой для человечества» и призвал все правительства адекватно ответить на вызов, брошенный эпидемии ВИЧ/СПИД [40].

ВИЧ-инфекция чрезвычайно быстро распространяется, особенно в развивающихся странах мира, и является главной причиной смерти среди взрослого населения в возрасте от 15 до 49 лет. Каждый день примерно 8-16 тысяч человек вновь инфицируются и 10 000 умирают. Один из каждой сотни человек на планете инфицирован, но предполагается, что только порядка 10% зараженным поставлен диагноз [41,42].

ВИЧ-инфекция затронула все регионы мира. Однако, самый сильный удар инфекция нанесла по странам Африки, расположенным к югу от Сахары. В Африке уже проживает 65% взрослых и 85,7% детей, инфицированных ВИЧ; кроме того, на данный регион приходится 3/4 (75%) всех случаев смерти от СПИДа в мире, зарегистрированных с начала эпидемии [43].

Эпидемиологическое наблюдение за ВИЧ-инфекцией в глобальном масштабе осуществляется в настоящее время ВОЗ и ЮНЭЙДС, которые публикуют каждые два года доклады о глобальной эпидемии СПИДа.

В докладе ООН (2014) отмечается, что, несмотря на трагичность эпидемиологической ситуации в мире, за последние годы все-таки удалось замедлить темпы распространения ВИЧ-инфекции почти на 20%. При этом, как минимум в 56 странах, удалось стабилизировать либо существенно снизить уровень заболеваемости [44-46]. В то же время во многих частях мира по-прежнему эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает расширяться [47]. В Восточной Европе и Центральной Азии отмечаются самые быстрые темпы роста заболеваемости ВИЧ в мире, при этом за последнее время выявляют экспоненциальный характер роста [48-52]. Число людей с ВИЧ в этом регионе резко возросло в 3,4 раза (с 410 000 человек в 2001 году до 1,4 миллиона – в 2019 году) [53].

В 2016 году на Генеральной Ассамблее ООН по вопросам искоренения СПИДа была принята политическая декларация, которая устанавливала для стран-участниц цели 90–90–90: обеспечить услугами тестирования и лечения подавляющее большинство людей, живущих с ВИЧ, к 2020 году и снизить вирусную нагрузку в их организме до неопределяемого уровня, с тем чтобы такие люди могли вести здоровую жизнь и не инфицировать других [54].

На глобальном уровне достигнуты успехи в каскаде тестирования на ВИЧ и лечения ВИЧ. К концу 2019 года 81 % людей, живущих с ВИЧ, знали о своем статусе и более двух третей из них (67 %) находились на лечении антиретровирусными препаратами. Это, порядка 25,4 млн из 38,0 млн людей,

живущих с ВИЧ, и в три раза больше, чем в 2010 году. В 2019 году почти у 59 % людей, живущих с ВИЧ, во всем мире наблюдалась сниженная вирусная нагрузка и в период с 2015 по 2019 гг. повысилась на 44 % [55].

В конце 2019 года 13 стран в трех регионах достигли всех трех показателей 90-90-90 на национальном уровне, в результате чего не менее чем у 73 % людей, живущих с ВИЧ, на длительный срок была подавлена вирусная нагрузка: Австралия, Ботсвана, Замбия, Зимбабве, Ирландия, Испания, Камбоджа, Намибия, Нидерланды, Руанда, Таиланд, Уганда и Эсватини.

В целом, несмотря на положительные тенденции цели, поставленные в 2016 г., не были достигнуты. Требуется обновленная концепция и новые усилия, основные положения, которые представлены в Планах действия ВОЗ по ликвидации ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и ИППП на 2022-2030 гг.

Реализации глобальных мер по противодействию ВИЧ свидетельствуют о том, что за последние два года, в связи с пандемией COVID-19 и другими глобальными кризисами, прогресс в борьбе с ВИЧ замедлился, объем ресурсов сократился, в результате чего миллионы жизней оказались под угрозой [56]. В целом по миру число новых случаев заражения ВИЧ в период с 2020 по 2021 год снизилось лишь на 3,6%, что стало наименьшим ежегодным снижением с 2016 года. В Восточной Европе и Центральной Азии, на Ближнем Востоке и в Северной Африке, а также в Латинской Америке в течение нескольких лет отмечается рост ежегодного числа случаев заражения ВИЧ.

Самая большая эпидемия во всей Европе зарегистрирована в Российской Федерации. По данным Минздрава РФ, общее число зарегистрированных россиян, инфицированных к началу 2020 г., составило 1,2 млн. человек, в течение 2019 г. вновь выявлено 93 тыс. случаев ВИЧ-инфекции, что на 20,6% больше, чем в 2010 г., всего умерло от СПИДа 270 тыс. человек [57,58].

Однако, по оценочным данным ЮНЕЙДС (2018) в РФ число случаев ВИЧ-инфекции составляет более 2 млн. человек. На 01.01.2020 г. люди, живущие с установленным диагнозом ВИЧ, составили 0,3% всего населения России. Среди населения страны в возрасте 15-49 лет они составляли 0,6%. За последние годы отмечены активизация эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во всех административных округах РФ [59,60].

Эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции отмечается и в странах Центральной Азии, где наблюдается самый высокий прирост новых случаев ВИЧ-инфекции за счет ПИН.

По оценкам ЮНЭЙДС в Казахстане оценочное количество людей, живущих с ВИЧ/СПИДом составляет более 50 тысяч человек, распространенность среди взрослого населения около 0,3 %. По официальным данным, в Казахстане к 2018 году зарегистрировано 26,5 тыс. случаев ВИЧ-инфекции, что в 2,6 раза больше, чем в 2010 году. От СПИДа умерли более 1,5 тыс. человек. По данным М.К. Сапарбекова (2008) в 2007 году в республике были зарегистрированы 1979 новых случаев ВИЧ-инфекции, что составило 21% от всех случаев. Регионами наиболее высокой распространенности ВИЧ является города Темиртау, Алматы, Восточно-Казахстанская, Южно-Казахстанская области [61,62].

Таджикистан по уровню распространенности ВИЧ/СПИДа среди стран Центральной Азии занимает предпоследнее место. С 1991 по 2009 годы в республике зарегистрировано 1595 случаев ВИЧ-инфекции или 20,1 на 100 тысяч населения. На 2018 год выявлено более 9,5 тыс. ВИЧ-инфицированных. Самый высокий показатель заболеваемости отмечается в г. Душанбе (38,2% от всех случаев), в Согдийской (24%) и Хотлонской (18,8%) областях [63]. По данным ЮНЭЙДС в республике проживают более 12 тыс. человек с ВИЧ/СПИДом, что распространенность среди населения составляет около 0,1%.

В Узбекистане регистрация случаев ВИЧ-инфекции началась с 1987 года. Кумулятивное число на 2017 год составляло 32743 случаев ВИЧ-инфекции, интенсивный показатель на 100 тысяч населения – 37,3 [64].

В странах Восточной Европы и Центральной Азии главным фактором распространения ВИЧ-инфекции является рискованное поведение лиц, употребляющих наркотики инъекционным путем. Если, в Российской Федерации с 1987 по 1996 гг. ВИЧ инфицирование произошло в основном (до 90%) половым путем, то начиная с 1998 г. начался новый этап эпидемии ВИЧ/СПИДа в связи с вспышкой ВИЧ-инфекции среди ПИН. В начале 2000-х годов около 90 % вновь выявленных ВИЧ-инфицированных в странах СНГ заразились при инъекционном потреблении наркотиков [65-68]. В 2020 г. 65 % из 1,5 млн новых случаев ВИЧ-инфицирования во всем мире приходилось преимущественно на ключевые населения и их сексуальных партнеров, а на ключевые группы населения приходится 93 % новых случаев ВИЧ-инфекции за пределами Африки к югу от Сахары и 35 % в странах Африки к югу от Сахары (ЮНЭЙДС, 2021 г.)

Несмотря на меры, принимаемые Правительствами стран Центральной Азии, проблема наркотической зависимости среди населения в последние годы возросла. Основной причиной, способствующей наркобизнесу развиваться в северном направлении, явилась прозрачность границ Афганистана с республиками Центральной Азии [69].

В современных условиях в СНГ произошло изменение пути распространения ВИЧ-инфекции среди населения. Многие авторы выявили наряду с ростом полового пути заражения ВИЧ, снижение парентерального пути инфицирования среди лиц, вводящих наркотики инъекционным путем. Тем не менее, распространенность ВИЧ-инфекции в среде ПИН остается достаточно на высоком уровне [70-75].

Увеличение доли женщин в структуре ВИЧ-инфицированных лиц подтверждает рост гетеросексуального пути заражения ВИЧ-инфекцией, что, в свою очередь, является неблагоприятным эпидемическим индикатором [76-

78]. На женщин приходится половина всех людей, живущих с ВИЧ во всем мире и более 60% ВИЧ-инфекции в Африке к югу от Сахары. За последние 10 лет во многих регионах мира, в том числе в Восточной Европе и Центральной Азии, доля женщин среди людей, живущих с ВИЧ, увеличилось. В начальном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции удельный вес женщин в общей структуре ВИЧ-инфицированных колебался от 5% в Западной Европе до 25% в Восточной Европе. Однако, после второй половины 90х годов во многих странах данное соотношение изменилось в сторону увеличения доли женского населения репродуктивного возраста [79].

Выявление ВИЧ-инфекции на территории КР началось с 1987 года, когда был установлен первый случай ВИЧ-инфекции у иностранного гражданина. Первый случай ВИЧ-инфекции среди граждан КР официально был зарегистрирован в 1996 г. Далее наблюдалась спорадическая заболеваемость с регистрацией единичных, изолированных случаев ВИЧ-инфекции среди уязвимых групп населения, в основном, инфекция имела завозной характер. По статистическим данным МЗ КР за 1996-2000 гг. случаи ВИЧ-инфекции были выявлены у 14 лиц, большинство из них были заражены половым путем (показатель заболеваемости колебался от 0,01 до 0,03 на 100 тыс. населения). С 2001 г. на территории страны отмечена резкая активизация распространения эпидемии ВИЧ-инфекции. Так, в 2001 г. среди граждан КР вновь выявлено 134 случая, что в 9,5 раза превысило число случаев, зарегистрированных за весь предшествующий период эпидемии. Это связано со вспышкой ВИЧ-инфекции среди ЛУИН, которые составили 95,9 % от числа людей, живущих с ВИЧ, зарегистрированных в 2001 г. В последующие годы отмечается дальнейшее увеличение регистрации новых случаев и ежегодный рост кумулятивного числа ВИЧ-инфицирования граждан республики. Показатель распространенности в 2019 году, по сравнению с 2001 годом, увеличился в почти в 50 раз и составил 143,2 на 100 тыс. населения.

В динамике регистрации случаев ВИЧ-инфекции на территории страны можно отметить два периода: начальный период (1996-2006 гг.) и период интенсивного распространения эпидемии ВИЧ-инфекции (2007-2019 гг.) [79].

В 2001-2006 гг. наблюдается начало эпидемии ВИЧ-инфекции в крупных регионах страны: гг. Бишкек, Ош, Ошской и Чуйской областях. Эпидемический процесс характеризовался распространением преимущественно среди ЛУИН (76,8%) и лиц мужского пола в возрасте 20-39 лет (79,2%) [80].

Начиная с 2007 года наблюдается период активизации эпидемии ВИЧ-инфекции среди различных групп населения с различными путями заражения. В этот период в эпидемический процесс вовлечены все остальные регионы страны, отмечается рост регистрации ВИЧ-инфекции среди женщин, особенно репродуктивного возраста (с 27,6% в 2007 г. до 45,6% в 2019 г.), выявлены случаи ВИЧ-инфекции среди детского населения как вертикальным, так и парентеральным путем заражения (с 1,1 % до 11,1%), наблюдается увеличение полового пути передачи ВИЧ (с 28,1% до 66,2%).

По данным РЦКГВГиВИЧ на 01.01.2023 всего в КР зарегистрировано кумулятивно 12231 ВИЧ-положительных, из них 11527 граждане КР, всего умерло 3089 [81].

1.2. Этиология и эпидемиология вирусных гепатитов В и С.

Вирусные гепатиты – группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением печени, сходных по клинической картине, но различающихся по этиологии, эпидемиологии, патогенезу, исходам.

Наибольшую эпидемиологическую значимость имеют парентеральные вирусные гепатиты В и С.

Вирус гепатита В (ВГВ) – представляет собой сферическую частицу диаметром 42 нм. В системе универсальной классификации является основным представителем семейства *Нepadnoviridae* [82].

ВГВ состоит из ядра размером 28 нм и внешней оболочки образованной поверхностным белком (HBsAg). В ядре (core) находится ДНК вируса, ядерные белки и ДНК-полимераза. В состав ядерного белка (HBcAg) входит HBeAg. Геном ВГВ представлен маленькой двухцепочечной кольцевой молекулой ДНК. В геноме идентифицированы 4 гена – S, C, P, X. Ген – P отвечает за синтез полимеразных белков, Ген S содержит информацию о главном белке оболочки (HBsAg) и кодирует 3 белка – основной (S), pre-S2 и pre-S1. Ген C кодирует HBc-Ag основной ядерный белок, pre-Core зона содержит информацию для HBe-Ag, который необходим для синтеза HBc-Ag. Ген X кодирует мелкий X белок, активирующий экспрессию всех генов ВГВ (Hollinger F.B. et al., 1996; Ganem D., 1996).

Установлена высокая генетическая вариабельность ВГВ. В настоящее время на основе филогенетического анализа строения S гена вируса различают 9 основных генотипов вируса, которые обозначают латинскими буквами A-I. Наблюдается преобладание различных генотипов вируса в различных географических зонах и также связь с этническим фактором. В Северной Америке преобладает циркуляция генотипов A и C, в Южной - генотипа F. В странах Западной Европы - генотип A, Южной, севера Африки и Азии - генотип D [83,84].

Вследствие наличия в цикле репликации этапа обратной транскрипции с образованием прогенома, и высокой скорости репликации (за сутки синтезируется до 10¹⁷ вирионов) вирус гепатита В в очень высокой степени подвержен мутациям. Частота развития мутаций ВГВ более чем в 10 раз выше, чем у других ДНК-содержащих вирусов (Girones R. et al., 1989).

ВГВ чрезвычайно инфекционен и устойчив во внешней среде. Сыворотки с наличием ВГВ сохраняют инфекционность даже при разведении 10⁷. Вирус сохраняется во внешней среде при комнатной температуре 3-6 месяцев, в замороженном виде - 15-20 лет, выдерживает кипячение в течение 40 мин. Инактивируется при автоклавировании (45 мин) и стерилизации сухим жаром (160⁰ C), весьма чувствителен к эфиру и

неионным детергентам. Для химической дезинфекции вируса гепатита В используется, в основном, 1-2 % раствор хлорамина или 1,5 % раствор формалина.

В организме человека вирус гепатита В имеет несколько вариантов персистирувания:

*Классический тип (его называют также «диким»). При этом варианте в крови выявляются ДНК вируса, HBsAg и HBeAg. Пациент заразен.

*Мутантный тип - он чаще всего связан с мутациями HBeAg (HBeAg-негативный ВГВ), реже HBsAg (HBsAg-негативный ВГВ). При этом варианте больные остаются заразными для окружающих.

*Интегративный тип. В крови таких пациентов выявляются только HBsAg, при отсутствии ДНК ВГВ, HBeAg. Такие больные имеют благоприятный прогноз. У них нет показаний к противовирусной терапии, и они мало заразны. Однако, в некоторых случаях (10-15%), все же может происходить реактивация репликации вируса [85].

Вирус гепатита С (ВГС) - является основным представителем рода *Hepacivirus*, семейства *Flaviviridae*. Геном HCV заключен в нуклеокапсид, содержащий однонитевую РНК-цепь, длиной около 9600 нуклеотидов. Нуклеокапсид окружен оболочкой, в которую встроен кодируемый вирусом гликопротеин [86]. При электронной микроскопии HCV обнаруживаются частицы, имеющие сферическую форму, диаметром 50 нм [86,87]. В геноме HCV имеются две области, одна из которых (локус «core», E1, E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки вируса), другая (локусы NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a, NS5b) – неструктурные белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и, жизненно необходимые для репликации самого вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК- полимеразу).

Отличительной особенностью HCV является его высокая генетическая неоднородность, гетерогенность, обусловленная быстрой замещаемостью

нуклеотидов [88]. Частота спонтанной замены нуклеотидов у ВГС очень высока и она составляет 10^2 и 10^3 замен на 1 нуклеотид в год [89,90]. Значительная генетическая гетерогенность вируса гепатита С свидетельствует о существовании разных его генотипов [91]. В настоящее время выделено 6 генотипов ВГС и, более чем, 100 подтипов. Наиболее распространенным является генотип 1 ВГС. На его долю приходится от 40 до 80% всех генотипов. В США встречаются преимущественно подтипы 1a и 1b. На долю каждого из этих подтипов приходится около трети, из числа случаев, инфекций, вызванных ВГС с генотипом 1 [92]. В европейских странах, Турции, Японии и на Тайване наиболее распространен подтип 1b. Вирус с генотипом 2 встречается реже. На его долю приходится 10-40 % числа случаев ВГС- инфекции. В Индии, Пакистане, Австралии и Шотландии чаще, чем в других странах, встречается генотип 3. Генотип 4 регистрируется, преимущественно, в странах Ближнего Востока и Африки, генотип 5 – в Южной Африке, а генотип 6 – в Гонконге и Макао [88]. В России доминируют генотипы 1b и 3a [93]. В Кыргызской Республике встречаются генотипы: 1a – 16 % и 1b - 39,9 %, генотип 2 - 9,8 %, генотип 3a - 8,5 % [94]. Географические различия в распространенности изученных генотипов ВГС обусловлены несколькими факторами. Географическая сегрегация генотипов 4 и 6 и филогенетическая отдаленность их от более распространенных, т.е. дивергенция вариантов вируса, все это свидетельствует о том, что основные генотипы ВГС эволюционировали изолированно. И что это произошло, примерно, 500-2000 лет назад. В отличие от них, основные подтипы генотипов 1 и 2, имеют более широкое распространение. Генетически, они менее расходятся друг от друга, что свидетельствует об относительно недавнем начале процесса их эволюции, возможно, 50-300 лет назад. Распространению этих вариантов вируса способствовала, в основном, миграция населения [95-97].

Эпидемиология ВГВ и ВГС.

Вирусные гепатиты В и С широко распространены среди населения всего земного шара. По оценкам ВОЗ, в 2020 г. в мире насчитывалось 296 миллионов человек, живущих с хроническим гепатитом В, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. В 2020 г. от гепатита В умерло 820 000 человек, главным образом, в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени). Распространенность ВГС-инфекции в мире составляет более 58 млн. инфицированных, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. В 2020 г. от гепатита С умерло приблизительно 290 000 человек [98]. В 2019 году только 21 % из 58 миллионов человек с хронической инфекцией ВГС был диагностирован, а 13% получили лечение.

Распространенность вирусных гепатитов варьирует в значительной степени на различных территориях. На основании частоты обнаружения маркеров инфекции различают страны высокой, средней и низкой эндемичности.

В регионах высокой эндемичности по ВГВ (Юго-Восточная Азия, Центральная Азия, Африка, некоторые страны Восточной Европы) серологический маркер инфицирования ВГВ обнаруживается у 70-90 % населения, а частота хронической инфекции среди населения составляет более 7-20 %. Наиболее часто антитела к ВГС выявляются на севере Африки (6 % - в Заире, 7 % - в Ливии, 17-26 % - в Египте).

К странам средней эндемичности по ВГВ входит Средний Восток, страны Центральной и Южной Америки, некоторые страны Южной и Восточной Европы. В этих странах маркер инфицированности (анти-НВс) обнаруживают у 20-55 % населения, а маркер хронической инфекции (НВс-Аg) у 2-7 % жителей. А странами средней эндемичности по ВГС считаются страны Средиземноморья, Восточной Европы и Среднего Востока, часть Индии, некоторые регионы Африки и Азии (распространенность а-НСV 1-5%).

В регионах низкой эндемичности по ВГВ (Северная Америка, западная и Северная Европа, Австралия) инфицированность населения не превышает 20 %, а хроническая инфекция наблюдается менее чем у 2 % населения. Низкая частота выявления антител к ВГС отмечается в Соединенном Королевстве и в Скандинавских странах (0,01-0,1%), а также в США, западноевропейских странах, Австралии, отдельных регионах Южной Америки и в Африке (0,2-1 %) [99,100,95,].

Вирусный гепатит В и С – это инфекции, передаваемые через кровь. Заражение наиболее часто происходит в результате применения небезопасных методов проведения инъекций и других медицинских процедур, реже через половые контакты [101]. В высокоэндемичных районах гепатит В наиболее часто передается либо от матери ребенку при родах (перинатальная передача), либо в результате горизонтальной передачи (бытовой контакт), особенно между инфицированными и неинфицированными детьми в первые пять лет жизни.

Пути передачи определяют группы риска заражения ВГВ среди населения.

К ним относятся дети раннего возраста, в первую очередь, дети, родившиеся от матерей-носительниц HBsAg и HBeAg. Большое значение у детей раннего возраста имеет горизонтальная передача во время бытовых контактов (Ghendon Y., 1987; Breasley R.P. et al., 1987). Следует иметь в виду, что у детей, в преобладающем числе случаев, инфекция протекает бессимптомно, с очень высокой частотой хронизации. Из 27000 случаев хронических гепатитов, возникающих каждый год в США в 3500 причиной является заражение в возрасте 1-4 года (Margolis H.S. et al., 1991).

В странах низкой и средней эндемичности ГВ инфекция наблюдается преимущественно среди подростков и молодых взрослых (от 15 до 30 лет). Рост заболеваемости в этих возрастных группах связывают с началом половой жизни и с опытом приема наркотиков.

В силу особенностей образа жизни или поведения; наличия специфических заболеваний выделяют контингенты повышенного риска заболевания. К ним относятся, в первую очередь наркоманы, люди с большим числом половых партнеров, пациенты в учреждениях для умственно-отсталых людей, больные гемофилией, пациенты отделений гемодиализа, лица, проживающие в семьях хронических носителей HBsAg (Козьянин А.В. и др., 2005; Токарева О.В., 1990).

Особое место среди групп риска по ВГВ и ВГС занимают медицинские работники, т.к. риск заражения у них связан с профессиональной деятельностью (Акимкин В.Г. и др., 1997; Пенкина Т.В. и др., 2006; Тагизаде Р.К., 2006; Ырысова М.Б., 2011). Риск заражения различных групп среди медработников неравнозначен. Согласно данным группы экспертов ВОЗ к основным видам медицинской деятельности, сопряженной с высоким риском заражения, являются выполнение инъекций, взятие крови, хирургические вмешательства, инвазивные диагностические и лечебные процедуры (стоматологи, гинекологи и др.), родовспомогательная деятельность, лабораторные исследования, работа в службе скорой медицинской помощи (Семененко Т.А., 2001; Nalsing S. et al., 1993; Handy A.M. et al., 1995). В нашей республике наиболее высокому риску заражения гепатитом С оказались подвержены медработники - 23,7 %. Это были сотрудники хирургических и реанимационных отделений, оперирующие акушер-гинекологи, работники лабораторий и средний персонал [102].

Основным фактором риска заражения ВГС-инфекцией является внутривенное употребление наркотиков. В настоящее время, такой фактор риска, как использование игл и шприцев, загрязненных кровью больных гепатитом С, считается причиной инфицирования у 60-90 % больных [103,104]. Так лица, пристрастившиеся к внутривенным наркотикам, довольно быстро инфицируются ВГС. У 50-80 % из них уже через 12 месяцев обнаруживается антитела к ВГВ (anti-HCV) [105].

Из литературных данных известно что, вплоть до 1994 г., в России не проводилось тестирования крови доноров на маркеры ВГС. Инфицированная кровь и ее препараты были основными источниками заражения [85]. В Кыргызской Республике, до 2000 г., доноры не проходили скрининга на инфицированность ВГС. Согласно анамнезу болезни, 29,7 % больных ХВГС отмечали начало болезни после переливания крови [106].

Гепатит В поддается профилактике посредством безопасных, доступных и эффективных вакцин. В настоящее время разрешены к применению два типа вакцин – плазменные и рекомбинантные дрожжевые. (Hilleman M.R. et al., 1993; Mc Aleer W.J. et al., 1984).

Плазменные вакцины получают из плазмы доноров содержащих HBsAg, путем многоэтапного процесса очистки и дезактивации, позволяющего добиться достаточной безопасности и иммуногенности (Szmunes W. et al., 1981; Hilleman M.R. et al., 1993).

Разработка рекомбинантных вакцин была обусловлена тем, что стало очевидно, что количество плазмы, получаемой от доноров, не удовлетворяет возросшим потребностям в вакцине. Рекомбинантная вакцина представляет собой HBsAg, полученный из дрожжевой клетки, в геном которой встроены гены вируса ГВ, отвечающих за синтез HBsAg (Vanzuela P. et al., 1982). Из очищенного дрожжевого HBsAg, была получена вакцина, не уступающая по своей эффективности плазменной (Hilleman M.R. et al., 1987). Разработка дрожжевой вакцины значительно расширила возможности вакцинопрофилактики, так как количество получаемых вакцинных препаратов не зависит от количества сырья.

Многочисленные рандомизированные исследования показали высокую иммуногенную эффективность и клиническую безопасность вакцин. После полного курса иммунизации частота сероконверсии достигает 90-95 % как у взрослых, так и детей (Wood R.C. et al., 1993; Poovorogan Y. et al., 1992).

Оценка экономической эффективности профилактических программ основывается на снижении бремени болезни на общество. Так предваритель-

ные расчеты показали, что в Европе экономическая эффективность вакцинопрофилактики В составляет 5914 \$ при использовании стратегии вакцинопрофилактики новорожденных и 4340 \$ при вакцинации подростков. (Van Damme P. et al., 1995).

Из Центрально-Азиатских республик оценка бремени ГВ инфекции и предварительная оценка эффективности вакцинопрофилактики проведена в Узбекистане. На основе математической модели показано, что основные смертельные исходы в результате ГВ инфекции (как от острых, так и хронических форм) наблюдаются среди лиц молодого возраста (20-40 лет) – экономически активной части общества. Рассчитано, что экономическая эффективность вакцинопрофилактики составит 36 \$ на предотвращенную инфекцию, 84 \$ - на предотвращенное носительство HBsAg, 735 \$ - на предотвращенную смерть (Beutles P. et al., 2000).

В КР программа иммунизации была начата в 1999 году, в 1-й год прививками было охвачено 9,9 % детей, в 2000 г. – 47,1%, 2001 г. – 57,4%, в 2002 г. достиг почти 99% и в дальнейшем практически не снижался [107].

Проведенные исследования по оценке эффективности вакцинопрофилактики от ВГВ в КР позволили выявить социальную и экономическую эффективность вакцинации новорожденных против ВГВ инфекции [107].

В настоящее время эффективной вакцины против гепатита С не существует; поэтому профилактика инфекции заключается в снижении риска заражения в медицинских учреждениях, а также группах повышенного риска. К ним относятся потребители инъекционных наркотиков и мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами, особенно инфицированные ВИЧ или применяющие предэкспозиционную профилактику ВИЧ.

Противовирусные препараты позволяют полностью излечивать гепатит С более чем в 95% случаев, однако уровень доступа к диагностике и лечению остается низким [108].

В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на

2016–2020 гг. В стратегии подчеркивается важнейшая роль обеспечения всеобщего охвата услугами здравоохранения и сформулированы целевые показатели, согласованные с Целями в области устойчивого развития. Стратегия предполагала достижение цели элиминации вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. (определяемой как сокращение на 90% числа новых случаев хронических инфекций и снижение смертности на 65% по сравнению с исходными показателями 2015 г.), и включала план действий по достижению элиминации путем осуществления основных стратегий профилактики, диагностики, лечения и работы с населением [101]. В мае 2022 г. семьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла к сведению ряд новых комплексных глобальных стратегий сектора здравоохранения в отношении ВИЧ, вирусного гепатита и инфекций, передаваемых половым путем, на период 2022–2030 гг. На основе этих предыдущих и вновь принятых стратегий многие государства-члены разработали всеобъемлющие национальные программы по борьбе с гепатитом и стратегии по достижению его элиминации, руководствуясь глобальной стратегией сектора здравоохранения.

1.3. Эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С.

ВИЧ-инфекция и парентеральные вирусные гепатиты, наряду с социально значимым характером заболевания, связывают также общность путей передачи и факторов заражения вирусами [109,110]. При этом доминирующим фактором, осложняющим эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции и гемоконтактным вирусным гепатитам, является вовлечение в эпидемический процесс молодого трудоспособного пласта населения. Из-за общих путей передачи и факторов заражения часто встречается коинфекция вируса иммунодефицита человека и парентеральных вирусных гепатитов. Из 35 миллионов человек, живущих с ВИЧ во всем мире, около 20 % (около 7 миллионов) имели хронический гепатит С. Эта группа населения в основном представлена лицами, которые в прошлом употребляли наркотики

внутривенно, больными гемофилией и реципиентами зараженной крови. В отношении ВГВ ситуация несколько иная: показатели хронизации у ВИЧ-положительных пациентов колеблются от 5 % в западных странах до 20 % в некоторых эндемичных по ВГВ регионах Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии. Около 15 % пациентов с коинфекцией ВГВ-ВИЧ во всем мире суперинфицированы дельта-вирусом [111].

Коинфекция ВИЧ и гепатита С (ВГС) или гепатита В является растущей проблемой общественного здравоохранения. Большинство исследований показывают, что ВИЧ-инфекция приводит к более агрессивному течению гепатита С или гепатита В и более высокий риск повреждения печени [112]. В то время ВГВ и ВГС не ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции, но ВИЧ/ВГС или ВИЧ/ВГВ может привести к нарушению иммунной системы, восстановления после начала антиретровирусной терапии. Коинфекция может осложнить лечение.

Иммунная дисфункция, связанная с инфекцией вируса иммунодефицита человека, возникает в результате хронической стимуляции иммунной системы из-за неспособности уничтожить вирус у хозяина. Эта иммунная дисфункция усугубляется в контексте коинфекции вирусом гепатита С (ВГС). Системное воспаление, вызванное коинфекцией обоими вирусами, приводит к увеличению заболеваемости и смертности у пораженных людей [113].

Заболевание печени из-за хронического вирусного гепатита В и инфекция HCV становятся главной причиной смерти среди людей с ВИЧ-инфекцией во всем мире и риск смерти, связанной с заболеванием печени, обратно пропорционально связаны к количеству клеток CD4.

Коинфекция ВИЧ/ВГВ. ВГВ и ВИЧ имеют общие пути передачи и эндемичные регионы, но ВГВ в 100 раз более контагиозен. В некоторых странах сывороточные маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции обнаруживаются у 2/3 ВИЧ-инфицированных. Считается, что среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) во всем мире,

примерно 8,4 %, или 3,2 миллиона человек, коинфицированы вирусом гепатита В (ВГВ) [114].

Частота коинфекции выше среди мужчин, практикующих секс с мужчинами и среди секс-работников, чем у потребителей инъекционных наркотиков [115,116]. Как ВИЧ и ВГС, ВГВ может передаваться при совместном использовании зараженных игл, половым путем и от матери к ребенку. По оценкам CDC, от 30 до 60 % новых случаев инфицирования ВГВ могут передаваться половым путем. Исследования показывают, что вероятность половой или перинатальной (от матери ребенку) передачи ВГВ выше, если человек коинфицирован с ВИЧ или с ВГС.

Фактором риска развития коинфекции ВИЧ и вируса гепатита В является возраст пациента во время воздействия обоих вирусов. В Соединенных Штатах и Западной Европе, часто гепатитом В заражаются молодые, сексуально активный возраст. Хотя есть высокий показатель распространения вируса гепатита В среди иммунокомпетентных взрослых (anti-HBc - 90 %), при этом хроническая инфекция ВГВ развивается в 20% взрослых с ВИЧ-инфекцией. В среднем распространение хронической инфекции вируса гепатита В среди ВИЧ-положительных людей в Соединенных Штатах и в Западной Европе составляет до 10%, и высокие показатели среди мужчин, которые занимаются сексом с мужчинами и среди пользователей внутривенного наркотика. В регионах, где распространена вертикальная и перинатальная передача вируса гепатита В, таких как Азия и Африка районы Сахары, хроническая инфекция вируса гепатита В развивается больше, чем в 90% младенцев, инфицированные ВГВ. Таким образом, распространенность ВГВ среди ВИЧ-инфицированных колеблется в пределах от 5 до 10 % в Соединенных штатах, до 20 – 30 % в Азии и частях Африки района Сахары (Margaret James Koziel, M.D. Viral Hepatitis in HIV Infection// journal of medicine; 14 www.nejm.org april 5, 2007).

Благодаря успешной вакцинопрофилактике заболеваемость острым гепатитом В (ОВГ) снизилась во всем мире. Но распространенность

хронического гепатита В (ХГВ) остается на высоком уровне. Результатом естественной эволюции ХГВ является развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У ВИЧ-инфицированных больных больше риск перехода ОГВ в ХГВ; выше уровень ДНК ВГВ и частота обнаружения HBeAg, которые являются факторами риска тяжелого повреждения печени и смерти от печеночной недостаточности [117].

Коинфекция ВИЧ/ВГВ может привести к осложнениям и повлиять на лечение обоих заболеваний, но на сегодняшний день ей не уделяется столько внимания, как коинфекции ВИЧ/ВГС. Вероятность развития хронического гепатита В у людей с ВИЧ в 3–6 раз выше, чем у людей, инфицированных только ВГВ. Кроме того, генетический материал ВГВ остается в клетках человека, и вирус может реактивироваться по мере ухудшения иммунной функции. Примерно у 25% людей с хроническим гепатитом В развивается поражение печени, включая цирроз или рак печени, обычно через годы или десятилетия. У людей с коинфекцией ВИЧ/ВГВ скорость поражения печени выше, а заболевание гепатитом В прогрессирует быстрее.

За последние 2 десятилетия скрытый гепатит В все больше признается в качестве проблемы общественного здравоохранения. Он характеризуется наличием ДНК вируса гепатита В в плазме, печени и/или мононуклеарных клетках периферической крови пациентов без определяемого поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в сыворотке [118]. [Скрытая инфекция](#) ГВ была обнаружена в опухолевой ткани HBsAg-негативных пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой с распространенностью от 30 % до 60 %. Распространенность скрытой формы ВГВ среди больных хроническим гепатитом неясного генеза составляет от 19 % до 31 %. Скрытая инфекция гепатита В часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследование Coffin et al., например, показало 17,8 % и 40 % распространенность скрытой формы ГВ в сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови у ВИЧ-инфицированных пациентов соответственно. Аналогичное исследование в когорте ВИЧ-инфицированных

показало, что распространенность скрытой формы составляет 47 %. В исследовании Nishi H. Patel et.al. среди ВИЧ-позитивных в Эфиопии распространенность скрытой формы ВГВ составила 19,1 % среди анти-НВс-позитивных ВИЧ-инфицированных с отрицательным результатом на НВsAg. Кроме того, у этих пациентов была обнаружена высокая частота мутаций, связанных с реактивацией ВГВ, лекарственной устойчивостью и риском ГЦК [119-120].

У пациентов с ВИЧ скрытая форма ВГВ ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами, включая высокий уровень гепатотоксичности, вызванной АРТ, более высокий риск заболеваний печени, более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции и реактивацию ВГВ-инфекции. Более того, поскольку некоторые антиретровирусные препараты (АРВ) обладают двойной активностью против ВИЧ и против ВГВ, существует высокая вероятность отбора мутаций резистентности в ВГВ [121,122]. Таким образом, определение эпидемиологии скрытой формы ВГВ среди пациентов с ВИЧ может существенно повлиять на клиническое ведение этих инфекций.

Коинфекция ВИЧ/ВГС. Примерно треть пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), одновременно инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). В результате заболевания печени остаются основным источником заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ [124].

Учитывая половые, кровяные и перинатальные пути передачи, можно ожидать, что ВИЧ и ВГС будут передаваться в аналогичных группах риска. Отчеты разнятся, но они варьируют от 7–30 % среди пациентов с ВИЧ и 6–10 % среди пациентов с ВГС. Коинфекции влияют друг на друга и влияют на патогенез и даже причины смерти ВИЧ-инфицированных ВГС, усложняя как лечение, так и стратегию профилактики [125,126].

ВГС наиболее часто распространяется через непосредственный контакт зараженной кровью или препаратами крови. Показатели вертикальных и перинатальных передач низки, хотя они увеличены при коинфицировании.

Острая инфекция ГС наблюдается среди мужчин, которые занимаются сексом с мужчинами. В Соединенных Штатах коинфекция ВИЧ и ВГС является самым распространенным среди пациентов, у которых в анамнезе есть либо гемофилия, либо использования внутривенного наркотика. Среди этих пациентов частота распространения коинфекции достигает до 70 - 95%, по сравнению с 1 – 12 % среди мужчины, которые занимаются сексом с мужчинами [125]. Во всем мире распространения коинфекции ВИЧ и ВГС самые высокие среди ЛУИН в сексуально активной возрастной группе с риском инфекции их сексуальному партнеру [126].

В 65 % инфицированных ВИЧ/ВГС во всем мире приходилось преимущественно на ключевые группы населения и их сексуальных партнеров (ЮНЭЙДС, 2021 г.). Считается, что в странах с высоким уровнем доходов люди, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН), несут ответственность за 80 % продолжающейся передачи вируса гепатита С (ВГС) (De Angelis et al., 2009; Grebely et al., 2014; Williams et al., 2011), в том числе в тюрьмах (Wirtz et al., 2018), а также в странах с низким и средним уровнем дохода, передача среди ЛУИН, секс-работников (РС) и мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) также способствует эпидемиям вируса гепатита В и С (Nelson et al., 2011; Scheibe и др., 2020).

С 2000 года распространенность и заболеваемость инфекциями, вызванными вирусом гепатита С, увеличились среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в крупных городах Нидерландов [127], Соединенного Королевства [128], Франции [129], США [130] и Австралии [131]. Хотя известно, что передача ВГС половым путем в дискордантных гетеросексуальных парах довольно неэффективна, недавние наблюдения позволяют предположить, что это наиболее вероятный путь заражения ВГС среди ВИЧ-инфицированных МСМ [132]. Высокая распространенность инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в основном сифилиса и венерической лимфогранулемы (ВЛГ), была отмечена у МСМ с коинфекцией

ВИЧ/ВГС, что позволяет предположить, что инфекции ВГС среди MSM эпидемиологически следуют за эпидемиями сифилиса (наблюдаемые с начала 2000 г.), и ВЛГ (появившейся несколько лет спустя) [133].

Заражение вирусом гепатита С не вызывает защитного иммунитета, следовательно, ранее инфицированные пациенты могут заразиться повторно после повторного контакта с вирусом. Повторное заражение ВГС после устойчивого вирусного ответа (УВО) на анти-ВГС-терапию или спонтанной элиминации вируса в основном наблюдалось среди людей коинфицированных ВИЧ/ВГС, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), которые продолжают употреблять инъекционные наркотики, а также среди MSM, занимающихся сексом высокого риска, часто с сопутствующим употреблением наркотиков [134]. Результаты некоторых исследований показывают, что частота реинфекции ВГС была самой высокой у коинфицированных ВИЧ/ВГС MSM (7,11 на 100 человек) и с интервалом через 3-6 мес., среди потребителей инъекционных наркотиков (ЛУИН) составлял 3,94 и среди лиц, находящихся в местах лишения свободы 6,0 на 100 человек.

Естественное течение инфекции ВГС ускоряется у пациентов с ВИЧ, с повышенным уровнем прогрессирования в цирроз, декомпенсацию заболевания печени, гепатоцеллюлярную карциному и смерть. Иммунное восстановление комбинированной антиретровирусной терапией снижает уровень смертности из-за заболеваний печени.

У большинства коинфицированных пациентов хроническая ВГС-инфекция сопровождается активной репликацией вируса гепатита С с высоким и средним уровнем, а также выявляется обратная зависимость количества CD4 лимфоцитов и уровня РНК ВГС [135].

Влияние ВГС-инфекции на прогрессирование ВИЧ-инфекции не наблюдается. Есть сообщения о нарушении восстановления иммунитета у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС по сравнению с моноинфекцией ВИЧ [136]. У РНК ВГС положительных лиц отмечается в 7 раз более медленное

восстановление количества CD4 T-клеток на АРТ по сравнению с ВГС РНК отрицательными лицами. Обнаружено, что наличие репликации ВГС у коинфицированных лиц негативно сказывается на прогрессировании количества CD4, так как ВГС инфекция повреждает восстановление иммунитета даже после нескольких лет АРТ [137,138].

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа по изучению эпидемиологических особенностей коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов в Кыргызской Республике выполнена в Республиканском научно-практическом центре по контролю вирусных инфекций (РНПЦКВИ) при Национальном институте общественного здоровья и в Республиканском центре по контролю гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ. Количественное определение ДНК ВГВ и РНК ВГС и их генотипирование выполнено в вирусологической лаборатории Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Л. Пастера, г.Санкт-Петербург.

2.1 Материалы и объект исследований

Таблица 2.1.1 - Материалы, объекты, предметы и объем исследования

Материалы и объекты исследования	Предмет исследования	Объем исследования
Годовые отчеты ДПЗиГСЭН (форма №1; форма 18)	Анализ заболеваемости по ВГ в многолетней динамике, по возрастным группам и по полу	За 2000-2023 гг.
Годовые отчеты ЦЭЗ (формы №12)	Заболеваемость ХВГ в динамике	За 2000-2021 гг.
Годовые отчеты РЦКГВГиВИЧ (формы № 4, № 4а)	Оценка эпидемиологической ситуации в КР по ВИЧ/СПИДу	За 2000-2023 гг.
Статистические данные Нацстатком КР	Для расчета показателей заболеваемости, смертности, распространенности, ГППЖ	За 2000-2023 гг.
Электронная база данных ЛЖВ РЦКГВГиВИЧ, пробы сывороток крови, протоколы лабораторных	Оценка распространенности ВГВ и ВГС среди ЛЖВ, анализ эпидемиологических особенностей коинфекции	260 ЛЖВ 2879 умерших ЛЖВ

исследований	ВИЧ и ГВ/ГС, молекулярно-генотипические особенности при коинфицировании вируса ГВ и ГС и ВИЧ	
Анкеты, пробы сывороток крови здорового контингента, электронная база	Оценка распространенности ВГВ и ВГС среди здорового населения	1069 лиц
Журналы регистрации, электронная база РНПЦКВИ	Анализ результатов лабораторных исследований на ВГВ и ВГС среди различных групп населения, генотипы ВГС циркулирующие на территории КР.	2010-2021 гг.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Эпидемиологические методы

Для анализа эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту В и С на территории Кыргызской Республики были использованы статистические отчетные данные Департамента профилактики заболеваний и Государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ДПЗиГСЭН) МЗ КР форма №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний», для определения возрастной подверженности по возрастным группам были изучены данные государственной отчетной формы №18 «Отчет о работе центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора». Для изучения динамики регистрации впервые выявленных хронических форм гепатита В и С были взяты данные государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работы (центра семейной медицины, диспансера)» Центра Электронного Здравоохранения (ЦЭЗ) МЗ КР за последний 20 лет.

Материалом для изучения распространенности ВГ среди различных контингентов населения служили журналы регистрации и электронная база

РНПЦКВИ.

Материалом для анализа эпидемиологической ситуации по ВИЧ/СПИД служили статистические отчетные данные Республиканского центра по контролю гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ (РЦКГВГиВИЧ): форма №4а «Отчет о ВИЧ-инфицированных, больных СПИДом»; форма №4 «Отчет о результатах исследования на ВИЧ-инфекцию».

Для исследований использовались ретроспективный и проспективный методы эпидемиологического анализа. Эпидемиологический анализ включал непрерывное слежение и изучение динамики проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов В и С среди обследуемых групп населения. При эпидемиологическом анализе учитывались уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами В и С среди различных контингентов, многолетняя тенденция заболеваемости, а также вовлечение в эпидемический процесс лиц по полу, возрасту, месту жительства.

Для анализа смертности, летальности и для определения годы потенциально потерянной жизни (ГППЖ) служили электронная база данных РЦКГВГиВИЧ, сведения о 2879 случаях смерти лиц, живущих с ВИЧ, за период с 2000 по 2021 гг. Для расчета показателя ГППЖ были использованы статистические данные (5.01.00.13 Ожидаемая продолжительность жизни по полу и возрасту) Национального статистического комитета Кыргызской Республики (Нацстатком) за 2001-2020 гг. Поскольку ожидаемая продолжительность жизни в Кыргызской Республике отличается в зависимости от пола и в различные годы, показатель ГППЖ рассчитывали отдельно для мужчин и женщин по годам.

При расчете ГППЖ (англ.PYLL) определяется число лет, недожитых популяций до некоторого нормативного возраста. Предполагается, что каждый индивидуум имеет T лет продуктивной жизни и поэтому смерть в возрасте a приводит к потере $T-a$ лет жизни при $a < T$.

$$\text{ГППЖ} = \Sigma (T-a)$$

Где, T- ожидаемая продолжительность жизни

a – возраст при смерти

Расчет показателей заболеваемости, смертности проводили с использованием статистических данных Нацстатком «5.01.00.01 Численность постоянного населения по полу и возрастным группам» за период с 2000 по 2021 гг.

Для анализа эпидемиологических характеристик коинфекции ВИЧ/ВГВ и ВИЧ/ВГС изучали электронную базу данных 238 лиц с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфицированный, которые находятся на диспансерном учете РЦКГВГиВИЧ. Результаты лабораторных исследований проб сывороток крови выбранной группы для анализа распространенности коинфекции, а также для изучения молекулярно-генетической характеристики вируса гепатита В и С при коинфицировании. Сбор проб сывороток крови у ВИЧ-инфицированных проведен в 2012 г., из лиц, которые обращались за медицинской помощью в РЦКГВГиВИЧ и в Ошский ОЦКГВГиВИЧ. Создали собственную электронную базу данных в программе MS Excel. Проспективное наблюдение обследуемой группы за период с 2012 по 2021 гг.

Для контрольной группы по изучению распространенности вирусных гепатитов В и С обследовали 1069 лиц, проживающих в г. Бишкек, 2018 г., включая детей и взрослых. Исследование проведено методом поперечного разреза (кросс-секционное исследование).

Для проведения исследования был выбран ЦСМ №11 г. Бишкек, численность приписного населения которого равна 102 370 человек на начало 2018 г. Отбор респондентов производился по систематической (шаговой) выборке из списков прикрепленного к участкам населения. Из компьютерной базы данных, содержащей имена жителей прикрепленного населения, были отобраны все жители по 12 возрастным группам, и с каждой группы было отобрано определенное количество лиц для исследования (таблица 2.2.1.1).

Таблица 2.2.1.1 - Количество участников по полу и возрасту, необходимых для поперечного исследования.

Возрастная группа	Мужской пол	Женский пол	Всего
0-4 года	30	30	60
5-9 лет	30	30	60
10-14 лет	30	30	60
15-19 лет	30	30	60
20-24 лет	50	50	100
25-29 лет	50	50	100
30-34 лет	50	50	100
35-39 лет	50	50	100
40-44 лет	50	50	100
45-49 лет	50	50	100
50-54 лет	40	40	80
55-59 лет	40	40	80
Всего	500	500	1000

шаг исследования = количество всего населения данного возраста делим на количество лиц, необходимое для исследования.

Например: 0-4 лет от всего приписного населения (условно 10000) делим / на количество лиц, необходимое для исследования (30 лиц) = получится 333 (шаг исследования). Далее, по базе данных находили каждого 333 жителя и опрашивали, проводили беседу, если согласны, то брали на исследование, если нет, то брали на исследование 334-лица по списку. Так были отобраны лица для исследования по всем возрастам.

До начала исследования все участники дали письменное согласие об участии в исследовании. Со всех участников исследования будет взята кровь для серологического исследования (5 мл) и проведен опрос.

2.2.2. Серологический метод

При проведении серологических исследований биоматериалов для изучения распространенности коинфекции ВИЧ и ВГ служили сыворотки

крови ВИЧ-инфицированных лиц, которые стоят на диспансерном учете в РЦКГВГиВИЧ. Всего выбрано 238 лиц в течение 2012 года.

Для оценки распространенности ВГВ и ВГС среди здорового населения были исследованы пробы сывороток крови 1069 лиц, которые проживают на территории ЦСМ 11 г. Бишкек, собранные 2018 г. Все пробы сывороток крови были тестированы на наличие маркеров парентеральных гепатитов В и С: HBsAg, HBc – IgG и Ab-HCV (суммарные антитела).

Серологическое лабораторное исследование проведено в Референс-лаборатории по диагностике вирусных гепатитов при Национальном институте общественного здоровья методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирм «Вектор-Бест». Положительные результаты подтверждали в тесте нейтрализации и Supplemental test, согласно инструкции, прилагаемой к наборам.

Лабораторное исследование проводили согласно инструкциям - вкладышам, прилагаемым к наборам диагностических препаратов. Результаты учитывали с помощью спектрофотометра планшетного фирмы "Biotek", измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме при длине волны 450 нм, предназначенного для учета иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты исследований были внесены в электронную базу исследуемой группы.

2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование

Для изучения молекулярной характеристики возбудителей гепатита В и С у коинфицированных были обследованы всего 162 больных с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфицированный, находящихся на диспансерном учете в РЦ СПИД. Из всех обследованных 80 были положительные на маркеры вируса гепатита В и С (anti-HCV – 31, HBsAg – 9, HBc-IgG – 11, anti-HCV+HBsAg – 6, anti-HCV+HBc-IgG – 23) и 82 отрицательные на маркеры вируса гепатита В и С. Забор крови, выделение плазмы, переливание в эппендорфы и хранение в холодильнике с температурным режимом «-20» проводились в лаборатории РНПЦКВИ. Транспортировка

образцов проводилась с соблюдением холодового режима и требований биобезопасности.

Изучение молекулярной характеристики ВГВ и ВГС проводилось в Федеральном бюджетном учреждении науки (ФБУН) «Санкт-Петербургского научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии имени Пастера».

Анализ присутствия вируса гепатита В и С и их генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью специальных наборов «АмплиСенс® HBV-Монитор-FL», «АмплиСенс® HCV-Монитор-FL», соответственно. Специфичность и чувствительность реагентов 100 %. Диапазон измерения 300 - 100 000 000 МЕ/мл для 0,1 мл образца.

Пробы положительные на РНК ВГС были исследованы для определения генотипов 1a, 1b, 2, 3a вируса гепатита С с использованием диагностических систем Фирм АмплиСенс (Россия).

Пробы с определением ДНК ВГВ были исследованы на генотипы А, В, С и D вируса гепатита В.

Генотипирование полученных изолятов ВИЧ проводилось в лаборатории Qust Diagnostics (USA) в США.

2.2.4. Статистический метод.

При изучении основных показателей эпидемического процесса вирусных гепатитов и ВИЧ были использованы общепринятые методы определения средних величин и процентного индекса, т.е. интенсивные (на 100 000 населения) и экстенсивные (%) показатели.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft EXCEL.

Степень достоверности выбранного наблюдения определяли по величине ошибки репрезентативности (m) по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{p \times (100 - p)}{n}},$$

где p – показатель признака, выраженный в процентах; m – показатель изучаемого признака; n – число наблюдений.

Степень достоверности (t) различий в изучаемых показателях определяли по формуле:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где p_1 и p_2 – показатели сравниваемых признаков, выраженные в процентах,
Где m_1 и m_2 – среднее ошибки сравниваемых показателей.

Если разность показателей превышала свою среднюю ошибку менее чем в 2 раза ($t < 2$), то она считалась несущественной. При величине ($t > 2$) разность показателей определялась нами как существенное, так как выраженность наличия разницы показателей превышает 95% ($P > 95\%$), а вероятность ошибки менее 5% ($P < 0,05$).

Полученное значение t критерия необходимо приложить специальной таблице, с учетом степени свободы ($n-1$) и найти P -значение.

Правила оценки P -значения:

$>0,1$ - нет доказательств против нулевой гипотезы (НГ),

$<0,05$ - некоторое доказательство против НГ

$<0,01$ - сильное доказательство против НГ

$<0,001$ - очень сильное доказательство против НГ

95% доверительный интервал (ДИ) для пропорции оценивался по формуле:

$$\text{нижний ДИ} = (P - [1.9 \times \sqrt{\frac{P \times (1 - P)}{n}}]); \quad \text{верхний ДИ} = (P + [1.9 \times \sqrt{\frac{P \times (1 - P)}{n}}]);$$

Для изучения взаимосвязи между изучаемыми признаками был использован метод корреляции. Для измерения связи вычисляли коэффициент корреляции по способу квадратов Пирсона по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times d_y^2}}$$

где r_{xy} - коэффициент корреляции; x и y - коррелируемые ряды; d_x и d_y - отклонения каждого варианта ряда от средней величины (\bar{x}), вычисленной для каждого ряда изучаемых признаков.

По своему характеру корреляционная связь считается:

- Прямой (положительной со знаком +)
- Обратной (отрицательной со знаком -);

По силе взаимодействия:

- сильная $r =$ от ± 1 до $\pm 0,7$
- средняя $r =$ от $\pm 0,7$ до $\pm 0,3$
- слабая $r =$ от $\pm 0,3$ до ± 0
- отсутствует $r = 0$
- полная $r = > \pm 1$

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТАМ В И С В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Кыргызской Республике.

На территории Кыргызской Республики первые случаи ВИЧ-инфекции выявлена в 1987 году среди иностранных студентов, а среди граждан республики впервые зарегистрированы в 1996 году. Вплоть до 2000 года ВИЧ-инфекция в республике носила спорадический характер. Всего за 14 лет зарегистрировано 53 случая, из них 73,6 % были иностранные граждане и 26,4 % (14) граждан Кыргызстана. С 2001 года начинается значительное увеличение выявления ВИЧ-инфекции среди граждан, всего выявлено 134 случаев, что в 9,6 раза превысило число случаев, зарегистрированных за весь предшествующий период эпидемии. В последующие годы отмечалось дальнейшее увеличение регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции (рис. 1).

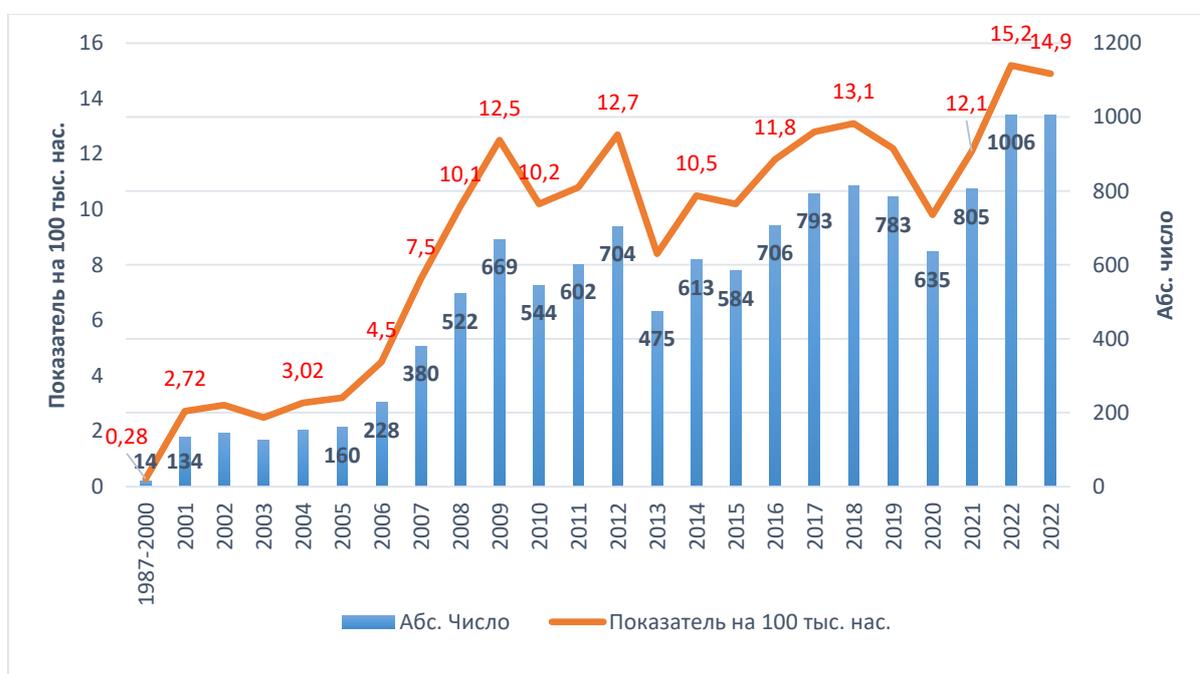


Рисунок 3.1.1 - Количество новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции и заболеваемость на 100 тыс. населения в Кыргызской Республике.

Так, если в течение 14 лет (1987-2000 гг.) до эпидемического подъема инфекции граждане Кыргызстана составляли 26,4 % из числа всех зарегистрированных случаев, то в последующие годы их доля в общем числе зарегистрированных колебалась в пределах 90,0- 95,0 %.

При анализе заболеваемости установлено, что с 2001 по 2009 год наблюдается резкий рост показателя в 4,6 раза (с 2,7 до 12,5 на 100 тыс. населения). Кыргызстан входил в число 10 стран мира наиболее высокими темпами роста эпидемии ВИЧ-инфекции. С 2010 года идет стабилизации роста эпидемии ВИЧ-инфекции в стране (Рисунок 1). За период с 2010 по 2021 гг. наблюдаются периодические подъемы и снижения заболеваемости.

По данным РЦКГВГиВИЧ на 01.01.2023 всего зарегистрировано кумулятивно 11527 случая ВИЧ-инфекции. Распространенность 163,8 на 100 000 населения. ВИЧ-инфекция регистрируются во всех 9 административных регионах республики с различным уровнем распространенности (рисунок 3.1.2).

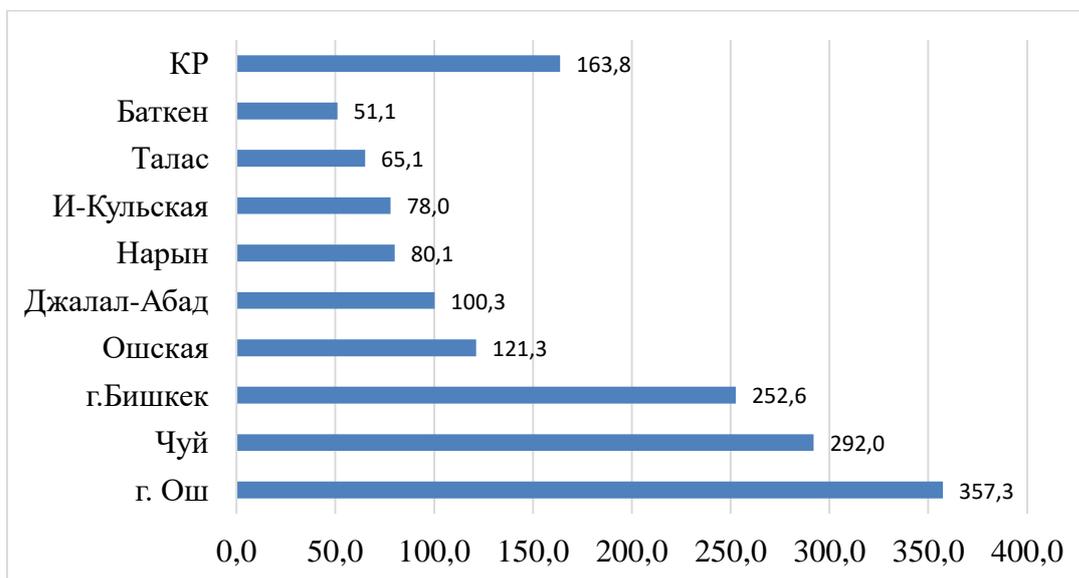


Рисунок 3.1.2 - Распространенность ВИЧ-инфекции в разрезе областей КР на 100 тыс. населения на 01.01.2023 г.

Самые высокие показатели в г. Ош (357,3), в Чуйской области (292,0) и в г. Бишкек (252,6) при среднереспубликанском показателе 163,8 на 100 тыс. населения. Несколько ниже в Ошской (121,3) и Джалал-Абадской (100,3)

областях. Сравнительно самые низкие показатели распространенности в Баткенской (51,1) и Таласской (65,1) областях.

Начало эпидемии ВИЧ-инфекции в республике связано с инъекционными потребителями наркотиков, в 2001 г. из 149 случаев ВИЧ 143 (95,9%) зарегистрировано среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Но за период наблюдения произошли изменения в структуре путей передачи вируса (рисунок 3.1.3).

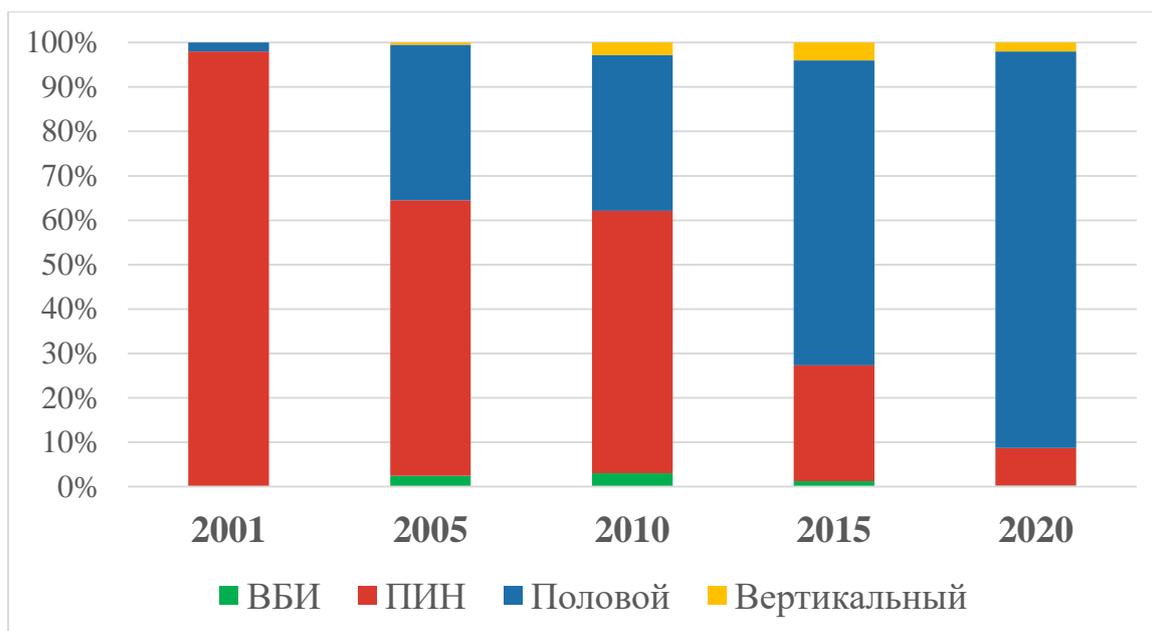


Рисунок 3.1.3 Распределение инфицированных ВИЧ по основным путям заражения инфекции в Кыргызской Республике, 2001-2020 гг.

В течение всего периода наблюдения за ВИЧ-инфекцией установлено, что среди вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции на территории республики преобладало 2 фактора заражения ВИЧ: парентеральный и половой путь передачи. На протяжении анализируемого периода соотношение между путями заражения значительно колебалось. Если на начальном этапе эпидемии преобладало заражение при внутривенном введении наркотиков (97 %), то в 2005 г. этот путь составил 63,2% всех заражений, в 2010 г. 60%, в 2015 г. 25,2, а в 2020 г. составляет 7,1 %. В то же время наблюдается увеличение удельного веса передачи вируса при гетеросексуальном контакте с 3% в 2001 г., до 74,5 % в 2020 г. А также наблюдается рост вертикальной передачи вируса с 1,1% в 2005 г., до 2,8 % в

2021 г., который связан с активным вовлечением женщин в эпидемический процесс.

При половом распределении ВИЧ-инфекции, на 01.01.2023 год из общего числа ВИЧ-инфицированных было 7249 мужчин (62,9 %) и 4278 женщин (37,1 %). Но при анализе распределения инфекции по полу в динамике, наблюдается увеличение доли числа инфицированных женщин, соотношение ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин составили в 2001г. 11,2:1 и в 2021г. 1,7:1.

Проведенный эпидемиологический анализ возрастного аспекта ВИЧ-инфицированных граждан КР установил, что наиболее часто в эпидемический процесс вовлекается молодой трудоспособный возраст 20-39 лет, который составляет 63 % от всех зарегистрированных (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Возрастная структура ВИЧ-инфицированных в КР
(кумулятивно на 01.01.2023 г.)

Возрастная группа	Количество инфицированных	Доля инфицированных к общему числу (% ± m)	ДИ 95 %
0-14 л.	750	6.5 ± 0,2	6,0 – 7,0
15-19 л.	241	2.1 ± 0,1	1,8 – 2,4
20-29 л.	3051	26.5 ± 0,4	25,7 – 27,3
30-39 л.	4114	35.7 ± 0,4	34,8 – 36,6
40-49 л.	2319	20.1 ± 0,4	19,4 – 20,8
50 л.<	1052	9.1 ± 0,3	8,6 – 9,6
Всего	11527	100.0	

Самая высокая доля заболеваемости отмечена в возрастной группе населения 30-39 лет и статистически достоверно отличается от других групп ($P < 0.005$). Также отмечена высокая пораженность среди молодежи в возрасте 20-29 лет и составляет 26,5 % ± 0,4 из числа всех случаев. Вызывает тревогу заболеваемость ВИЧ-инфекцией детей в возрасте до 14 лет, их доля составляет 6,5 % ± 0,2.

3.2. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В (ГВ) в Кыргызской Республике

При изучении статистических отчетных данных ДПЗиГСЭН установлено, что в Кыргызской Республике регистрация острых вирусных гепатитов В начинается с 1981 года.

Анализ многолетней динамики заболеваемости острым ГВ за 1994-2023 гг. (рисунок 3.2.1) показал, что при ГВ не наблюдается четко выраженных периодических подъемов заболеваемости.

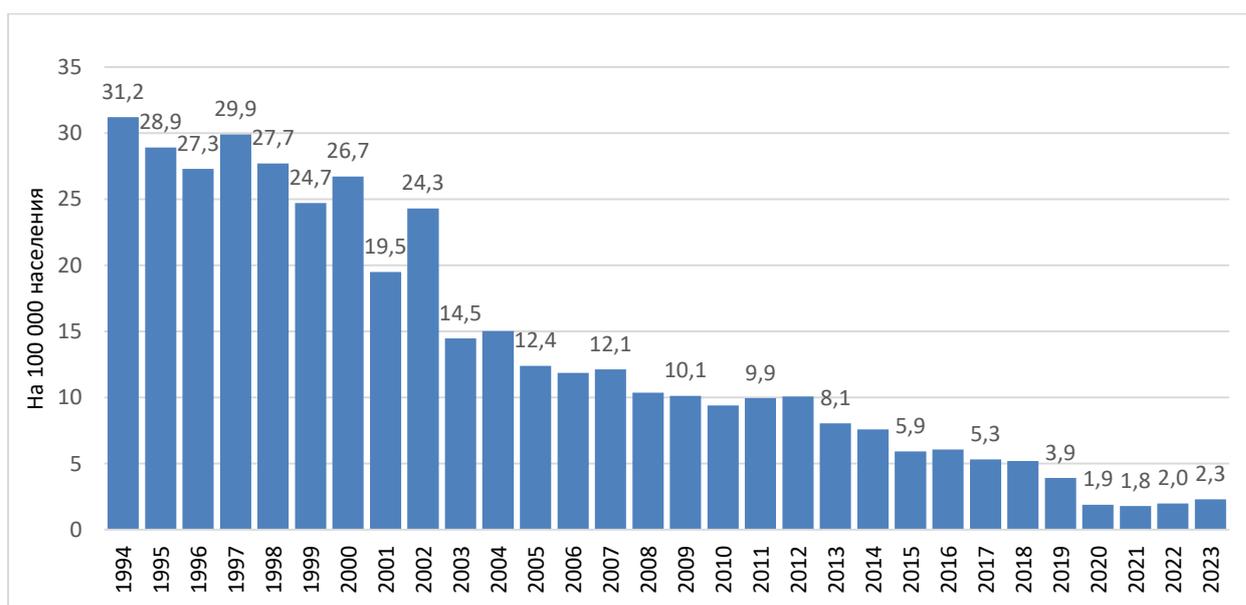


Рисунок 3.2.1 - Многолетняя динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОГВ) в Кыргызской Республике.

Кыргызстан относится к странам с высокой заболеваемостью гепатитом В, до начала вакцинации отмечались (1994-1998 гг.) высокие показатели заболеваемости, которые колебались в пределах от 27,7 до 31,2 на 100 тысяч населения. За анализируемый период самые высокие показатели эпидемического процесса наблюдались в 1994 г. (31,2 на 100 тыс. населения).

В Кыргызской Республике вакцинация новорожденных против ВГВ началась с апреля 1999 г. в пилотных регионах республики: г. Бишкек и Джалал-Абадской области с охватом вакцинацией 30,5 % и 29,2 % детей до 1-го года соответственно. Общереспубликанский показатель охвата вакцинацией достиг до 10,4 %. В 2000 г. продолжалась вакцинация также в пилотных

регионах и охват вакцинацией новорожденных в республике составил 43,7 %. А с 2001 г. вакцинация проводилась во всех регионах республики. В 2002 г. по республике 98,9 % детей до 1 года получили вакцину против ВГВ.

Результат анализа заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОГВ) среди различных возрастных групп показывает, что среди детей 0-6 лет до вакцинального периода показатель был выше, чем в более старших возрастных группах и с 2000 г. по 2009 г. снизился в 55,2 раза (рисунок 3.2.2). Среди детей 7-14 лет значительное снижение наблюдается с 2014 г., за 14 лет показатель заболеваемости снизился в 21,8 раза (с 13,07 в 2000 году до 0,6 в 2014 году на 100 000 населения). Не исключено, что данное снижение связано с достижением 14-летнего периода жизни первых вакцинированных детей и переходом в указанную возрастную группу.

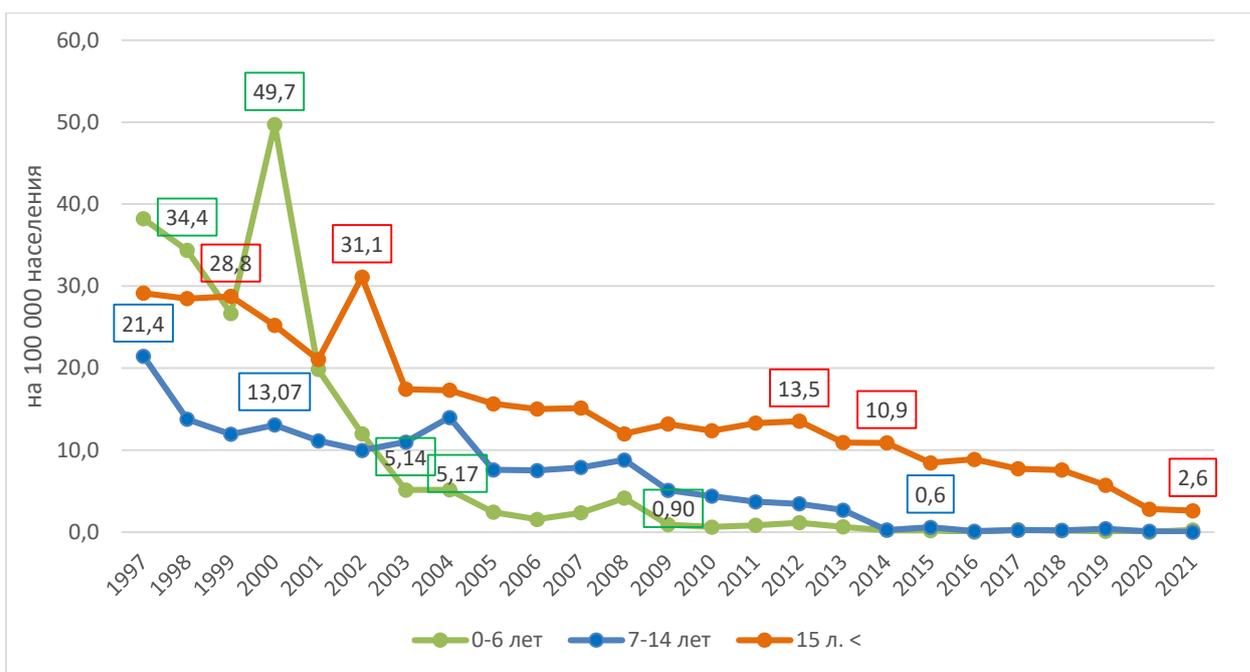


Рисунок 3.2.2 - Заболеваемость острым вирусным гепатитом В среди различных возрастных групп населения в КР.

По мере «взросления» вакцинированных детей, иммунозащищенная прослойка общего населения увеличивается, что привело к снижению заболеваемости среди возрастных групп 15 лет и старше в 11,1 раза (28,8 в 1999 г. и 2,6 в 2021 г. на 100 тыс. населения). А также снижение

заболеваемости ОГВ является результатом улучшения инфекционного контроля в организациях здравоохранения. Но, несмотря на это, темп снижения заболеваемости ОГВ среди взрослых значительно ниже, чем среди детей, что требует активной мобилизации взрослого населения к вакцинации против ВГВ.

По данным государственной отчетной формы №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работе (центра семейной медицины, диспансера)» в Кыргызской Республике хронические формы вирусных гепатитов с 2010 года включены в отчетную форму как отдельные нозологии.

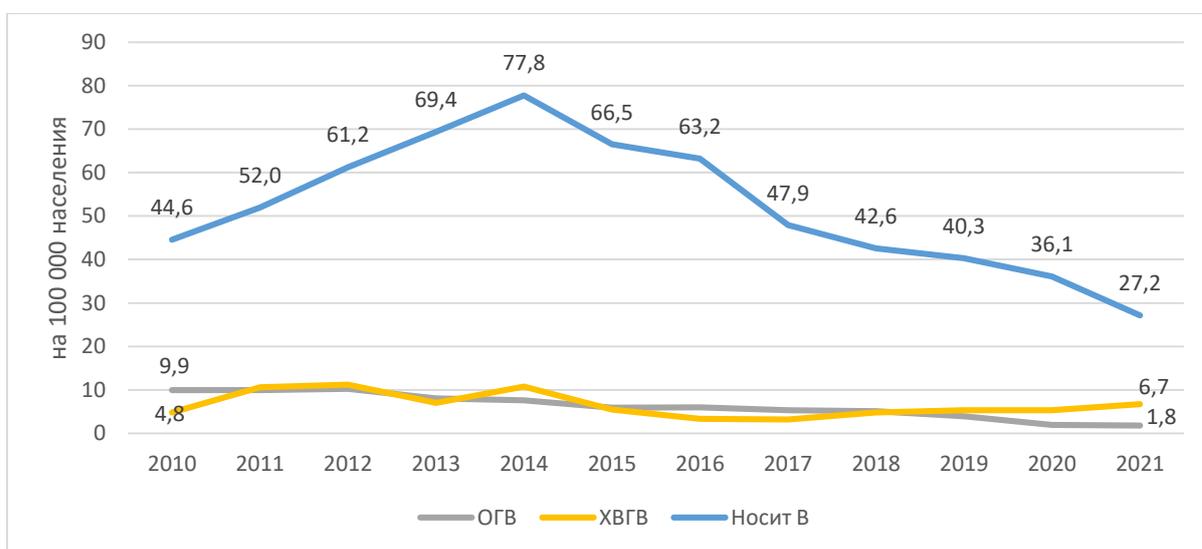


Рисунок 3.2.3 - Заболеваемость острым вирусным гепатитом В (В16), хроническим вирусным гепатитом (В18.1) и «носитель ВГВ» (Z22.5) в Кыргызской Республике за 2010-2021 гг.

Сравнительный анализ заболеваемости ОГВ, «носитель вируса гепатита В» (по форме №1) и ХГВ (по форме №12) за 2010-2021 гг. показал, что на фоне снижения ОГВ показатель ХГВ остается на высоком уровне. При этом, средний показатель заболеваемости указанными патологиями за 12 анализируемых лет показывает, что регистрация ОГВ и ХГВ статистически значимой разницы не имела (6,3 и 6,5 на 100 000 населения соответственно).

За анализируемый период средний уровень регистрации «Носительство ГВ, Z22.5» превалировал ХГВ в 6,5 раза, а ОГВ в 6,3 раза. Относительно высокая регистрация пациентов, входящих в группу «Носительство ГВ» по

сравнению с ХГВ и ОГВ, объясняется тем, что большинство людей после первичной идентификации наличия HBsAg, не обращаются к врачу для дальнейшего клинико-лабораторного обследования активности процесса, видимо, из-за отсутствия информации, возможности и/или понимания необходимости такого обследования, то есть, окончательная дифференциация диагноза не проводилась, и они регистрировались как «Носитель ГВ». В связи с этим, в целях стандартизации критериев диагностики и верификации клинических диагнозов, система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, (утвержденная МЗ КР в 2008 г.) была усовершенствована в 2018 г., утвержденная Приказом №524 МЗ КР от 20.07.2018 в виде «Руководства по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике» При этом, внесены коррективы в стандартные определения случаев острого и хронического ВГВ, ВГД, ВГС и «Носительства ВГВ/ВГС», согласно рекомендациям ВОЗ (2016). Основной целью пересмотра нормативного документа было улучшение раннего выявления больных вирусными гепатитами, обеспечения доступа к качественной медицинской помощи и определения истинного уровня распространённости ХГВ, ХГД и ХГС в стране для усиления профилактических мероприятий. С 2018 года рост регистрации ХГВ и снижения регистрации «Носительства ВГВ», можно оценить, как начало изменения системы эпидемиологического надзора в стране. А также согласно приказа № 524 МЗ КР, с 2020 года, в отчетную форму № 1 ДПЗиГСЭН включена нозология «хронический гепатит В».

Таблица 3.2.1 - Сводная форма №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний» в Кыргызской Республике за 2021-2023 годы.

	<i>Наименование</i>	<i>МКБ</i>	Зарегистрировано больных					Умерло		
			<i>ВСЕГО</i>	<i>Женщины</i>	<i>Дети до 14 л.</i>	<i>Дети до 1 г.</i>	<i>Дети 1-2 л.</i>	<i>Дети 2-4 л.</i>	<i>Дети 15-17 л.</i>	<i>ВСЕГО</i>

2020 г.	Вирусный гепатит В	B16	126	57	1	0	0	0	0	2	0
	Хр. вир.гепатит В	Z22.5	2356	1401	7	1	0	2	1	1	0
2021 г.	Вирусный гепатит В	B16	119	38	3	1	0	2	0	0	0
	Хр. вир.гепатит В	Z22.5	1803	1159	9	0	1	2	4	0	0
2022 г.	Вирусный гепатит В	B16	133	62	5	1	0	1	0	1	1
	Хр. вир.гепатит В	Z22.5	2481	1552	10	0	2	0	2	0	0

Данные отчетной формы № 1 за 2021-2023 г. свидетельствуют, что вирусный гепатит В редко выявляется в острой форме 5,1 - 6,2 %, а большинство случаев выявляются, когда болезнь переходит в хроническую форму с осложнениями 93,8 – 94,9 %. Это обусловлено бессимптомным течением острой формы гемоконтактных вирусных гепатитов. Как видно в таблице 3.2.1, за наблюдаемый период не было зарегистрированы единичные случаи смерти от гемоконтактных вирусных гепатитов. Это связано тем, что пациенты с вирусным гепатитом умирают от осложнений, таких как цирроз, рак печени и печеночная недостаточность, и они указываются как причина смерти, а не вирусный гепатит.

Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В, С и D основана на обращаемости больных, поэтому не отражает реальную ситуацию распространения ВГ. По данным государственной отчетной формы №18 «Отчет о работе центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора» ДПЗиГСЭН ежегодно по республике более 100 000 лиц обследуются на вирусный гепатит В серологическим методом исследования в организациях здравоохранения (рисунок 3.2.4).

За анализируемый 12-летний период (2010-2021 гг.) доля положительных результатов колебался в пределах 2,7 % - 4,9 %, а средний показатель - 3,7 %.

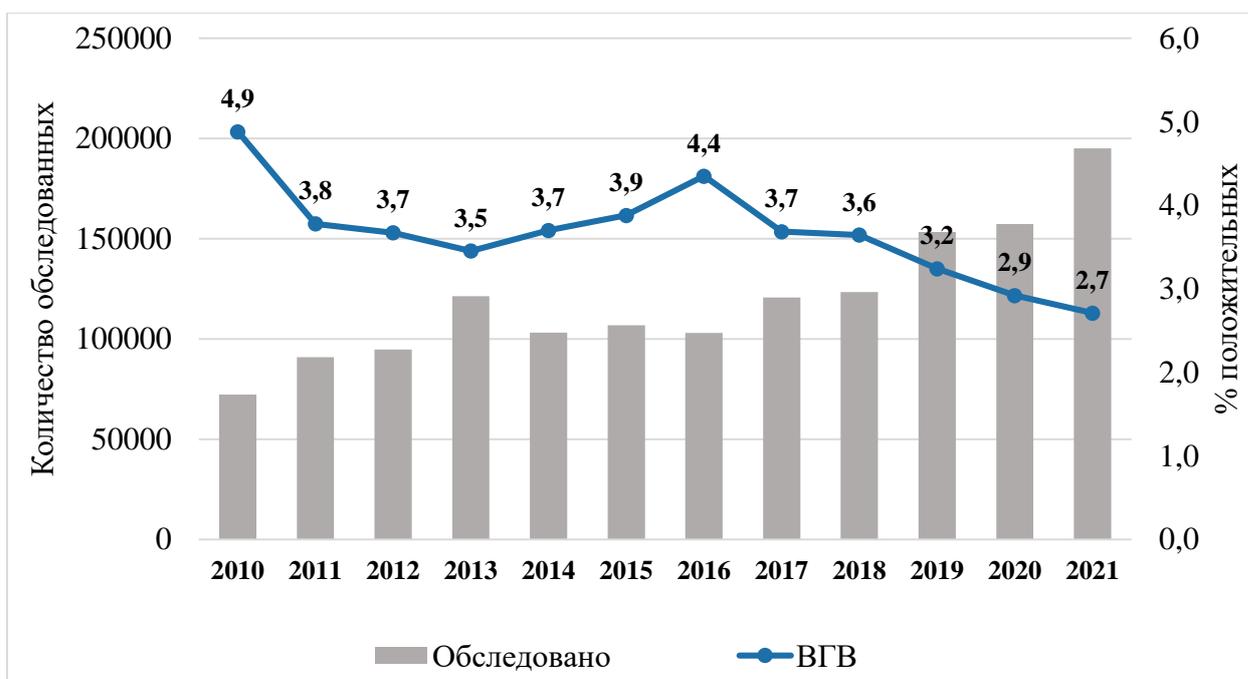


Рисунок 3.2.4 Количество ежегодно обследованных лиц и доля положительных на вирусный гепатит В в Кыргызской Республике за 2010-2021 гг.

С 2010 по 2018 гг. распространенность среди обследованных оставался стабильным с незначительными колебаниями, при этом средний ежегодный показатель составил $3,9 \% \pm 0,1$. С 2019 г. наблюдается снижение доли положительных на ВГВ среди обследованных, что соответствует тенденциям снижения заболеваемости ВГВ по республике за последние годы. Количество обследованных за последние 12 лет выросло в 2,7 раза, распространенность ВГВ в 2021 году ($2,7 \pm 0,01$ и 95 % ДИ 2,6-2,8) снизилась на 81,5 % по сравнению с 2010 годом ($4,9 \pm 0,1$ и 95 % ДИ 4,7-5,1).

Для оценки распространенности ВГВ среди общего населения, обследовали 1069 лиц жителей г. Бишкек на маркеры вируса гепатита В. Результаты исследований представлены в таблице 3.2.2. Распространенность маркера текущей инфекции ВГВ среди населения составил $3,1 \% \pm 0,6$. Отмечается широкое распространение маркера инфицированности анти – НВс $23,8 \% \pm 1,3$. Доля положительных лиц на антитела к НВс (указывающий на наличие иммунитета либо от перенесенной инфекции, либо от успешной вакцинации против ВГВ) составила $33,6 \% \pm 2,3$.

Таблица 3.2.2 - Результаты обследованных на вирусный гепатит В 2018г. (Февраль-Сентябрь) г. Бишкек, n=1069 чел.

Маркеры ВГВ	Количество обследованных	Из них положительные	% ± m	95% ДИ
HBsAg (поверхностный антиген)	1069	33	3,1 ± 0,6	2,7-5,1
Anti-HBc (суммарные антитела к core-антигену вируса гепатита В)	1015	242	23,8 ± 1,3	21,2-26,4
Anti-HBs (антитела против HBsAg)	420	141	33,6 ± 2,3	29,1-38,1

Далее была изучена распространенность текущей ВГВ инфекции среди возрастных групп, а также сравнительный анализ между мужчин и женщин.

Доля позитивных на HBsAg среди мужчин и женщин статистически достоверно не отличаются (3,2 % и 2,9 % соответственно). Среди детей и подростков от 0 до 19 лет HBsAg не обнаружен. Сравнительно высокие показатели среди групп 40-44 лет (7,0 %), далее среди 45-49 лет (4,2 %) и 50-54 лет (4,8 %). При этом процент позитивности всех возрастных групп статистически достоверно не отличаются от показателя позитивности всего обследованных лиц ($P < 0,05$) (таблица 3.2.3). При сравнении результатов наших исследований с результатами аналогичного исследования проведенного до вакцинального периода (Нурматов З.Ш. соавт., 1999 г.) установлена, что распространенность HBsAg снижена на 45,6 % (с 5,7 в 1999 г. - до 3,1 в 2018 г.), за этот период доля населения инфицированных вирусом гепатита В (anti-HBc-total) снижена в 2,7 раза, с 65,1 % в 1999 г. – до 23,8 % в 2018 г. (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.3 - Результаты обследований на HBsAg по полу и возрастным группам в г. Бишкек, n = 1069

Возрастная группа	Количество обследованных	Из них положительные	% ± m	95% ДИ
0-4 года	31	0	0,0	
5-9 лет	60	0	0,0	
10-14 лет	60	0	0,0	
15-19 лет	63	0	0,0	
20-24 лет	109	3	2,8 ± 1,6	-0,3 – 5,9
25-29 лет	121	4	3,3 ± 1,6	0,1 – 6,5
30-34 лет	106	4	3,8 ± 1,9	0,2 – 7,4
35-39 лет	105	4	3,8 ± 1,9	0,1 – 7,5
40-44 лет	100	7	7,0 ± 2,6	2,0 – 12,0
45-49 лет	96	4	4,2 ± 2,0	0,2 – 8,2
50-54 лет	105	5	4,8 ± 2,1	0,7 – 8,9
55-59 лет	113	2	1,8 ± 1,3	0,7 – 4,3
Всего	1069	33	3,1 ± 0,5	2,1 – 4,1
Мужчины	491	16	3,25 ± 0,8	1,7 – 4,8
Женщины	578	17	2,94 ± 0,7	1,6 – 4,3

Таблица 3.2.4 - Результаты выявления маркеров ВГВ инфекции среди населения Кыргызской Республики (1999 г.)

Возрастные группы (в годах)	Количество исследований, n	Маркеры ВГВ					
		HBsAg		анти-HBc		анти-HBs	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-6	116	5	4,3	75	64,6	23	20,8
7-14	147	11	7,4	117	79,6	20	13,6
15-29	118	6	5,1	78	66,1	6	5,1
30-49	100	6	6,0	58	58,0	6	6,0
>50	72	4	5,5	32	44,4	31	43,1
Всего	553	32	5,7	360	65,1	86	15,5

Таким образом, результаты исследований по ГВ представленные в таблице 3.2.4, свидетельствуют что ГВ в до вакцинальный период являлся одной из

приоритетных инфекций для республики, около 6% населения являлись хроническими носителями вируса, более 65% инфицировались ВГВ, отмечались высокие показатели заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции. Универсальная иммунизация новорожденных, начатая в 2000 г. в республике, за наблюдаемый период имела значительный социальный эффект - снизилась заболеваемость острыми ГВ, снизились показатели распространенности.

3.3. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту С (ГС) в Кыргызской Республике.

В Кыргызской Республике ГС официально регистрируется с 1996 года, когда в службах санитарно-эпидемиологического контроля был внедрен метод иммуноферментного анализа (ИФА). В отчетную форму №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний» регистрируются впервые выявленные острая форма ВГС, «Носители ВГС» и хронические вирусные гепатиты (ХВГ) без этиологической расшифровки. В целях улучшения эпиднадзора за хроническими вирусными гепатитами согласно приказам МЗ КР №488 и №610 с 2010 года в отчетную форму №12 «Отчет о заболеваемости и профилактической работы (центра семейной медицины, диспансера)» включены этиологические формы хронических вирусных гепатитов. Многолетняя динамика заболеваемости острым и хроническим вирусным гепатитом С (ОГС и ХГС) представлена на рисунке 3.3.1.

Показатель заболеваемости ОГС за анализируемый период колебался в пределах от 0,8 до 2,9 на 100 тыс. населения, с 2000 г. по 2007 г. наблюдается рост в 1,7 раз и с 2008 года идет постепенное снижение заболеваемости в 3,6 раза, с исключением 2020 г. Рост показателя заболеваемости в 2023 году связано с улучшением мероприятий по диагностике ВГ на бесплатной основе в организациях здравоохранения.

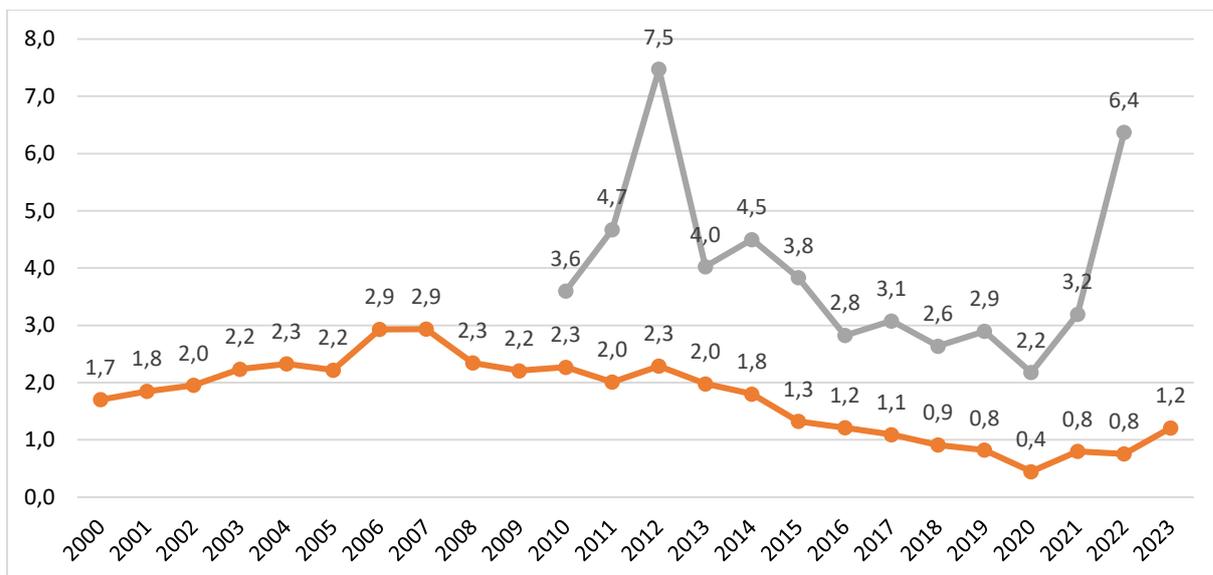


Рисунок 3.3.1 - Многолетняя динамика заболеваемости ОГС и ХГС в Кыргызской Республике на 100 000 населения.

Средний показатель заболеваемости ХГС за 2010-2021 гг. превышает в 2,6 раза показателя ОГС. Самый высокий показатель отмечается в 2012 г. 7,5 на 100 тыс. населения. С 2013 по 2019 гг. наблюдается незначительное снижение показателя заболеваемости ХГС в 1,4 раза за исключением 2016 г., в 2020 году произошло незначительное снижение ОГС и ХГС по сравнению с предыдущим годом, что предположительно связано с влиянием пандемии COVID-19 на систему эпидемиологического надзора в стране. Но в 2021 г. показатель ВГС снова вырос до пандемического уровня. Количество выявленных случаев ХГС за последние годы имеет четко выраженную тенденцию роста, это связано с улучшением мероприятий по диагностике ВГ на бесплатной основе в организациях здравоохранения.

Сравнительно низкий показатель заболеваемости ВГС в отличии от ВГВ и ВИЧ объясняется тем, что ВГС протекает, в основном бессимптомно и проявляется в поздних стадиях заболевания.

За анализируемый период средний уровень регистрации «Носительство ВГС» превалировал ХГС в 9,2 раза, а ОГС в 18,3 раза. Относительно высокая регистрация пациентов, входящих в группу «Носительство ВГС» по сравнению с ХГС и ОГС, объясняется тем, что большинство людей после

первичной идентификации наличия anti-HCV, при отсутствии клиники не обращаются к врачу для дальнейшего клинико-лабораторного обследования активности процесса, из-за отсутствия информации, возможности и/или отсутствия современных ПЦР методов исследований в регионах, то есть, окончательная дифференциация диагноза не проводилась, и они регистрировались как «Носитель ВГС». В связи с этим, в целях стандартизации критериев диагностики и верификации клинических диагнозов, система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, (утвержденная МЗ КР в 2008 г.) была усовершенствована в 2018 г. на основании Приказа № 524 МЗ КР от 20.07.2018 в виде «Руководства по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике». С 2020 года «носительство ВГС, Z22.8» в отчетной форме №1 ДПЗиГСЭН включено в нозологию «хронический гепатит С». Снижение показателя ХГС в период 2020-2021 гг. связана с пандемией COVID-19. Количество выявленных случаев ХГС за последние годы имеет четко выраженную тенденцию роста, это связано с улучшением мероприятий по диагностике ВГ на бесплатной основе в организациях здравоохранения. Показатель заболеваемости ХГС вырос в 2,6 раза, с 13,1 в 2020 г. до 34,7 в 2023 г. на 100 тыс. населения (рисунок 3.3.2).

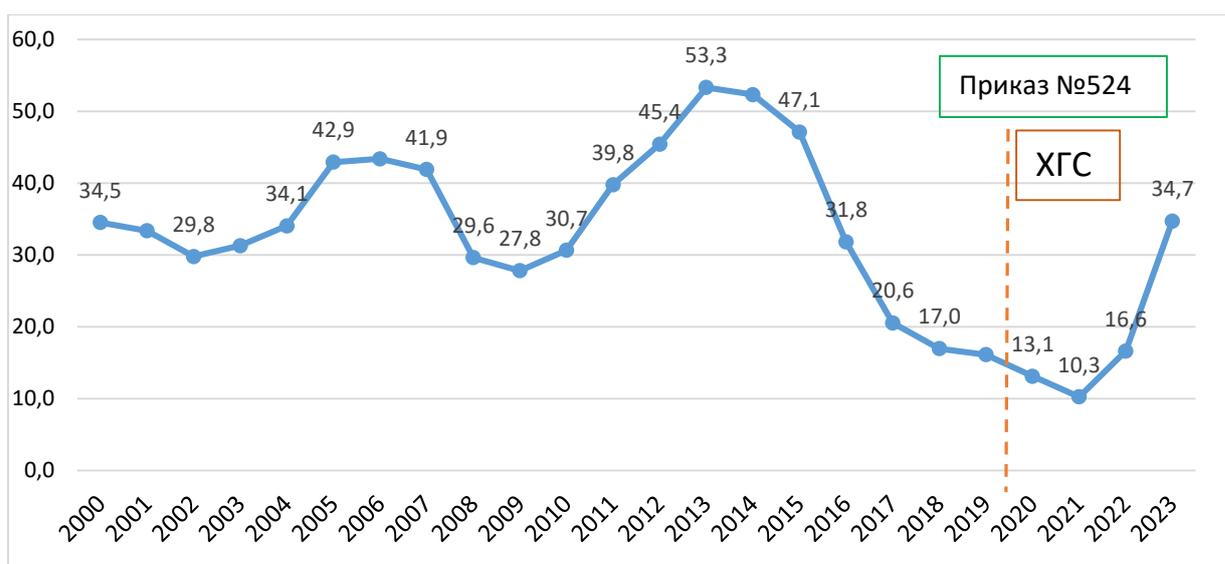


Рисунок 3.3.2 - Ежегодно выявленные случаи «Носительство ВГС» в КР на 100 тыс. населения, 2000-2023 гг.

С 2020 года впервые выявленные хронические вирусные гепатиты С включены в отчетную форму №1 ДПЗиГСЭН. За 2020 – 2023 годы всего выявлен 5303 случай вирусного гепатита С, из которого 5085 (95,9 %) ХВГС и 218 (4,1 %) ОВГС. Как показано на рисунке 3.3.3, уровень распространения ВГС отличается по регионам республики, самые высокие показатели в Нарынской (150,5 на 100 тыс. населения), Баткенской (146,1 на 100 тыс. населения), Чуйской (112,8 на 100 тыс. населения) областях, что превышает общереспубликанский показатель. Сравнительно низкий показатель заболеваемости в Таласской области - 16,1 на 100 тыс. населения.

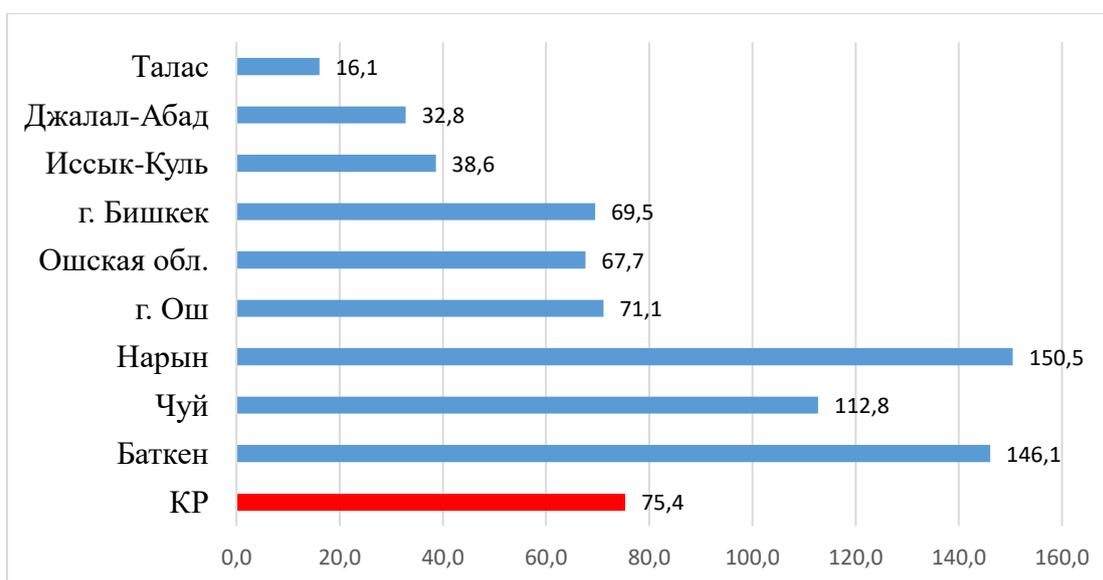


Рисунок 3.3.3 - Впервые выявленные случаи вирусного гепатита С (ХГС+ОГС) за 2020-2023 гг. по регионам КР (на 100 тыс. населения).

Анализ заболеваемости ВГС по возрастным категориям показал, что эпидемический процесс наиболее активен в возрастной группе 30-59 лет, с пиком активности больных в возрасте 30-39 лет (22,4% от общего числа случаев). Также достаточно высокие показатели среди молодежи 20-29 лет, которые составили всего 18,2 % случаев. При анализе впервые выявленных случаев острого гепатита С (по отчетной форме № 18 ДПЗиГСЭН) в динамике с 2010 по 2021 гг., то во всех возрастных группах наблюдается снижение случаев заболевания (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 - Возрастная структура ОГС в КР за 2010-2021 гг.

Возраст	2010-2013	2014-2017	2018-2021	Итого	%
0 – 6 л.	17	4	1	22	2.3
7 – 14 л.	17	4	3	24	2.5
15 – 19 л.	26	16	5	47	5.0
20 – 29 л.	91	52	28	171	18.2
30 – 39 л.	91	73	47	211	22.4
40 – 49 л.	94	61	46	201	21.3
50 – 59 л.	82	72	36	190	20.2
60 л. <	30	26	20	76	8.1
Всего	448	308	186	942	100.0

В связи с длительным инкубационным периодом ВГС проблемой остается установление причины заражения. Анализ пути передачи ВГС инфекции за последние три года показал, что 51,9 % случаев не установлены пути заражения. По итогам за 2019-2021 гг. из зарегистрированного 131 случаев ОГС установлены вероятные причины заражения всего в 48,1 % случаев. (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Вероятное место заражения при вирусном гепатите С (по данным форма №18 ДПЗиГСЭН)

Пути заражения	2019 г.		2020 г.		2021 г.		Всего	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
ВБИ всего	14	26,9	9	31,0	20	40,0	43	32,8
в т.ч. Стоматология	6	11,5	5	17,2	7	14,0	18	13,7
Хирургия	3	5,8	2	6,9	3	6,0	8	6,1
Акушерскогинекология	1	1,9	0	0	1	2,0	2	1,5
Половой путь	5	9,6	2	6,9	2	4,0	9	6,9
Контактно-бытовой	2	3,8	0	0	4	8,0	6	4,6
Салонов красоты	1	1,9	3	10,3	1	2,0	5	3,8
Не установлен	30	57,7	15	51,7	23	46,0	68	51,9
Всего зарегистрировано	52	100	29	100	50	100	131	100

Превалирует заражение, связанное с медицинскими услугами (ВБИ) 32,8 %, в том числе от стоматологических служб – 13,7 %. На втором месте половой путь передачи, составляя 6,9 % от всех случаев.

В КР в основе существующей системы статистического учёта ВГ лежит регистрация новых случаев острых форм инфекции и впервые в жизни выявленных случаев хронических форм парентеральных вирусных гепатитов, но не учитывается число больных, т.е. нет информации о распространенности. С целью определения серопревалентности вирусным гепатитом С среди населения, включая детей и взрослых, обследовали жителей г. Бишкек на наличие суммарных антител к вирусу гепатита С (anti-HCV).

Таблица 3.3.3 - Результаты обследований на вирусный гепатит С населения г. Бишкек, 2018г. (Февраль-Сентябрь), n=1069 чел.

Возрастная группа	Количество обследованных	Из них положительные	% ± m	95% ДИ
0-4 года	31	0	0,0	
5-9 лет	60	1	1,7±1,7	-1,6 – 5,0
10-14 лет	60	0	0,0	
15-19 лет	63	1	1,6±1,6	-1,5 – 4,7
20-24 лет	109	2	1,8 ±1,3	-0,7 – 4,3
25-29 лет	121	2	1,7 ±1,2	-0,6 – 4,0
30-34 лет	106	4	3,8 ±1,9	0,2 – 7,4
35-39 лет	105	11	10,5 ±3,0	4,6 – 16,4
40-44 лет	100	5	5,0 ±2,2	0,7 – 9,3
45-49 лет	96	7	7,3 ±2,7	2,1 – 12,5
50-54 лет	105	7	6,7 ±2,4	1,9 – 11,5
55-59 лет	113	11	9,7 ±2,8	4,2 – 15,2
Всего	1069	51	4,8 ±0,7	3,5 – 6,1
Мужчины	491	29	5,9 ±1,1	3,8 – 8,0
Женщины	578	22	3,8 ±0,8	2,2 – 5,4

Результаты проведенных исследований показывают, что распространенность ВГС среди всего обследованных составляет 4,8 % ± 0,7. Не обнаружен антитела ВГС среди обследованных детей 0-4 года и среди групп 10-14 лет. Выявлен у одного среди детей группы 5-9 лет. Сравнительно часто

инфицируется взрослое население, наиболее высокий показатель у возрастной группы 35-39 лет (10,5 %) и относительно больше среди мужчин, чем женщин (5,9 % и 3,8 % соответственно). Но при анализе установлено, что распространенность ВГС статистически достоверно не отличаются по возрастным группам и по полу.

Заключение.

На территории республики первый случай ВИЧ-инфекции выявлен в 1987 г. среди иностранных граждан, а среди граждан КР в 1996 г. и до 2000 г. ВИЧ-инфекция носила спорадический характер. С 2001 по 2009 гг. наблюдался постоянный рост заболеваемости (с 2,7 до 12,5 на 100 тыс. населения) и последующие годы отмечался снижения интенсивности роста заболеваемости (2023 г.-14,9). Если заболеваемости за 2001 - 2009 гг. выросла в 4,6 раза, то с 2009 по 2023 гг. рост составил всего 19,2 %.

Установлена, что в начале эпидемии ВИЧ-инфекцией в основном болели потребители инъекционного наркотиков (95,9 %), в дальнейшем наблюдалась увеличение удельного веса передачи вируса гетеросексуальном контакте (13% в 2001 г до 74,5 % в 2020 г.).

Кумулятивный показатель заболеваемости ВИЧ/СПИД до 2022 г. по республике составил 163,8 на 100 тыс. населения, самые высокие показатели отмечены в г. Ош (357,3), в Чуйской области (292,0) и в г. Бишкеке (252,6). Высокий показатель в г. Ош обусловлена географическим расположением, так как г. Ош расположен на пути наркотрафика между Афганистаном и СНГ. Анализ доли заболеваемости ВИЧ-инфекции по возрастам показал, что самая высокая доля приходится на 30-39 лет (36,1 %, $P < 0.005$), на втором месте 20-29 лет – 27 %.

За наблюдаемый период показатели заболеваемости ОВГВ снижены в 11,6 раза (2000г.-26,6 и 2023 г. 2,3), ОВГС на 29,4 % (2000г. -1,7 и 2023г.-1,2). Основным фактором снижения заболеваемости ГВ, особенно среди детей был вакцинация новорожденных который внедрен в 2001 году.

Результат исследований распространенности ВГВ среди общего населения (Бишкек, 2018) показали, что $3,1 \% \pm 0,6$ обследованных имеет маркер ГВ (HBsAg). Среди детей и подростков HBsAg не обнаружен. По сравнению с до прививочным периодом распространенность HBsAg снижена на 45,6 % (с 5,7 в 1999 г. - до 3,1 в 2018 г.), за этот период доля населения инфицированных вирусом гепатита В снижена в 2,7 раза (anti-HBc-total: 65,1 % в 1999 г. – 23,8 % в 2018 г.). Распространенность ГС (anti-HCV) в целом составил 4,8 %, 95% ДИ: 3,5 – 6,1. Наиболее высокий показатель отмечен у возрастной группы 35-39 лет (10,5 %).

Количество выявленных случаев ХГВ и ХГС за последние годы имеет четко выраженную тенденцию роста, это связано с улучшением мероприятий по диагностике ВГ на бесплатной основе в организациях здравоохранения. Показатель заболеваемости ХГВ выросла в 2,9 раза (с 36,1 в 2020 г. до 96,9 в 2023 г. на 100 тыс. населения), показатель заболеваемости ХГС в 2,6 раза (с 13,1 в 2020 г. до 34,7 в 2023 г. на 100 тыс. населения).

ГЛАВА 4

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С

Изучение эпидемиологических особенностей коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С проводилось на основании наблюдения 238 лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, которые находятся на диспансерном учете в РЦКГВГиВИЧ и Ошском ОЦКГВГиВИЧ. Выборка исследуемой группы проводилась в течение 2012 г. Наблюдение и обследование на вирусные гепатиты выбранной группы продлилось до 2021 года. Возрастная и половая характеристика выборки представлены в таблице 4.1. Возраст обследованных было от 2 до 59 лет. Средний возраст обследованных составил 24,7 лет. В группе 0-9 лет все дети были в возрасте 2-6 лет. В группу 10-19 лет вошли только двое подростков 10 и 16 лет.

Таблица 4.1 - Возрастно-половая структура обследуемой группы ВИЧ-инфицированных (n= 238), 2012 г.

Возрастная группа / пол	Количество обследованных	Доля от общего числа
0 – 9 лет	77	32.4 %
10 – 19 лет	2	0.8 %
20 – 29 лет	46	19.3 %
30 – 39 лет	67	28.2 %
40 – 49 лет	39	16.4 %
50 -59 лет	7	2.9 %
Всего	238	100 %
Мужчины	141	59,2 %
Женщины	97	40,8 %

Анализ эпидемиологических данных обследованных лиц показал, что из 238 больных 71 (29,8 %) лица, употребляющие инъекционные наркотики (ЛУИН), 55 (23,1 %) лица, бывшие в контакте с инфицированными ВИЧ (половой, бытовой и медицинский контакт), 48 (20,2 %) лица обследованные

по клиническим показаниям, 18 (7,6 %) дети, родившиеся от ВИЧ-позитивных женщин и 7 (2,9 %) медицинские работники (рисунок 4.1).

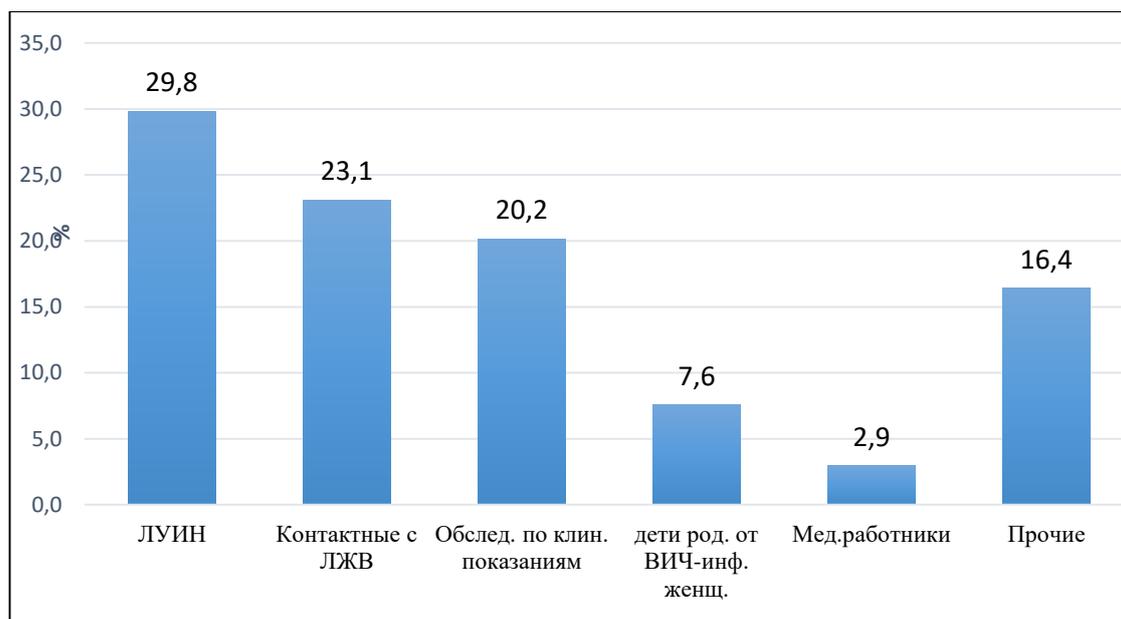


Рисунок 4.1 – Характеристика обследуемой групп ЛЖВ по контингенту обследования (n=238).

Среди ВИЧ-инфицированных ЛУИН основную долю составляли мужчины (88,9 %, $p < 0,01$), среди контактных с ЛЖВ 27 имели половой контакт и 28 медицинский контакт, т.е. инфицированные в организациях здравоохранения. Среди обследованных по клиническим показаниям 32 составляли дети от 2 до 10 лет. А также все инфицированные вертикальным путем были дети 2-6 лет.

4.1. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных

Все пробы крови обследованных лиц были исследованы на наличие маркеров вируса гепатита В и С методом иммуноферментного анализа (ИФА). За период наблюдения исследуемой группы, всего 141 лиц (59,2 %) имели маркеры вируса гепатита В и/или С. При этом распространенность ВГС/ВИЧ в 3,1 раза было больше по отношению ВГВ/ВИЧ (52,9 % и 17,2 % соответственно). При первичном обследовании в 2012 году, из 238 обследованных лиц HBsAg был обнаружен у 28 (11,8 %) и последующие

годы еще инфицировались 13 лиц, в итоге в 2021 году всего 41 (17,2 %) были коинфицированы ВИЧ/ВГВ. В 2012 году из 238 обследованных ЛЖВ у 46,6 % обнаружен ВГС, последующие годы наблюдения еще 15 ЛЖВ заражались ВГС и в итоге всего 52,9 % были коинфицированные ВИЧ/ВГС, в том числе 26 имели маркеры ВГВ и ВГС (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Результаты обследований ВИЧ-инфицированных на маркеры ВГВ и ВГС (n= 238), 2012-2021 гг.

Маркеры ВГ	Количество обследованных	Положительные		% ±m	95 % ДИ
		2012 г.	2021 г.		
ВГВ HBsAg	238	28	41	17,2 % ± 2,4	12,4 – 22,0
ВГС Anti-HCV	238	111	126	52,9 % ± 3,2	46,6 – 59,2
HBsAg+ anti-HCV	238	15	26	10,9 % ± 2,0	6,9 – 14,9

Уровень распространения маркеров ВГВ и ВГС среди обследованных лиц ВИЧ-инфекцией отличаются между мужчинами и женщинами. ВГС/ВИЧ статистически достоверно часто встречается у мужчин (43,3 %; 95 % ДИ: 35,1- 51,5), чем среди женщин (21,6 %; 95%ДИ: 13,4 – 29,8), а также микст гепатиты (ВГВ+ВГС) больше среди мужчин, чем среди женщин (14,2 % против 5,2 %). А коинфицирование ВГВ/ВИЧ сравнительно больше среди женщин (6,2 %; ДИ: 1,4 – 11,0) чем среди мужчин (4,9 %; ДИ: 1,3 – 8,5), но статистически достоверно не отличаются.

Для оценки распространенности коинфекции среди различных категорий больных, были проведены анализ данных, полученных от 238 обследованных лиц ВИЧ-инфекцией. Результаты представлены на рисунке 4.1.1.

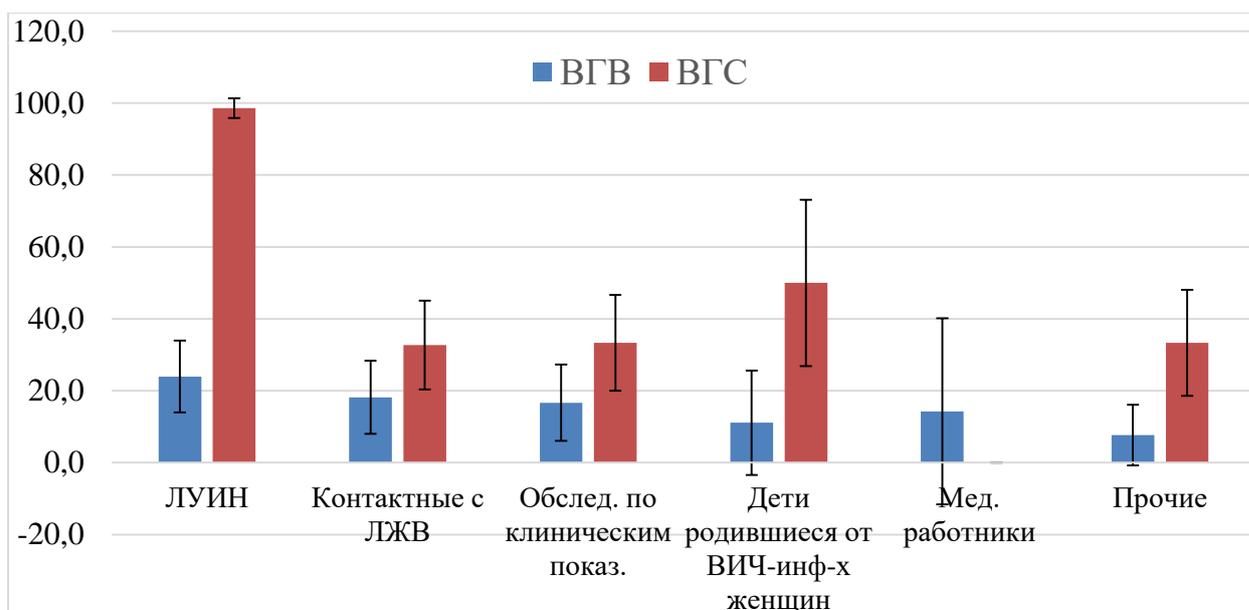


Рисунок 4.1.1 - Распространенность ВГВ и ВГС среди больных ВИЧ-инфекцией относительно по группам риска в КР, n=238.

Результаты наших исследований установили, что среди 71 ПИН анти-НСV был выявлен у 70 (98,6 %) и из них у 17 (23,9 %) также обнаружен гепатит В, а HBsAg как моноинфекция, не обнаружен. Во всех остальных группах распространенность ВГС статистически достоверно ниже по сравнению с ЛУИН и распространенность ВГВ и ВГС между ними статистически достоверно не отличается. В отличие от остальных групп, среди ЛУИН уже в начале наблюдения (2012 г.) у 97,2 % был обнаружен маркер ВГС, т. е. ранняя коинфицирования ВИЧ/ВГС. Среди детей, инфицированных ВИЧ/ВГВ 75 % не были привитыми против гепатита В, а 25 % получали вакцину после инфицирования с ВГВ.

Таблица 4.1.2 - Распространение ВГВ и ВГС среди ЛЖВ по возрастным группам в КР, n=238

Возрастная группа	ВГВ (%)	ВГС (%)	ВГВ+ВГС	Всего ВГ (%)	95% ДИ
0 – 9 лет	5,2	11,7	2,6	19,5	10,7 – 28,3
10 – 19 лет	0,0	0,0	0,0	0,0	
20 – 29 лет	6,5	32,6	15,2	54,3	39,9 – 68,7

30 – 39 лет	7,5	47,8	9,0	64,2	52,7 – 75,7
40 – 49 лет	2,6	56,4	23,1	82,1	70,1 – 94,1
50 -59 лет	0.0	42,9	14,3	57,1	20,4 – 93,8

Инфицирование вирусными гепатитами в целом у ВИЧ-позитивных лиц имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Распространение ВГВ среди возрастных групп статистически достоверно не отличается. Обнаружение ВГС увеличивается с возрастом: среди детей 2-6 лет – 6,5 % (95 % ДИ: 1,0-12,0), 20-29 лет – 26,1 % (95 % ДИ: 13,4-38,8), 30-39 лет – 52,2 % (95 % ДИ: 40,2-64,2), 40-49 лет – 66,7 % (95 % ДИ: 51,9-81,5) и в группе 50-59 лет – 57,1 % (95 % ДИ: 20,4-93,8).

4.2. Сравнительная оценка распространенности вирусных гепатитов В и С среди ВИЧ-инфицированных и условно здорового населения.

Для оценки распространенности вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-позитивных проводили сравнительных анализ с контрольной группой, т.е. сравнивали уровень распространенности ВГВ и ВГС среди ВИЧ-позитивных и среди условно здорового населения. Результаты проведенных анализов представлены в таблицах 4.2.1 и 4.2.2.

Таблица 4.2.1 - Результаты обследований на маркер вирусного гепатита В (HBsAg) лиц, живущих с ВИЧ и условно здорового населения по возрастным категориям в Кыргызской Республике.

Возраст	ЛЖВ				Условно здоровое население			
	Обсл.	Пол.	% ± m	95% ДИ	Обсл.	Пол.	% ± m	95% ДИ
0-9 л.	77	12	15,6 ± 4,1	7,5-23,7	91	0	0,0	
10-19 л.	2	0	0	0	123	0	0,0	
20-29 л.	46	9	19,6 ± 5,9	8,1-31,1	230	7	3,0 ± 1,1	0,8-5,2
30-39 л.	67	11	16,4 ± 4,5	7,5-25,3	211	8	3,8 ± 1,3	1,2-6,4
40-49 л.	39	9	23,1 ± 6,7	9,9-36,3	196	11	5,6 ± 1,6	2,4-8,8

50-59 л	7	0	0	0	218	7	3,2 ± 1,2	0,9-5,5
Всего	238	41	17,2 ± 2,4	12,4-22,0	1069	33	3,1 ± 0,5	2,1-4,1

*Обсл. – количество обследованных

** Пол. – количество положительных результатов

Сравнительный анализ показал, что распространенность HBsAg у ЛЖВ и условно здоровых лиц статистически достоверно отличается ($P < 0.05$). Распространенность HBsAg у ЛЖВ составил 17,2 % (95 % ДИ: 12,4- 22,0) и у здорового населения составил 3,1 (95 % ДИ: 2,1-4,1) (таблица 4.2.1). Распространенности HBsAg среди возрастных групп ЛЖВ статистически достоверно не отличаются от среднестатистического показателя. А среди здорового населения до 19 лет не обнаружен HBsAg, наиболее высокий процент положительности у группы 40-49 лет. Отсутствие HBsAg среди здорового контингента до 19 лет объясняется проводимой в республике вакцинацией против гепатита В среди новорожденных начиная с 2001 года.

По результату обследования на антитела ВГС (таблица 4.2.2) установлен, что ВГС широко распространен среди ЛЖВ, составив 52,9 % от числа обследованных и в 11 раза превышает от показателя положительности условно здорового населения (4,8 %). Статистически достоверно отличается $P < 0,01$.

Таблица 4.2.2 - Результаты обследований на антитела ВГС лиц живущие с ВИЧ и условно здорового населения по возрастным категориям.

Возраст	ЛЖВ				Условно здоровое население			
	Обсл.	Пол.	% ± m	95% ДИ	Обсл.	Пол.	% ± m	95% ДИ
0-9 л.	77	25	32,5 ± 5,3	22,0-43,0	91	1	1,1 ± 1,1	1,0-3,2
10-19 л	2	0	0	0	123	1	0,8 ± 0,8	0,8-2,4
20-29 л	46	22	47,8 ± 7,4	33,4-62,2	230	4	1,7 ± 0,9	0,0-3,4
30-39 л	67	44	65,7 ± 5,8	54,3-77,1	211	15	7,1 ± 1,8	3,6-10,6
40-49 л	39	31	79,5 ± 6,5	66,8-92,2	196	12	6,1 ± 1,7	2,7-9,5
50-59 л	7	4	57,1 ± 18,7	20,4-93,8	218	18	8,3 ± 1,9	4,6-12,0
Всего	238	126	52,9 ± 3,2	46,6-59,2	1069	51	4,8 ± 0,7	3,5-6,1

*Обсл. – количество обследованных

*** Пол. – количество положительных результатов*

При анализе по возрастным группам обследованных на ВГС (a-HCV-total) среди ЛЖВ, высокий процент положительности имеют возрастные группы 40-49 лет (79,5 %; 95%ДИ: 66,8-92,2), а дети в возрасте 0-9 лет имеют относительно низкий процент положительности 32,5 % (95% ДИ: 22,0-43,0), что статистически достоверно отличаются от среднестатистического показателя и от возрастных групп 30-39 лет, 40-49 лет. При сравнении с контрольной группой (здоровое население) по всем возрастным категориям ЛЖВ имеет высокий процент положительности. Это обусловлено тем, что по данным РЦКГВГиВИЧ ВИЧ инфекция в Кыргызской Республике находится на концентрированной стадии, т. е. распространена преимущественно среди ключевых групп населения. По результатам дозорного эпидемиологического надзора (ДЭН) 2016 года среди обследованных лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), выявлен ВИЧ у 14,3 %, среди заключенных – 11,0 %, среди мужчин - гомосексуалов (МСМ) – 6,6 %, среди секс работников (СР) – 2,0 %. Вышеуказанные группы в основном состоят из взрослого населения, и этим обусловлен высокий уровень распространенности гепатита С среди взрослого населения по сравнению с показателями детского населения.

4.3. Молекулярная эпидемиология коинфекции ВИЧ+ВГС и ВИЧ+ВГВ

Для качественного и количественного определения РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В и для определения их генотипов, были исследованы пробы крови 59 коинфицированных ВГС/ВИЧ (anti-HCV положительные) и 15 коинфицированных ВГВ/ВИЧ (HBsAg положительные). Исследования проводились методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с последующим генотипированием в лаборатории вирусологии ФБУН «Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Результаты исследований показывают, что среди

anti-HCV положительных 59 ЛЖВ у 37 (62,7 %) выявлен РНК ВГС, из которых большинство имеют высокий уровень вирусной нагрузки:

- низкая вирусная нагрузка (<300 до 2000 МЕ/мл) – 3 (8,1 %)
- умеренная вирусная нагрузка (от 2000 до 100 000 МЕ/мл) – 4 (10,8 %)
- высокая вирусная нагрузка (> 100 000 МЕ/мл) – 30 (81,1 %)

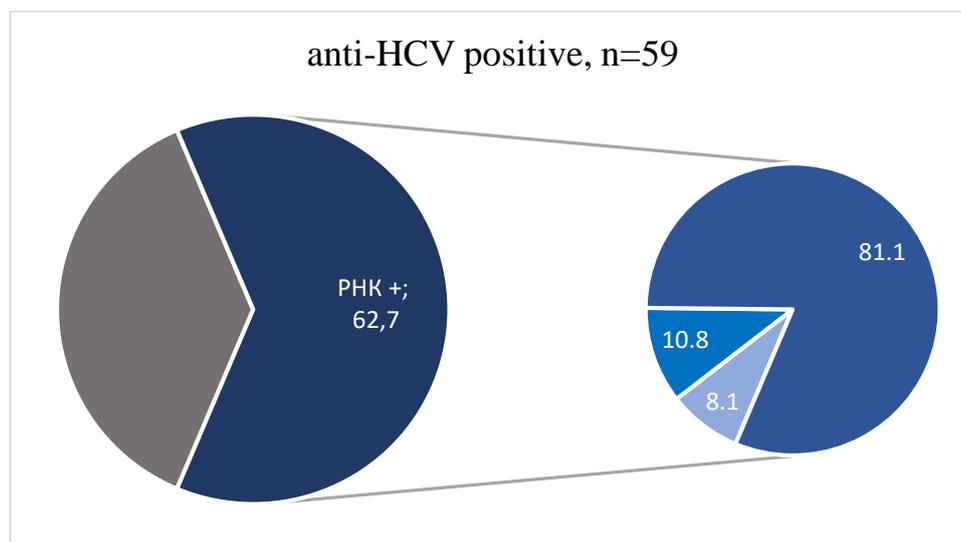


Рисунок 4.3.1 - Результаты молекулярно-генетических исследований anti-HCV положительных проб крови, коинфицированных ВГС/ВИЧ.

Среди исследованных 59 проб, ВИЧ-инфицированных серопозитивные на anti-HCV 46 были потребители инъекционных наркотиков, среди них активная форма вирусного гепатита С была у 67,4 %, один был MSM и у него активная форма ВГС и остальные 12 из общего населения, среди них активная форма ВГС установлена у 41,6 %. По результату наших исследований установлено, что обнаружение РНК ВГС среди ВИЧ-инфицированных с anti-HCV положительным результатом ниже по сравнению с общим населением. Ранее проведенные исследования по ВГС среди общего населения в Кыргызстане установили, что РНК ВГС выявляется у 74,8 % из anti-HCV положительных лиц (Суранбаева Г.С. 2012 г.) [141], Касымбекова К.Т. 2013 г., среди 1153 anti-HCV положительных у 588 (50,9 %) выявлен РНК ВГС [139]; Мурзакулова А.Б. 2014г., из ХВГС 74,8 % выявлен РНК ВГС [140].

Также была исследована молекулярно-генетическим методом 101 проба сывороток крови ВИЧ-инфицированных лиц, серонегативных на anti-HCV, с целью определения скрытых форм вирусных гепатитов и у 19 (18,8 %; 95 % ДИ: 11,2-26,4) обнаружен РНК ВГС. Результаты представлены на рисунке 4.3.2.

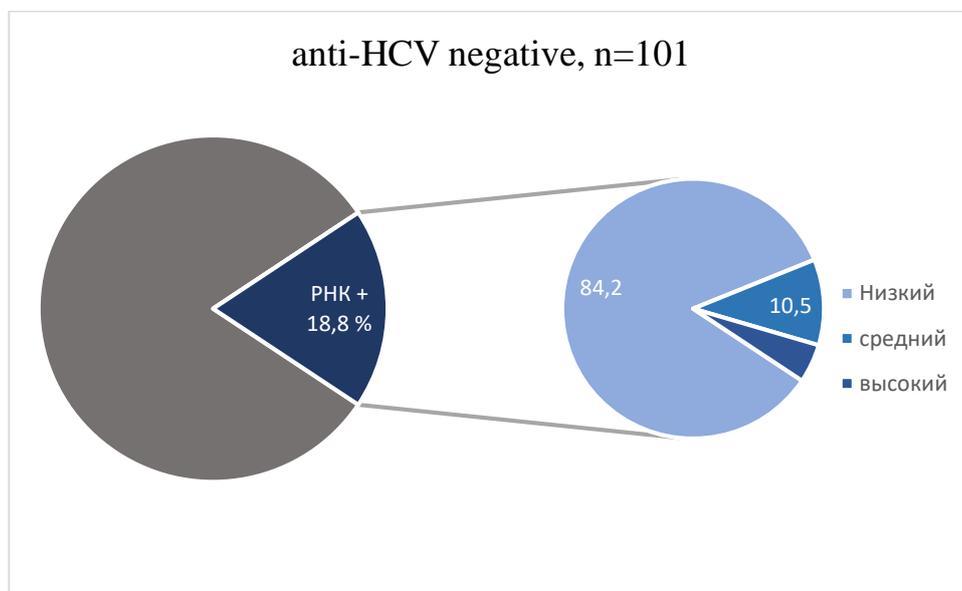


Рисунок 4.3.2 - Результаты ПЦР исследований anti-HCV отрицательных проб крови, ко-инфицированных ВГС/ВИЧ.

Как видно на рисунке 4.3.2, ПЦР метод диагностики позволил дополнительно выявить еще 19 пациентов с ВГС-инфекцией, у 16 (84,2 %) из которых обнаружена низкая концентрация вирусной РНК. Предположительно, они находились на ранней стадии первичной инфекции. В данном случае нельзя исключить также наличие скрытой формы гепатита С. Эти скрытые формы ВГС чаще всего встречались среди детей от 3 до 5 лет (73,7 %), остальные 26,3 % составили взрослые в возрасте от 27 до 37 лет, которые заразились ВИЧ-инфекцией половым путем, и среди них не наблюдались потребители инъекционных наркотиков.

По литературным данным можно выделить 3 основные причины ложноотрицательных результатов вирусологического исследования у пациентов с угнетенным иммунитетом: низкая репликативная активность

вируса; патогенез инфекции на фоне измененного состояния иммунитета; «негативное окно».

В образцах крови ВИЧ-инфицированных положительных на HBsAg, ДНК ВГВ выявлена в 9 (60,0 %) случаях из 15, из-за малого количества обследованных 95 % доверительный интервал имеет широкий диапазон (35,2-84,8). Полученный нами результат статистически достоверно не отличается от ранее проведенных исследований, посвящённых изучению хронического вирусного гепатита В в общей популяции КР: Суранбаевой Г. С. 2012 г., репликативная фаза наблюдалась у 71 (73,2 %; ДИ: 64,4-82,0) больного из 97 ХВГВ [141]; Касымбековой К.Т. 2013 г. из 497 обследованных у 185 (37,2 %) обнаружен ДНК ВГВ [139].

Таблица 4.3.1 - Результаты ПЦР исследований HBsAg положительных и отрицательных проб крови коинфицированных ВГВ/ВИЧ, n=162

ИФА	ПЦР исследование			95 % ДИ
	обследовано	ДНК +	% положит.	
HBsAg positive	15	9	60,0 %	35,2 – 84,8
HBsAg negative	147	8	5,4 %	1,7 – 9,1

Для хронической инфекции ВГВ характерны стабильное присутствие HBsAg не менее 6 мес. (с или без сопутствующего HBeAg), за исключением скрытой формы заболевания, характеризующейся отсутствием HBsAg, крайне низкий уровень ДНК HBV в сыворотке крови (< 200 МЕ ДНК ВГВ на мл) [142].

В нашем исследовании в группе HBsAg- негативных ВИЧ-инфицированных ДНК ВГВ выявлена у 8 (5,4 %) обследованных качественным ПЦР методом (таблица 4.3.1). При этом 4 из них одновременно были обнаружены РНК ВГС, из которых у троих не обнаружены антитела к HCV, т.е. у троих ЛЖВ скрытые микст-гепатиты ВГВ+ВГС с отсутствием маркеров HBsAg и anti-HCV. При анализе по возрастам, из 8 мутантных или скрытых форм 6

были дети в возрасте 3-6 лет и двое были взрослые в возрасте 42 лет потребители инъекционных наркотиков.

Результат научной работы авторов Останкова Ю.В и др. по изучению вируса гепатита В у HBsAg -негативных доноров крови в г. Астана, Казахстан близок с нашими результатами, из 500 обследованных у 47 (9,4 %) обнаружена ДНК ВГВ с низкой вирусной нагрузкой. При дальнейшем секвенировании выборки определено разнообразие последовательностей нуклеотидов, что дополнительно указывает на достоверность выявленных мутантных форм ВГВ у доноров крови.

Проведение генотипирования изолятов ВИЧ в Кыргызской Республике показало преобладание рекомбинантных форм CRF_AG (56,1 %), при этом 83,3 % случаев генотип CRF_AG встречается у коинфицированных с ВГС.

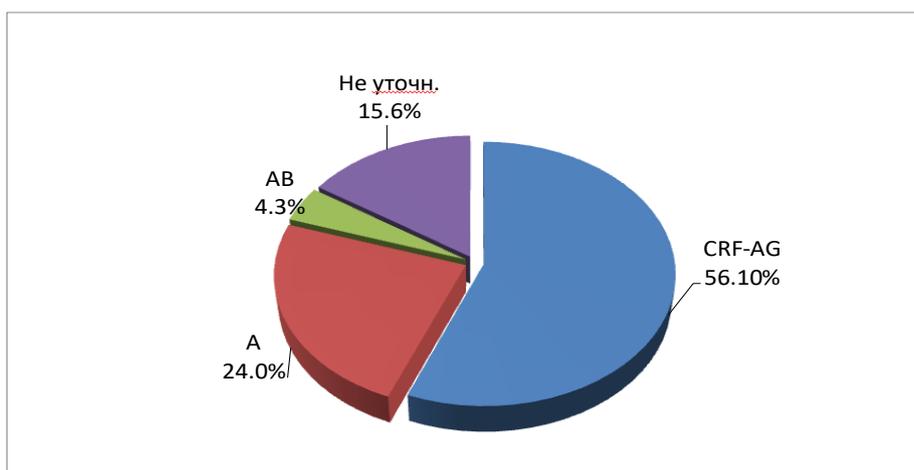


Рисунок 4.3.3 - Результаты генотипирования ВИЧ циркулирующие на территории КР, 2013 г. N= 20

Установлена также циркуляция генотипов А (24 %) и АВ (4,3 %) ВИЧ. Полученные нами данные согласуются с результатами научного исследования по изучению генотипов ВИЧ-1 в Кыргызской Республике, (Mariya V. Sivay et al. 2021), которые показали преобладание циркуляции двух вариантов ВИЧ-1 — CRF02_AG и подтип А6 в республике [143]. CRF02_AG преимущественно циркулирует в Западной Африке (Vbosa et al., 2019), но с 1999 г. эта рекомбинантная форма постоянно выявляется в среднеазиатских странах (Laga et al., 2015; Айбекова и др., 2018) [144,145].

CRF02_AG циркулирующий в Средней Азии, филогенетически отличается от генотипа циркулирующих в африканских странах [146].

Для определения генотипических особенностей вируса гепатита С у коинфицированных ВГС/ВИЧ было проведено молекулярно-генетическое исследование 35 проб умеренной и высокой вирусной нагрузкой. Определяли наиболее распространенные генотипы: 1b, 1a, 2 и 3a (рисунок 4.3.4).

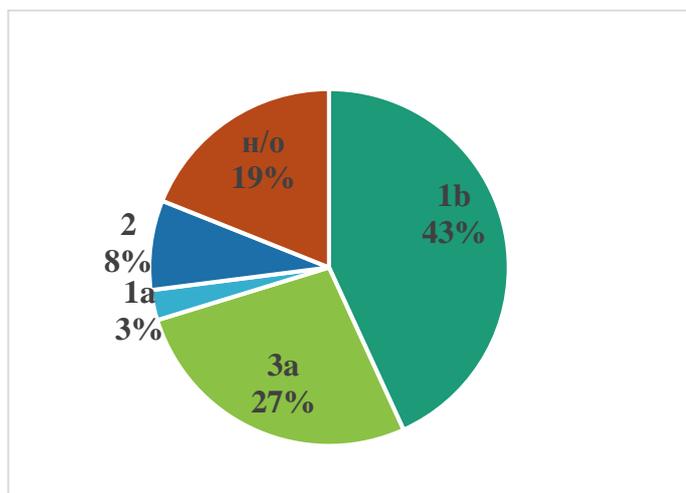


Рисунок 4.3.4 - Генотипы вируса гепатита С при коинфекции ВИЧ/ВГС в Кыргызской Республике, 2012-2013 гг.

Результат исследований показал, что среди коинфицированных ВГС/ВИЧ превалирует генотип 1b вируса гепатита С, доля от общего числа составила 45,7 %. Также значительную долю занимает генотип 3a, составляя 28,6 %. У троих выявлен генотип 2 и из них двое встречались в сочетании с генотипами 3a и 1b. У 20 % обследованных не определен генотип 1a, 1b, 2, 3a, которых необходимо дальнейшее изучение.

Результаты наших исследований установили, что частота распространения различных генотипов вируса гепатита С среди коинфицированных ВГС/ВИЧ не отличается от генотипов ВГС, распространенных среди общего населения КР (Бычкова И. Г. 2003 г., Суранбаева Г.С. 2012 г., Касымбекова К.Т. 2013 г., Мурзакулова А.Б. 2015 г., Ташполотова А.Ш. 2020 г.), во всех исследованиях превалирует 1b, затем в убывающем порядке 3a, 2, 1a [147].

Молекулярно-генетический анализ вируса гепатита В коинфицированных ВГВ/ВИЧ показал превалирование генотипа D (70 %) среди обследо-

ванных. Существенно ниже встречались генотипы А и С (20 % и 10 % соответственно).

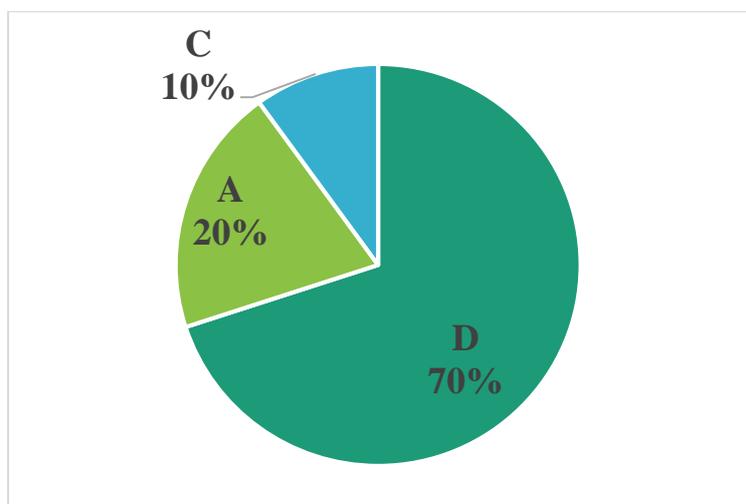


Рисунок 4.3.5 - Генотипы вируса гепатита В при коинфекции ВИЧ/ВГВ в Кыргызской Республике, 2012-2013 гг. n=10

Генотип А встречался у детей 3-6 лет. Генотипы D и С встречались среди взрослых и 75 % были потребителями инъекционных наркотиков.

По литературным данным генотип D вируса гепатита В является наиболее распространенным генотипом в России, в Центральной Азии [148,149], в том числе и в Кыргызской Республике, что согласуется с ранее полученными научными данными Заировой Г. М., Ногойбаевой К. А., посвященные исследованию хронического гепатита В в Кыргызской Республике [150,151].

Результаты наших исследований установил, что распространение генотипов ВГВ у коинфицированных ВГВ/ВИЧ не отличаются от генотипов ВГВ общего населения.

4.4. Летальность среди исследуемый группы за период наблюдения.

За период наблюдения (2012 – 2021 гг.) всего умерло 40 (16,8 %) из 238 обследуемой группы. Среди 140 коинфицированных ВИЧ/ГВ и/или ГС летальность составила 22,9 % (95% ДИ: 15,9-29,9), а среди 98 моноинфицированных с ВИЧ – 8,2 % (95 % ДИ: 2,8-13,6). Установлена, что риск умереть в течение 10 лет у коинфицированных ВИЧ/ГВ и/или ГС выше чем у моноинфицированных с ВИЧ (RR = 2,5).

Таблица 4.4.1. Летальность среди коинфицированных ВИЧ/ВГ и моноинфицированных, 2012-2021 гг.

	Количество обсл-ных	Умерло	%	95 % ДИ	RR умерших за 10 лет
Кoineфицированные ВИЧ/ВГ	140	32	22,9	15,9 – 29,9	2,5
Моноинфекция ВИЧ	98	8	8,2	2,8 – 13,6	-

Основной причиной смерти среди всех умерших был цирроз печени (20 %) и туберкулез (20 %), на втором месте пневмония (15 %) и другие ОЗ (15 %), третьем месте опухоли (10 %) в структуре причин смерти. Также были единичные случаи умерли от сепсиса, травмы, отравлении, механической асфикции и передозировки наркотика. Все умершие от цирроза печени были коинфицированные: 62,5 % - коинфицированные ВИЧ/ВГС и 37,5 % - коинфицированные ВИЧ/ВГС/ВГВ.

Заключение.

Среди ВИЧ-инфицированных широко распространен парентеральные вирусные гепатиты В (17,2 %) и С (52,9), что статистически достоверно отличается от показателя распространенности среди здорового населения где показатели составляют 3,1 % и 4,8 % соответственно. Высокие доли инфицированности ВГВ и ВГС среди ВИЧ-инфицированных обусловлены высокими рискованными поведенческими факторами, а также сниженными иммунными состояниями. В период наблюдения инфицирование гепатитом В и С среди ЛЖВ продолжалась, так в 2012 году ВГС составил 46,6 %, в 2021 году – 52,9 %, ВГВ составил 11,8 % и 17,2 % соответственно.

Наиболее высокое распространение коинфекции отмечается среди ЛУИН, ВИЧ/ВГС – 98,6 %, в том числе 23,9 % были инфицированы ВИЧ/ВГС/ВГВ.

Инфицирование вирусными гепатитами в целом у ВИЧ-позитивных нарастает с увеличением возраста, ВГВ варьировал от 15,6 % до 23,1 %, ВГС от 32,5 % до 79,5 %. Среди детей, инфицированных ВИЧ/ВГВ 75 % не были привитыми против гепатита В, а 25 % привита после инфицирование с ВГВ.

Имеется случаи выявления ДНК вирусом ГВ у 5,4 % HBsAg отрицательных и 18,8 % РНК вируса ГС среди anti-HCV отрицательных. При этом у большинства (84,2 %) были низкая концентрация вирусной РНК. По литературным данным можно выделить 3 основные причины ложноотрицательных результатов вирусологического исследования у пациентов с угнетенным иммунитетом: низкая репликативная активность вируса; патогенез инфекции на фоне измененного состояния иммунитета; «негативное окно».

Среди коинфицированных ВИЧ и вирусами гепатитов В и С превалируют генотип рекомбинантной формы CRF_AG (56,1 %) ВИЧ-1, генотипы 1b (41,5 %) и 3a (26,8 %) вируса гепатита С, генотип D (70 %) вируса гепатита В, что не отличаются от генотипов, циркулирующих среди общего населения республики.

ГЛАВА 5

СОЦИАЛЬНЫЙ УЩЕРБ ОТ КОИНФЕКЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ

5.1. Анализ смертности лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией в Кыргызской Республике.

По данным РЦКГВГиВИЧ на 01.01.2022 зарегистрировано 10535 ВИЧ-инфицированных граждан КР, а умерло 2879 лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Кумулятивно летальность составила 27,3 %: среди мужчин – 32,3% (умерло 2156 человек из 6665 зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции), среди женщин - 18,7% (умерли 723 человека из 3870 зарегистрированных). Летальность мужчин и женщин статистически достоверно отличалась ($P < 0,001$).

В Кыргызской Республике (КР) с 2001 года отмечена резкая активизация распространения ВИЧ-инфекции с параллельным ростом смертности. За анализируемый период (2001- 2021 гг.) отмечается рост показателей, заболеваемость в 4,4 раза и смертность в 23 раза (рисунок 5.1.1).

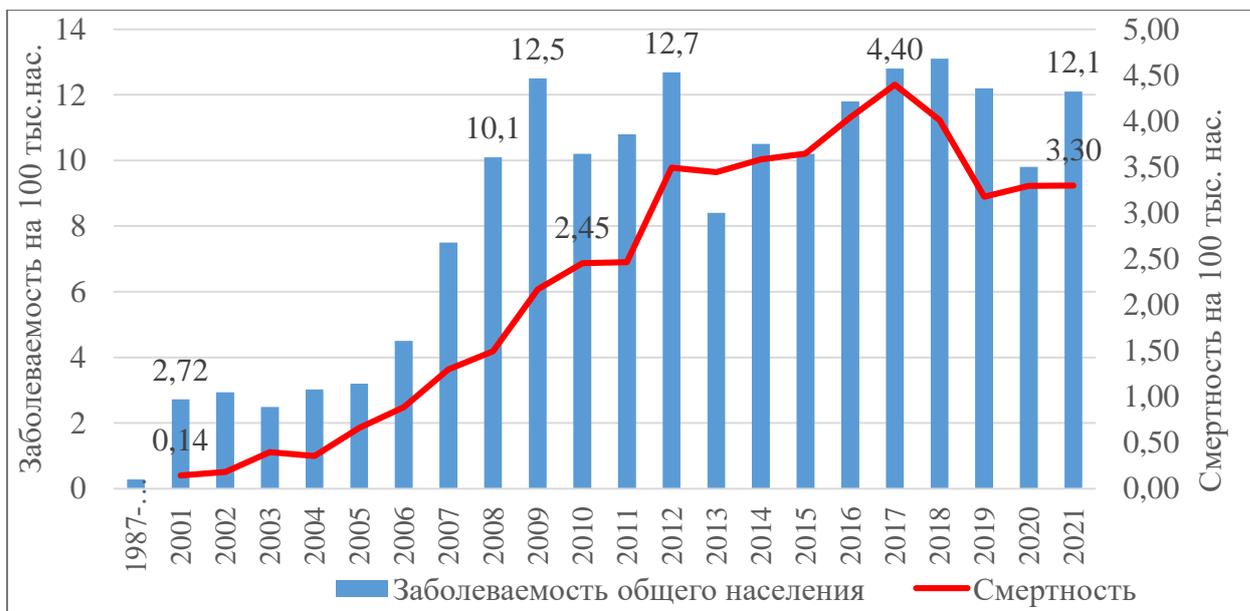


Рисунок 5.1.1 Заболеваемость и смертность от ВИЧ-инфекции в КР на 100 тыс. населения, 2000-2021 гг.

Нами проведена сравнительная оценка смертности среди лиц различных возрастных групп. Средний возраст наступления смерти от ВИЧ-инфекции за наблюдаемый период составил 39,9 лет, у мужчин- 40,5 лет, у женщин - 38 лет. В возрастной структуре умерших большую долю занимает группа 30-39 лет. При анализе в динамике, то наблюдаются изменения возрастной структуры смертности ВИЧ-инфицированных (рисунок 5.1.2).

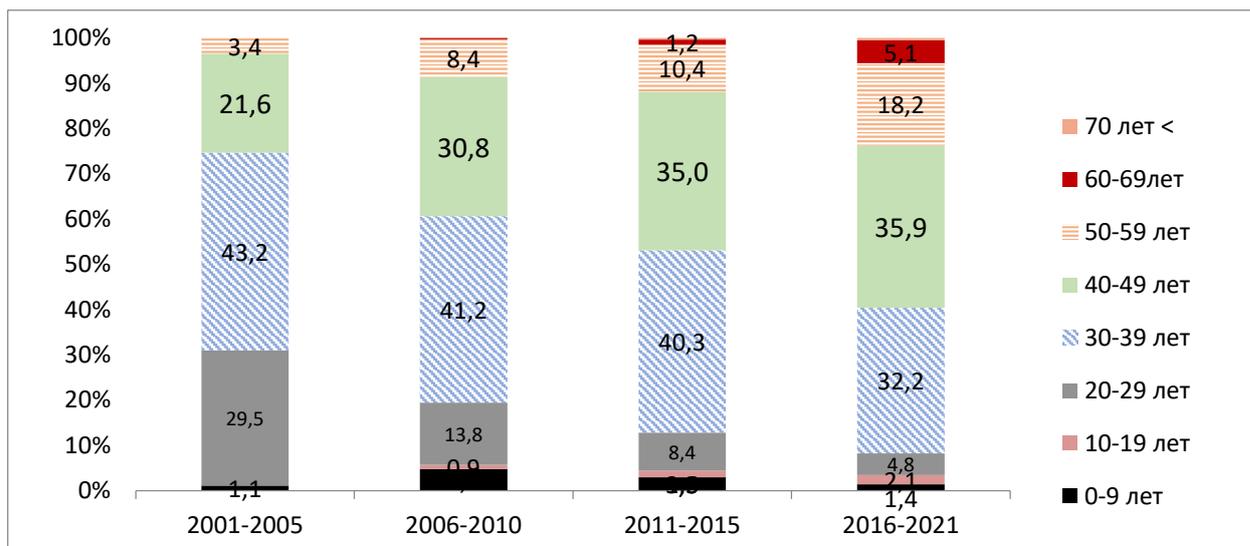


Рисунок 5.1.2 - Возрастная структура умерших ЛЖВ в динамике в КР, N=2879

Многолетний анализ доли умерших по возрастным группам среди ЛЖВ показывает, что доля детей в возрасте 0-9 лет варьировала от 1,1 до 4,8 % от всех умерших. Самая высокая доля детей среди умерших отмечена в период 2006-2010 гг. (4,8 %) и 2011-2015 гг. (3 %), это было связано с локальными вспышками заболевания детей ВИЧ/СПИДом в стационарах Ошской области.

Самую низкую долю в структуре смертности занимает в возрастная группа 10-19 лет, но в динамике наблюдался незначительный рост показателя от 0,9 (2006-2010 гг.) до 2,1 (2016-2021 гг.)

Доля умерших возрастной группы 20-29 лет имела статистически достоверную тенденцию к снижению: от 29,5% в 2001-2005 гг. до 4,8 % в

2016-2021 гг. ($P < 0,001$).

Самые высокие доли умерших с 2001 по 2015 гг. отмечались в возрасте 30-39 лет и варьировали в этот период от 40,3% до 43,2%. В последние годы доля этой возрастной группы снизилась и заняла второе место после возрастной группы 40-49 лет (32,2%). Анализ в динамике вклада в структуру умерших лиц 40-49 лет выявил постоянный рост доли умерших этого возраста - с 21,6 % до 35,9 %. Также в динамике отмечалась тенденция к росту доли умерших в возрастных группах 50 лет и старше. В целом в динамике отмечена тенденция роста доли умерших лиц старших возрастных групп, т.е. в динамике наблюдается рост продолжительности жизни ЛЖВ (рисунок 5.1.2).

Проведен анализ продолжительности жизни ЛЖВ после подтверждения ВИЧ-инфекции (с момента выявления до смерти). За 2001-2021 гг. из всех умерших 2879 ЛЖВ 36,3 % умерли в течение одного года после установления диагноза ВИЧ-инфекции.

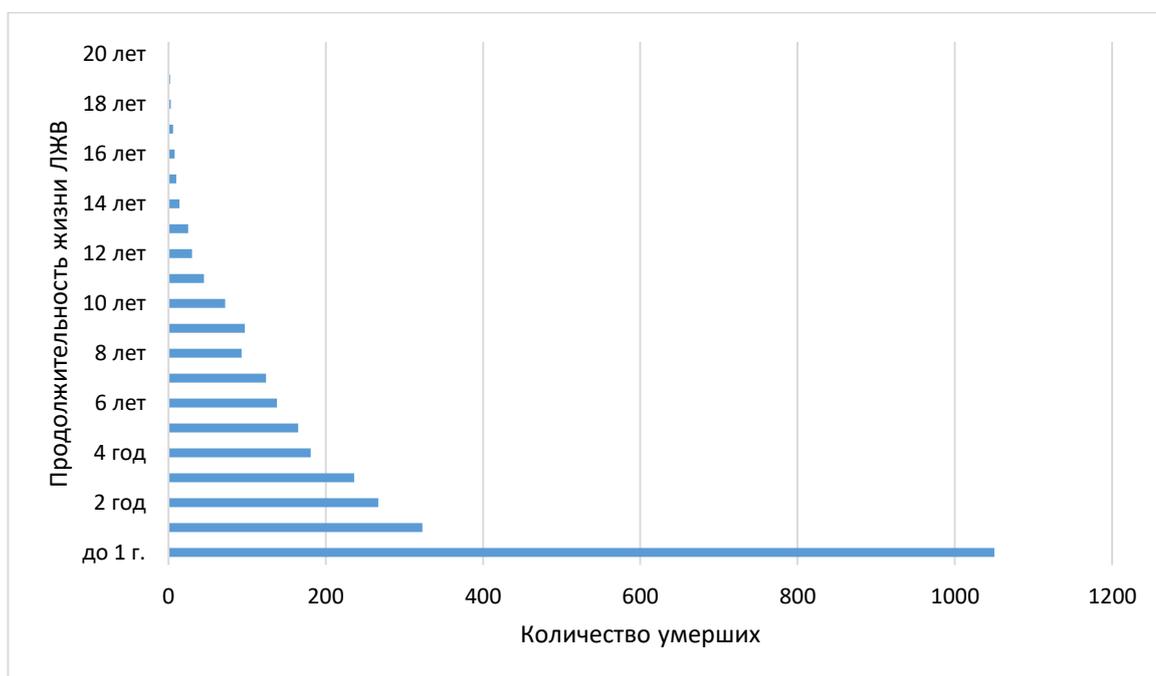


Рисунок 5.1.3 - Продолжительность жизни ЛЖВ после установления диагноза в КР за 2001-2021 гг. N= 2879

Установлено также, что у большинства умерших ВИЧ-инфекция выявлена в поздних стадиях: 32,4 % - 4- стадия, 38,7 % - 3 стадия, 12,1 % - 2

стадия, 16,7 % - 1 стадия ВИЧ-инфекции. При этом не установлена связь с продолжительностью жизни ЛЖВ и стадией выявления ВИЧ-инфекции среди всех умерших. А при изучении среди умерших, у которых смерть связана со СПИДом (692 лиц), имеется связь с продолжительностью жизни ЛЖВ и стадией ВИЧ-инфекции при выявлении (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 - Продолжительность жизни ЛЖВ в разных стадиях выявления ВИЧ-инфекции, за 2001-2021 гг. n= 692

Продолжит. жизни	1-стадия ВИЧ (%)	2-стадия ВИЧ (%)	3-стадия ВИЧ (%)	4-стадия ВИЧ (%)
≤ 1 год	26,7	15,4	50,5	53,7
2 – 5 лет	33,3	38,5	30,8	26,5
6-10 лет	40,0	46,2	15,4	16,8
≥11 лет	-	-	3,3	2,9
Итого	100	100	100	100

Как показано в таблице 5.1.1, при раннем выявлении ВИЧ-инфекции краткосрочная смертность (умерли в течение года после постановки диагноза) была меньше (15,4 – 26,7 %), чем среди поздно выявленных ВИЧ-инфицированных (50,5-53,7 % умерли в течение года). Для снижения краткосрочной смертности профилактические мероприятия должны быть нацелены на информационно-разъяснительную работу, направленную на продвижение медицинского скрининга и устранение препятствий для тестирования и лечения ВИЧ.

Благодаря эффективности комбинированной антиретровирусной терапии и ее растущей доступности во всем мире у большинства людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), ожидаемая продолжительность жизни близка к стандартной.

Продолжительность жизни ЛЖВ после установления диагноза в среднем за 2001-2021 гг. составила 3,1 года, при этом в динамике отмечена

тенденция к увеличению продолжительности жизни (0,4 - 4,3 лет соответственно) ВИЧ-инфицированных (рисунок 5.1.4).

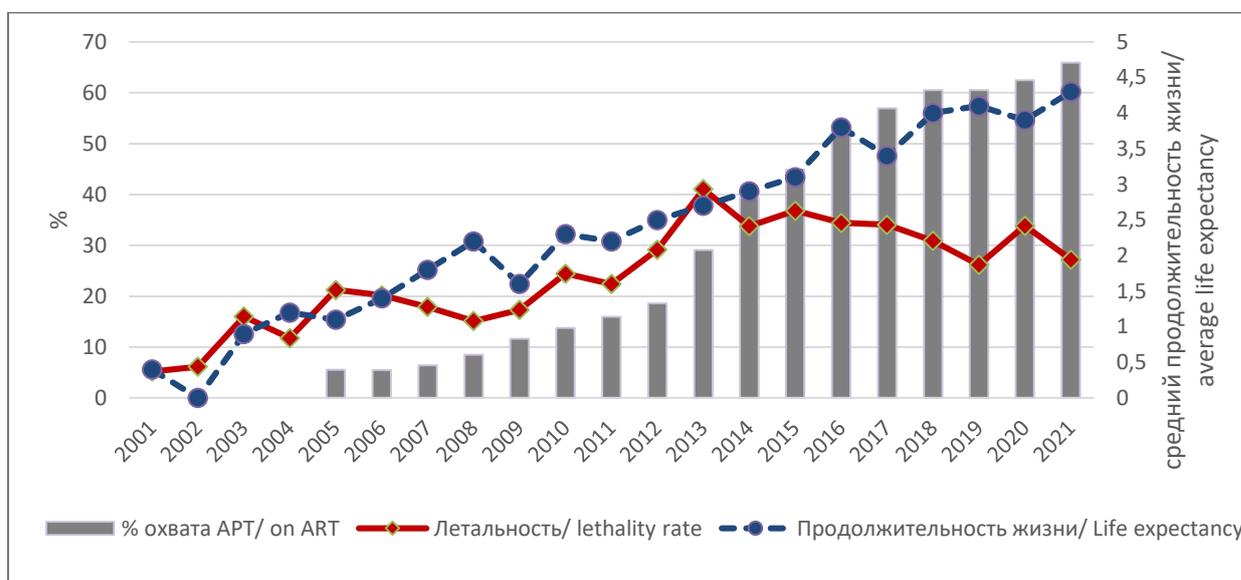


Рисунок 5.1.4 - Сравнительный анализ летальности, продолжительность жизни ЛЖВ и процент, получающих АРТ, ВИЧ-инфицированных в КР.

В Кыргызской Республике антиретровирусная терапия (АРТ) внедрена с 2005 года, процент охвата ВИЧ-инфицированных с каждым годом нарастал и в 2021 году составил 65,9 % (рисунок 5.1.4). Между показателями продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных и процентом охвата с АРТ имеется прямая, сильная корреляционная связь ($r=0.96$).

Не установлена корреляционная связь между летальностью и ростом охвата АРТ ВИЧ-инфицированных, но в динамике с 2014 года наблюдается стабилизация и постепенное снижение показателя летальности в 1,5 раза. Стабилизация и снижение летальности отмечается после достижения охвата АРТ до 40 – 50 % от всего количество ВИЧ-инфицированных, а в дальнейшем отмечается, что чем выше охват АРТ, тем ниже летальность.

5.2. Смертность от коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С.

По данным электронной базы данных умерших ЛЖВ РЦКГВГиВИЧ патология печени в структуре причин смерти ВИЧ-инфицированных занимает третье место, после туберкулеза и других оппортунистических заболеваний.

ний. Из 2620 умерших ЛЖВ 360 (13,7 %) умерли от цирроза печени и хронических вирусных гепатитов В и С. При этом 326 умерли от цирроза печени и 34 от хронических вирусных гепатитов.

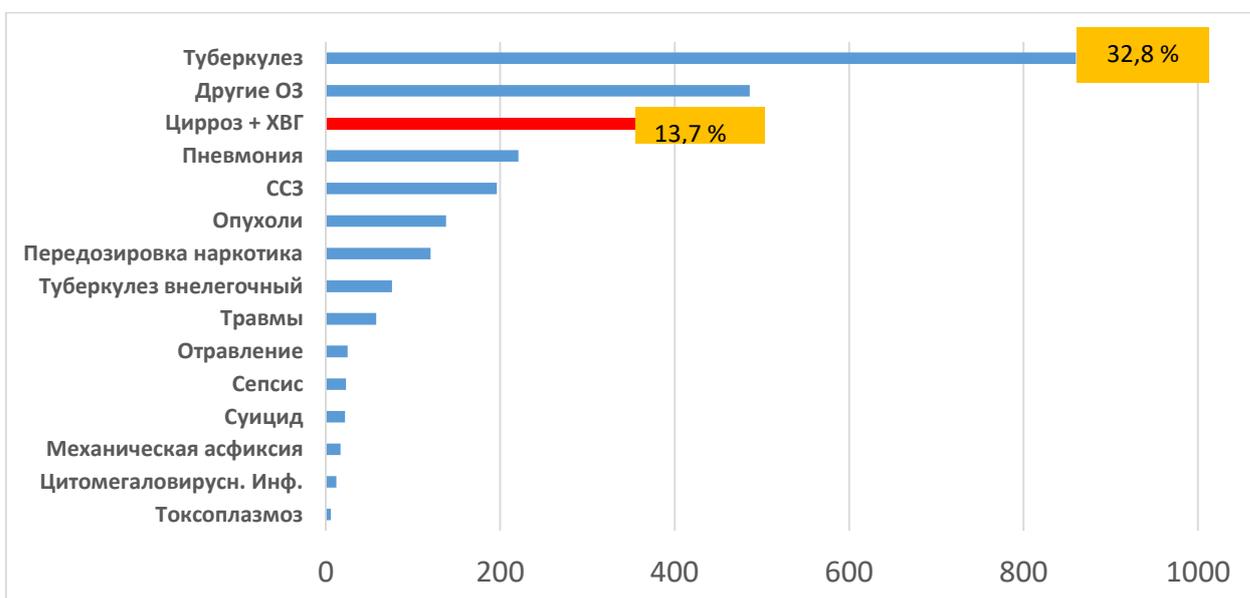


Рисунок 5.2.1 - Структура причины смерти ЛЖВ за 2001-2021 гг. в КР, N= 2620

При анализе лабораторных данных, с 2006 года, ВИЧ-инфицированные обследуются на вирусные гепатиты В и С методом иммуноферментного анализа (ИФА) и из всех умерших 1105 были обследованы на маркеры вирусных гепатитов В и С, из них 544 (49,2 %) были инфицированы ВГС, 43 (3,9 %) ВГВ и у 66 (6,0 %) были обнаружены маркеры микст гепатитов В+С. Таким образом, 59,1 % умерших были коинфицированными ВИЧ/ВГ.

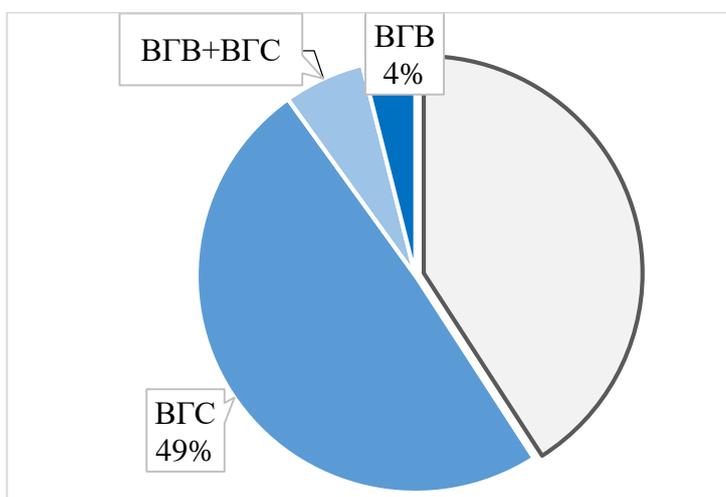


Рисунок 5.2.2 - Распространенность ВГВ и ВГС среди умерших ЛЖВ в КР за 2006-2021 гг.

Среди 653 умерших коинфицированных ВИЧ/ВГ преобладали мужчины 85,6 % (95% ДИ: 82,9 – 88,3), значительно меньше женщины 14,4 % (95% ДИ: 11,7 – 17,1). В возрастной структуре значительную долю составили возрастные группы 30-39 лет и 40-49 лет как среди мужчин, так и среди женщин.

Таблица 5.2.1 - Половозрастная структура умерших коинфицированных ВИЧ+ВГВ/ВГС за 2006-2021 гг. N=653

Возрастная группа	Мужчины			Женщины		
	Кол-во	%	95%ДИ	Кол-во	%	95%ДИ
0 – 9 л.	1	0,2	-0,2 – 0,6	3	3,2	-0,4 – 6,8
10 - 19 л.	4	0,7	0,0 – 1,4	4	4,3	0,2 – 8,4
20 – 29 л.	28	5,0	3,2 – 6,8	9	9,6	3,6 – 15,6
30 – 39 л.	203	36,3	32,3 – 40,3	32	34,0	24,4 – 43,6
40 – 49 л.	231	41,3	37,2 – 45,4	32	34,0	24,4 – 43,6
50 – 59 л.	83	14,8	11,9 – 17,7	8	8,5	2,9 – 14,1
60 ≤ л.	9	1,6	0,6 – 2,6	6	6,4	1,5 – 11,3
Всего	559	100		94	100	

За анализируемый период (2006 – 2021 гг.) отмечается рост смертности коинфицированных ВИЧ и ВГ, при ВИЧ+ВГС по сравнению с 2006 г. в 2018 г. смертность выросла в 26 раз и последующие годы наблюдается незначительное снижение 1,2 раза, а при ВИЧ+ВГВ также идет рост смертности с 2006 по 2018 гг. в 13 раз и последующие годы снижется в 2,2 раза. За весь период смертность от ВГС+ВИЧ 5,6 раза больше, чем ВГВ+ВИЧ и темп роста смертности у коинфицированных ВГС+ВИЧ было в 2 раза больше (рисунок 5.2.3).

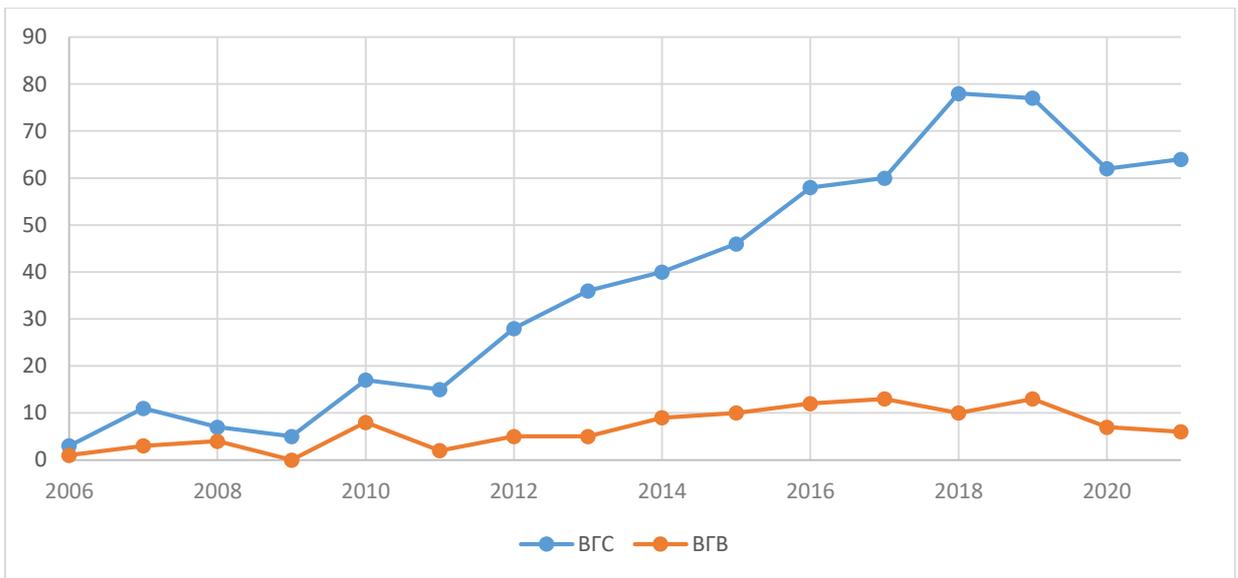


Рисунок 5.2.3 - Смертность от коинфекции ВИЧ+ВГС и ВИЧ+ВГВ за 2006-2021 гг. в КР.

Анализ продолжительности жизни после установления диагноза (с момента выявления до смерти) в среднем за 2006-2021 гг. составил 4,3 года, при этом отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни (соответственно 0,9 - 7,3 лет) коинфицированных ВИЧ+ВГ (рисунок 5.2.4).

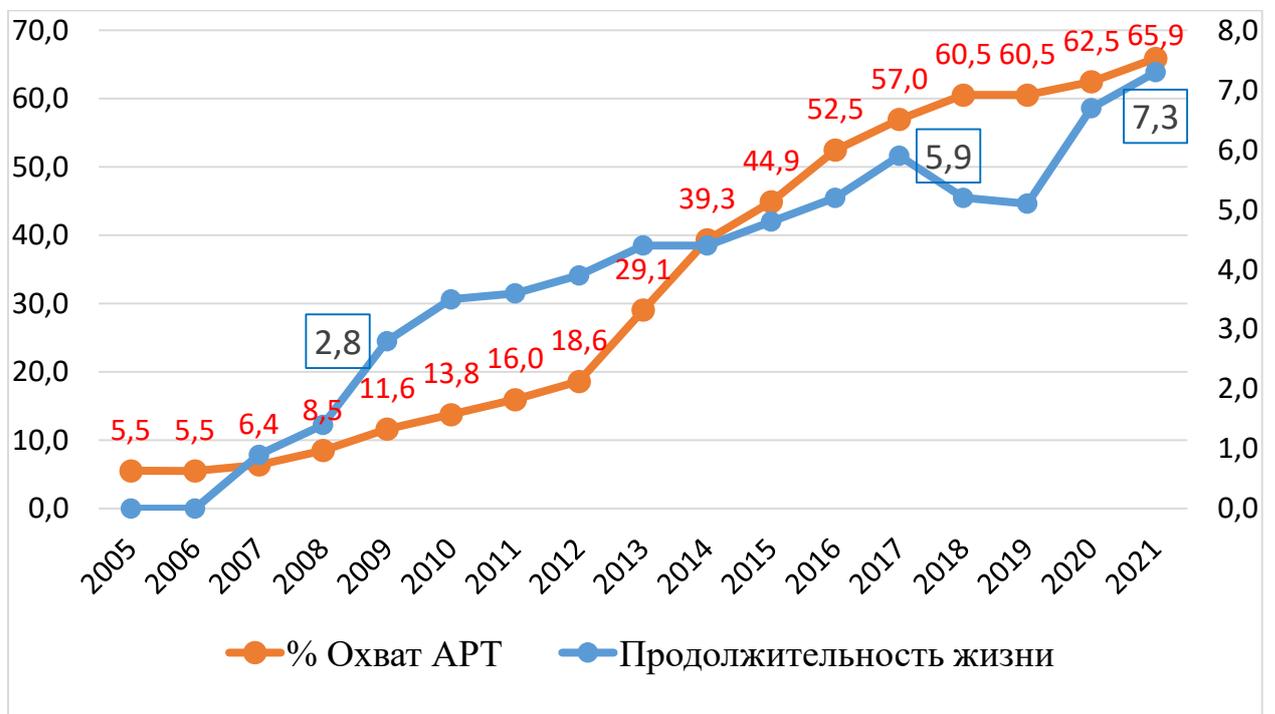


Рисунок 5.2.4 - Сравнительный анализ продолжительности жизни ЛЖВ и процент получающих АРТ коинфицированных ВИЧ/ВГ в КР.

Проводили оценку корреляционной связи между ростом продолжительности жизни коинфицированных и охватом антиретровирусной терапией, и установлена прямая сильная корреляционная связь между показателями ($r = 0,9$). В Кыргызской Республике с 2018 года коинфицированные ВИЧ+ВГС получают противовирусную терапию против ВГС на бюджетной основе, что помогает продлит жизнь коинфицированных ВГС/ВИЧ [152].

5.3. Годы потенциально потерянной жизни (ГППЖ) от коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С.

Одним из основных показателей бремени инфекции для общества является ущерб от заболеваний, возникший в результате преждевременной смертности [153]. Для оценки преждевременной смертности использовали показатель годы потенциально потерянной жизни (ГППЖ), т.е. число лет недожитых популяций до некоторого прогнозируемого возраста. В отличие от коэффициента смертности ГППЖ аккумулирует две характеристики потерь: во-первых, число умерших, во-вторых - возраст, в котором наступила смерть, что обеспечивает адекватную оценку значимости потерь.

За анализируемый период (2006-2021 гг.) отмечается резкий рост ГППЖ от ВГС/ВИЧ, по сравнению с 2006 г. в 2021 г. потеря выросла почти в 50 раз. При ВГВ/ВИЧ отмечается рост потенциальных годов потерянной жизни в 3,9 раза. В динамике у ко-инфицированных с 2001 по 2018 гг. отмечена тенденция к росту ГППЖ, в последующие годы - незначительное снижение (таблица 5.3.1).

За период 2006-2021 гг. от всей коинфекции ВИЧ и вирусными гепатитами без этиологической расшифровки потеряно 16776 лет жизни, а от моноинфекции ВИЧ, без вирусных гепатитов 13522,8 лет, что в 1,2 раза больше потерь от коинфекции. Среди коинфицированных 83,4 % умерли от ВГС+ВИЧ (541/649), что составило 82,3 % от общих потерянных лет (13808,6/16776).

Таблица 5.3.1 - Годы потенциально потерянной жизни от ВИЧ-инфекции с и без вирусными гепатитами в КР, 2006-2021 гг. n=1094

Годы	Ожидаемая продолжительность жизни	ГППЖ		
		ВГС+ВИЧ	ВГВ+ВИЧ	ВГВ+ВГС+ВИЧ
2006	63.5 - 73.1	27	28.5	0
2007	63.7 - 73.2	239.1	0	86.1
2008	64.5 - 73.3	87.3	0	88
2009	65.2 - 73.8	139.6	0	0
2010	65.3 - 74.0	243	39	142.1
2011	65.7 - 74.1	327.5	0	61.4
2012	66.1 - 74.4	654.7	21.1	124.4
2013	66.3 - 74.6	965.7	100.5	70.9
2014	66.5 - 74.9	909.8	112.9	157.4
2015	66.7 - 75.0	1042.7	50	225.3
2016	67.0 - 75.2	1318.8	228.6	110
2017	67.2 - 75.4	1460.8	233.6	141.4
2018	67.4 - 75.6	1986.6	156	147.2
2019	67.6 - 75.8	1663.2	101.2	179
2020	67.8 - 76.0	1376.4	160.4	35.6
2021	67.8 - 76.0	1366.4	111.2	55.6
Всего		13808.6	1343	1624.4

Для сравнения рассчитали среднюю величину показателя ГППЖ для одного случая смерти в зависимости от этиологической структуры. Самый высокий показатель отмечен у лиц с коинфекцией ВИЧ+ВГВ (32 года), ВИЧ-инфицированных без ВГ - 30,4 лет, показатель ГППЖ у коинфицированных ВИЧ +ВГС и ВИЧ+ВГВ+ВГС был сравнительно низким (25,5 и 24,6 лет соответственно), но эти показатели статистически достоверно не отличаются от суммарного показателя и среди сравниваемых групп ($P>0.05$).

Таблица 5.3.2 - ГППЖ от коинфекции ВИЧ и вирусными гепатитами В и С в Кыргызской Республике, 2005-2021 гг. N=1094

Этиологическая структура умерших	Количество умерших за 2005-2021 гг.	ГППЖ (лет)	ГППЖ на 1 случая (средний показатель)
ВИЧ	445	13522,8	30,4
ВИЧ+ВГС	541	13808,6	25,5
ВИЧ+ВГВ	42	1343	32,0
ВИЧ+ВГВ+ВГС	66	1624,4	24,6
Всего	1094	30298,8	27,7

Заключение.

На 01.01.2023 всего зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составил 11527, из них умерло 3089, летальность составила 26,8 %. В динамике смертности отмечается постоянный рост с 2001 по 2017 года и начиная с 2018 года отмечается тенденция к снижению и за последний год (2022 г) наблюдалась незначительный рост смертности предположительно связана с пандемией COVID-19.

За наблюдаемый период (2001-2022 гг.) средний возраст наступления смерти от ВИЧ-инфекции составил 39,9 лет, у мужчин – 40,5 лет, у женщин – 38 лет. В динамике отмечена тенденция роста доли умерших лиц старших возрастных групп и снижение доли молодых возрастных групп.

В структуре причин смерти ВИЧ-инфицированных цирроз печени и ХВГ занимает третье место (13,7 %) после туберкулеза (32,8 %) и других оппортунистических заболеваний (19,9 %).

С применением и улучшением охвата АРТ ВИЧ-инфицированных отмечены тенденции к увеличению продолжительности жизни коинфицированных после установления диагноза ВИЧ с 0,9 лет (2006 г.) до 7,3 лет (2021г.) и имеет прямая сильная ($r=0,9$) корреляционная связь. ГППЖ от коинфекции ВИЧ+ВГВ и/или ВГС составил 16776 лет, что выше на 19,4 % по сравнению с ГППЖ от моноинфекции ВИЧ (13522 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В многолетней динамике отмечен рост заболеваемости ВИЧ/СПИД с 2,7 (2001 г.) по 12,5 (2009 г.) на 100 тыс. населения, и последующие годы отмечалась снижения интенсивности роста заболеваемости (2023 г.-14,9), обусловленное проводимыми профилактическими мероприятиями. За наблюдаемый период показатели заболеваемости ОВГВ снижены в 11,6 раза (2000г.-26,6 и 2023 г. 2,3), ОВГС на 29,4 % (2000г. -1,7 и 2023г.- 1,2). Основным фактором снижения заболеваемости ГВ, особенно среди детей был вакцинация новорожденных который внедрен в 2001 году. Количество выявленных случаев ХГВ и ХГС за последние годы имеет четко выраженную тенденцию роста, это связано с улучшением мероприятий по диагностике ВГ на бесплатной основе в организациях здравоохранения КР.

2. Среди ВИЧ-инфицированных широко распространены парентеральные вирусные гепатиты В и С: ГВ среди обследованных составил 17,2 %, ГС – 52,9 %, что статистически достоверно отличались от показателей распространенности среди общей популяции г. Бишкек, где показатели составляют 3,1 % и 4,8 % соответственно. Высокие доли инфицированности вирусным гепатитом В (ВГВ) и вирусным гепатитом С (ВГС) среди ВИЧ-инфицированных обусловлены высокими рискованными поведенческими факторами, а также возможной иммуносупрессией.

3. Среди коинфицированных ВИЧ и вирусами гепатитов В и С превалируют генотип рекомбинантной формы CRF_AG (56,1%) ВИЧ-1, генотипы 1b (41,5%) и 3a (26,8%) ВГС, генотип D (70%) ВГВ, что не отличается от распространенности данных генотипов среди общего населения Республики. С помощью молекулярно-генетических методов выявлены скрытые формы ВГВ (5,4%) и ВГС (18,8%) среди ВИЧ-инфицированных с отрицательными результатами на маркеры HBsAg и a-HCV-total.

4. С расширением охвата антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных отмечены тенденции к увеличению продолжительности жизни людей, живущих с ВИЧ после установления диагноза с 0,4 лет (2001 г.) до 4,3 лет (2021 г.), установлена прямая, сильная корреляционная связь ($r=0.9$). Смертность от коинфекции ВИЧ/ВГ трудоспособных лиц, молодого и репродуктивного возраста приводит к значительным потерям человеческого капитала. За период с 2006 по 2021 гг. годы потенциально потерянной жизни (ГППЖ) от коинфекции ВИЧ и вирусных гепатитов В и С составили 16776 лет, что на 19,4% выше по сравнению с ГППЖ от ВИЧ-инфекции (13522 лет).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности проводимых комплекс мер по борьбе с ВИЧ/СПИДом и парентерально передающимися вирусными гепатитами разработать комплексную государственную программу по преодолению эпидемии ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов на 2023-2027 гг.

2. С учетом появившихся новых научных данных по диагностике и лечению вирусных гепатитов, пересмотреть нормативно правовые документы по вирусным гепатитам с выделением отдельного раздела по выявлению и лечению коинфекции ВИЧ+ВГВ/ВГС.

3. Для улучшения мониторинга и оценки выявления учета, отчетности, лечения и комплекс услуг, оказываемых больным с коинфекцией ВИЧ+ВГВ/ВГС создать компьютерную программу электронного слежения с возможностью в реальном времени охвата всех случаев по республике.

4. Пересмотреть приказы МЗ КР №524 от 20.07.2018 г. с внесением изменений для повышения чувствительности и специфичности системы эпиднадзора по учету новых случаев заболеваний, в том числе коинфекции, а также регистрации осложнений и смертности на исходе ВГ.

5. Разработать алгоритм оказания медицинских услуг на всех уровнях ОЗ для больных с коинфекцией с учетом улучшения диагностики и лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Доклад о глобальном прогрессе в борьбе с ВИЧ, вирусным гепатитом и инфекциями, передающимися половым путем, 2021 г. ВОЗ
2. Информационный бюллетень ВОЗ, 17 июль 2021 г.
3. Покровский В.В. Пандемия ВИЧ/СПИД и страны Восточной Европы и Центральной Азии./ Москва. 2022.- с.276.
4. Турсунов Р.А. Коинфекция ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых // Вестник Авиценны. – 2012. - № 12. – С. 182-189.
5. Anders Boyd. Functional Cure of Hepatitis B Virus Infection in Individuals With HIV-Coinfection: A Literature Review // 2021, 13(7), 1341; <https://doi.org/10.3390/v13071341>
6. Хохлова А.В. Вирусные гепатиты в сочетании с ВИЧ-инфекцией на аутопсийном материале/ ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т.7. №-2. С. 77
7. Ye S, Pang L, Wang X, Liu Z. Epidemiological implications of HIV-hepatitis C co-infection in South and Southeast Asia. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014 Jun;11(2):128-33. doi: 10.1007/s11904-014-0206-z. PMID: 24682917; PMCID: PMC4544471.
8. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS.* 2017 Sep 24;31(15):2035-2052. doi: 10.1097/QAD.0000000000001574. PMID: 28692539; PMCID: PMC5661989.
9. Zuckerman A.D., Douglas A., Whelchel K., Choi L., DeClercq J., Chastain C.A., et al. Pharmacologic management of HCV treatment in patients with HCV monoinfection vs. HIV/HCV coinfection: Does coinfection really matter? *PLoS One.* 2019; 14(11): e0225434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225434>
10. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>

11. Брусник, Н. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных / Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново, 10–14 апреля 2017 года. Том 1. – Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2017. – С. 323-324. – EDN YZLXRJ.
12. Flanagan S, Crawford-Jones A, Orkin C. Simeprevir for the treatment of hepatitis C and HIV/hepatitis C co-infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Nov;7(6):691-704. doi: 10.1586/17512433.2014.956091. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25209158.
13. <https://aidscenter.kg/wp-content/uploads/2023/03/01.01.2023.pdf>
14. Миссия ВОЗ по оценке мер борьбы с вирусными гепатитами в Кыргызстане, 2016 г. ВОЗ.
15. АИВ-инфекциясына жана парентералдык В, С жана Д вирустуу гепатиттерине эпидемиологиялык көзөмөл (окуу куралы). Б.: 2016
16. L. Buonaguro,* M. L. Tornesello/Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications//*J Virol*. 2007 Oct; 81(19): 10209–10219. Published online 2007 Jul 18. doi: 10.1128/JVI.00872-07
17. Hemelaar, Joris.The origin and diversity of the HIV-1 pandemic// *Trends in molecular medicine*, 2011, Vol.18 (3), p.182-192
18. Щемелев А. Н. Генотипическая и фармакорезистентная характеристика ВИЧ у пациентов в социалистической республике Вьетнам//*HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 2
19. Hemelaar J, Loganathan S, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Kirtley S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. Country Level Diversity of the HIV-1 Pandemic between 1990 and 2015. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):e01580-20. doi: 10.1128/JVI.01580-20.
20. Ким Дж. Э., Бектольд Б., Чен З., Михович Дж., Маллок Л., Гилл М.Дж. Краткое сообщение: идентификация нового рекомбинантного ВИЧ типа 1

- подтипа Н/Ј в Канаде с противоречивыми значениями вирусной нагрузки (РНК) ВИЧ в трех различных коммерческих тестах. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:1309–1313
21. Геретти А.М., Харрисон Л., Грин Х., Сабин С., Хилл Т., Фернхилл Э. и другие. Влияние подтипа ВИЧ-1 на вирусологический и иммунологический ответ на начало высокоактивной антиретровирусной терапии.// *Clin Infect Dis* 2009; 48:1296–1305.
22. Мартинес-Кахас Дж.Л., Пай Н.П., Кляйн М.Б., Вайнберг М.А. Различия в мутациях резистентности среди инфекций ВИЧ-1 не подтипа В: систематический обзор данных (1996–2008 гг.). *J Int AIDS Soc* 2009; 12:11.
23. Киванука Н., Лайендекер О., Робб М., Кигози Г., Арройо М., Маккатчан Ф. и другие . Влияние подтипа вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) на прогрессирование заболевания у лиц из Ракаи, Уганда, с инфекцией ВИЧ-1. *J Infect Dis* 2008; 197: 707–713.
24. Baeten JM, Chohan B, Lavreys L, Chohan V, McClelland RS, Certain L, et al . Инфекция ВИЧ-1 подтипа D связана с более быстрым прогрессированием заболевания, чем подтип А, несмотря на аналогичные нагрузки ВИЧ-1 в плазме. *J Infect Dis* 2007; 195: 1177–1180.
25. Vasan A, Renjifo B, Hertzmark E, Chaplin B, Msamanga G, Essex M, et al . Различные темпы прогрессирования ВИЧ-инфекции 1 типа в Танзании в зависимости от подтипа инфекции. *Clin Infect Dis* 2006; 42:843–852.
26. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ, Shepherd J, Robb M, et al. Подтипы ВИЧ-1 и различия в гетеросексуальной передаче ВИЧ среди ВИЧ-дискордантных пар в Ракаи, Уганда. *СПИД* 2009; 23:2479–2484.
27. Дисс. Мамаев Т. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и стратегия ее профилактики в современных условиях (на примере южного региона Кыргызстана) стр. 13
28. *Pneumocystis pneumonia*, Los Angeles [Text] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 1981. - Vol.30. - P.305-307.

29. Persistent, generalized Lymphadenopathy among homosexual males, Los Angeles [Text] // Morbidity and Mortality Weekly Report. - 1981. - Vol.30. - P.249-252.
30. Pneumocystis Carinii pneumonia among persons with hemophilia [Text] // Morbidity and Mortality Weekly Report. - 1982. - Vol.31. - P.365-367.
31. Update on AIDS: United States [Text] // Ibid. – 1982. – Vol. 31. – P.507-514.
32. Update: AIDS – Europe [Text] // Ibid. – 1986. – Vol.33. – P.607-609
33. Isolation of T-Lymphocytotropic retrovirus from patients at risk for AIDS [Текст] / Barre-Sinoussi F., J.K. Chermam, F. Rey et al. // Science. - 1983. - Vol.220. - P.868 - 871.
34. Gallo, R.C. AIDS in 1988 [Text] / R.C. Gallo, L. Montagnier // Sci. Am. – 1988. – Vol.259, N 4. - P.41-48.
35. Кожемякин, Л.А. СПИД [Текст] / Л.А. Кожемякин, И.Г. Бондаренко, А.А. Тяптин. - Л., 1990. – 109 с.
36. СПИД. Эпидемиология. Клиника. Уход за больными. Пути передачи. Профилактика и программы борьбы (пер. с англ.) [Текст] / Сер. СПИД. - № 1, 2, 3. - Женева: ВОЗ, 1990.
37. Piot, P. Prevention of sexual transmission of HIV/AIDS: The future direction and AIDS programmes in Europe [Text] / P. Piot. - London, 1992. - P.38-43.
38. Пиот, П. Предисловие [Текст] / П. Пиот // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1999. - № 1. - С.3-5.
39. AIDS epidemic update: December, 1998 [Text] / Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. – WHO, 1998. – 21 p.
40. Декларация о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИДом [Текст] / Специальная сессия генеральной Ассамблеи ООН по ВИЧ/СПИДу (пер. с англ.). – Женева: ЮНЭЙДС, 2001. – 36 с.
41. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение [Текст] / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. - М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 496 с.

42. Delmotte, H.J. Kaliningrad: Croire en un avenir meilleur [Text] / H.J. Delmotte // J. Sida (savoir, inf., debat., anal.).- 1998.- N 105-106. - P.35-38.
43. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа (пер. с англ.) [Текст] - Женева: ЮНЭЙДС, 2010. -364 с.
44. WHO/ Global HIV/AIDS response – Epidemic update and health sector progress towards Universal Access[Text]. - Progress Report. - 2015. - 52с.
45. WHO and UNAIDS. Progress in scaling up voluntary medical male circumcision for HIV prevention in east and southern Africa. Geneva, World Health Organization. [Text] - 2012.
46. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. [Text] Stockholm: ECDC. - 2013.
47. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe[Text]. - 2015. – 49p.
48. Donoghoe M.C. HIV/AIDS in the transitional countries of Eastern Europe and central Asia [Text] / M.C. Donoghoe, J.V. Lazarus, S. Matic // Clin Med. - 2005; 5: 487-90.
49. El-Bassel N. HIV among injection drug users and their intimate partners in Almaty, Kazakhstan / N.El-Bassel [et al.] [Text] // AIDS and Behavior. – 2013. - Vol. 17. - № 7. - P. 2490-2500.
50. Hamers F. The changing face of the HIV epidemic in Western Europe: what are the implications for public health policies? [Text] / F. Hamers, A. Downs // Lancet. - 2004; 364:83-94.
51. Masciotra S. Acute HIV-1 infection / S. Masciotra [et al.] [Text] // N Engl J. Med. - 2011; 364:1943-54.
52. Mathers B.M. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review [Text] / B.M. Mathers [et al.] // Lancet. - 2008; 372:1733-1745.
53. Global report UNAIDS / Report on the global HIV/ AIDS epidemic // - Geneva, UNAIDS. – 2019. – 400 p.

54. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic // UNAIDS. - 2017. – 40 p.
55. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа, ВОЗ. 2020. – 27 с.
56. Глобальный доклад ЮНЭЙДС по СПИДу // Geneva, UNAIDS. – 2022.
57. ВИЧ-инфекция [Текст] / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, Е.В. Буревцева // Информационной бюллетень МЗ РФ. - М. - 2019. - № 44. – 58 с.
58. Зорина И.Г., Соколов В.Д. Эпидемиологический мониторинг и анализ развития ВИЧ-инфекции // Материалы XII съезда всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М. – 2022. С. -53.
59. Ангиуллина С.Т. ВИЧ-инфекция и наркомания – две связанные эпидемии [Текст] / С.Т. Ангиуллина// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. Т.11. № 2.- С.16-22.
60. Пасечник О.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области. [текст]/О.А. Пасечник// Современные проблемы науки и образования. -2015.- №3, - С.88-94.
61. Сапарбеков М. К. ВИЧ-инфекция (Эпидемиологические и социальные аспекты) [Текст] / М.К. Сапарбеков. - Алматы, 2008. - 142 с.
62. Алибаева К.О. Тенденции в распространении ВИЧ-инфекции в Казахстане с учетом внедрения международных рекомендаций по искоренению ВИЧ/СПИД [текст] /К.О.Алибаева, Б.С.Байсеркин, М.К.Сапарбеков // Медицина, Алматы.- 2018.-№1 (187).- С.39-43.
63. Турсунов Р.А. Модель развития эридемии ВИЧ-инфекции в Республике Таджикистан во втором десятилетии 21 века [текст] / Р.А. Турсунов // Росс.мед.биол.вестник им. И.П.Павлова, - 2016. - №1.- С.35-40.
64. Худайкулова Д.Т. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции в Узбекистане. [текст] / Д.Т. Худайкулова// Журнал «Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук». – 2016.- №1.- С. 105-109

65. Баймурзина, М.Г. Организация мероприятий по снижению заболеваемости ВИЧ-инфекции в г.Темиртау: автореф, дис. канд. мед, наук: 14.00.30 [Текст] / М.Г. Баймурзина. - Алматы, 2003. – 21 с.
66. Шаркова В.А. Распространенность опийной наркомании, в том числе сочитанной с ВИЧ-инфекцией, в Приморском крае [текст] / В.А.Шаркова, И.А.Ковалев, Л.Ф.Скляр, и др.// , ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2018. - Т. 10, № 2. – С. 81-89
67. Ковеленов А.Ю. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Ленинградской области [текст] /А.Ю. Ковеленов, З.М. Загдын, З.Г.С.Баласанянц, и др.// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. - 2012.- Т. 4,- № 3.- С.81-85
68. Рафиев Х.К. Эпидемиологические особенности развития ВИЧ-инфекции в Таджикистане [текст] / Х.К. Рафиев, Р.М. Нуоров, Р.А. Турсунов, Ш.В. Раджабов. //Журнал «Вестник Авиценны». - 2012.- № 4.- С.117-120.
69. Наркотики в Центральной Азии [Текст] / ВОЗ. - Бишкек, 2003. – 76 с.
70. Мамаев Т.М. Совершенствование эпидемиологического надзора второго поколения за ВИЧ-инфекцией в регионе высокой эпидемической опасности. [текст] / Т. Мамаев, А.Н. Мамаджанов, А. Дурусбеков //Известия ВУЗов Кыргызстана.- 2016, -№1. -С. 39-42
71. Череванина Л.В. Эпидемический надзор за ВИЧ-инфекцией на территории Находского городского округа. [текст] / В. Череванина, О.Ф. Тормасова// Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. - № 4 (58).- С. 171-179.
72. Мамаев Т.М. Характеристика ВИЧ-инфекции в Кыргызской Республике. [Текст] / Мамаев Т.М., Нарматова Э.Б., Мамаджанов А.Н., // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2015. № 4. С. 90-93.
73. Лиознов Д.А. Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в северно-западном Федеральном округе Российской Федерации. [текст] /А.Лиознов, Н.В.Коновалова, С.В.Огурцова, М.Р.Асадулаев, и др.// // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. № Т.7. №2.- С. 93-100.

74. Мамаев Т.М. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Ошской области Кыргызстана. [Текст] / Мамаев Т.М., Мамаджанов А.Н., Дурусбеков А.// Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2015. № 4. С. 72-76.
75. Беляков Н. А. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге — снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни [текст] /Беляков Н. А., Виноградова Т. Н., Розенталь В. В // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии .- 2015.-Т. 7, № 2.- С. 7-17.
76. Attia S. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta_analysis [Text] / S. Attia [et al.] // AIDS. - 2009. - Vol. 23, № 11. - P.1397-1404.
77. Díez M. Sexually transmitted infections: epidemiology and control[Text] / M. Díez, A. Díaz // Rev Esp Sanid Penit. - 2011 Oct;13(2):58-66. Review. Spanish.
78. Dunkle K. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data [Text] / K. Dunkle [et al.] // Lancet. - 2008; 371:2183-2191.
79. Мамажанов кандидатская дис. 2021 г.
80. Байызбекова Д.А. диссертация
81. <https://aidscenter.kg/wp-content/uploads/2023/03/01.01.2023.pdf>
82. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение. ВОЗ. - 2015.
83. Останкова Ю.В., Буркетбаев Ж.К. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астанана Казахстан // Инфекция и иммунитет. – 2016. - № 4. С. 359-366.
84. Свирин К.А. Генетическое разнообразие изолятов вирусных гепатитов В и Д циркулирующие на территории РФ// Материалы XII съезда всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М. – 2022. С. 481.

85. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С, и D. // М-2011
86. Choo Q.L., Richman K.H., Han J.H. et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991.- Vol.88. – P. 2451-2455.
87. Kaito M., Watanabe S., Tsuikiyama-Kohara K. et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study // J.Gen. Virol.- 1994. – Vol.75. – P.1755-1760.
88. Wakita T., Pietschann T., Kato T. et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome // Nat. Med. – 2005. – Vol.11. – P. 791-796.
89. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии // СП-2005. – С.195-200.
90. Ogata N., Alter H., Miller R.H. et al. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol.88. – P.3391-3396.
91. Okamoto H., Kojima M., Okada S. et al. Genetic drift of hepatitis C virus during a 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability // J. Virol. – 1992. – Vol. 190. – P. 894-899.
92. Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Меддрей . Болезни печени по Шиффу/ Вирусные гепатиты и холестатические заболевания печени (Перевод с английского под редакцией акад. РАМН В.Т. Ивашкина и др). ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – С.164-335.
93. Lau J.Y.N., Davis G.L., Prescott L.E. et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen in tertiary referral centers in the United States // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 124. – P. 868 – 876.
94. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни (Национальная руководство) часть II. М. - 2013. – С.601-654.

95. Суранбаева Г.С. Клинико-эпидемиологические особенности хронических вирусных гепатитов в КР // Бишкек-2011.
96. Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans // J. Gen. Virol. – 2001. – Vol. 82. – P.693-712.
97. Simmonds P., Smith D.B. Investigation of the pattern of diversity of hepatitis C virus in relation to times of transmission // J. Viral. Hepat. – 1997. – Vol.4(Supp.1). – P.69-74.
98. Smith D.B., Pathirana S., Davidson F. et al. The origin of hepatitis C virus genotypes // J. Gen. Virol. – 1997. – Vol.78. – P.321-328.
99. Информационный бюллетен ВОЗ, 24 июня 2022 г.// <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
100. Abdel-Wahab M.F., Zakaria S., Kamel M. et al. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1994. – Vol. 51. – P. 563-567.
101. Arafa N., Hoseney M.E., Rekecewicz C. et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 418-424.
102. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016-2021, ВОЗ – 2016.
103. Ырысова М.Б. Распространенность гемоконтактных инфекций среди медицинских работников Кыргызской Республики // Вестник Уральский медицинской академической науки. – 2016. - №1. – С. 20-23.
104. Robotin M.C., Copland J., Tallis G. et al. Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol.19. – P.283-288.
105. Shepard S.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // Lancet. Infect. Dis. – 2005. – Vol.5. – P. 558-567.
106. Garfein R.S., Vlahov D., Galai N. et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human

- immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses // *Am. J. Pub. Health.* – 1996. – Vol. 86. – P. 655-661.
107. Кубатова Д.О. Клинико-эпидемиологические особенности посттрансфузионных гепатитов в Кыргызстане. // дис. Канд.мед. наук. 2008.
108. Дис. Нурматов З.Ш. , 2008 г.
109. Тобокалова С.Т. Вирусные гепатиты, консультирование. Бишкек. - 2020. 750 с.
110. Покровский В. В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2007. - №1. – С. 10-14.
111. Турсунов Р.А. Коинфекция ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых // *Вестник Авиценны.* – 2012. - № 12. – С. 182-189.
112. Prevalence and risk factors associated with HIV/hepatitis B and HIV/hepatitis C co-infections among people who inject drugs in Mozambique [Text] / [C. Semá Baltazar, M. Boothe, T. Kellogg et al.] // *BMC Public Health.* – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 851. doi: 10.1186/s12889-020-09012-w.
113. Systemic inflammation and immune dysregulation: role in the pathogenesis of HIV / HCV coinfection Urioste, Alejandra; Polo, María Laura; Trifone, César; Turk, Gabriela; Laufer, Natalia. *Actual. SIDA. infectol* ; 28(108): 30-37, 20201000. fig, tab
114. Vincent Soriano. Viral hepatitis and HIV co-infection. // <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.021>
115. Anders Boyd. Functional Cure of Hepatitis B Virus Infection in Individuals With HIV-Coinfection: A Literature Review // 2021, 13(7), 1341; <https://doi.org/10.3390/v13071341>
116. Клинический протокол. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией. ВОЗ. – 2011.

117. Schuelter Trevisol-F. ВИЧ, гепатиты В и С, и распространенность сифилиса и инфекцией среди секс-работников в южной части Бразилии // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. мая 2013
118. Брусник Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных //
119. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46:160–170. pmid:17112622
120. Coffin C, Mulrooney-Cousins P, Osiowy C, van der Meer F, Nishikawa S, Michalak T, et al. Virological characteristics of occult hepatitis B virus in a North American cohort of human immunodeficiency virus type 1-positive patients on dual active anti-HBV/HIV therapy. *J Clin Virol*. 2014, 60:347–353 pmid:24881491
121. Witt MD, Lewis RJ, Rieg G, Seaberg EC, Rinaldo CR, Thio CL. Predictors of the isolated hepatitis B core antibody pattern in HIV-infected and -uninfected men in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:606–612. pmid:23090927
122. Nishi H. Patel, Vanessa Meier-Stephenson, Meaza Genetu et.al. Prevalence and genetic variability of occult hepatitis B virus in a human immunodeficiency virus positive patient cohort in Gondar, Ethiopia // November 19, 2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242577>
123. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:144–8. pmid:11118394
124. Bagaglio S, Bianchi G, Danise A, Porrino L, Uberti-Foppa C, Lazzarin A, et al. Longitudinal evaluation of occult hepatitis B infection in HIV-1 infected individuals during highly active antiretroviral treatment interruption and after HAART resumption. *Infection* 2011; 39:121–126. pmid:21424854

125. Bichoupan, K., Dieterich, D.T. & Martel-Laferrière, V. HIV-Hepatitis C Virus Co-infection in the era of Direct-Acting Antivirals. *Curr HIV/AIDS Rep* 11, 241–249 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0217-9>
126. Shaodong Ye. Epidemiological Implications of HIV-Hepatitis C Co-Infection in South and Southeast Asia // *Curr HIV/AIDS Rep* 11, 128–133 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0206-z>
127. Sulkowski MS. 2012 John Wiley & Sons A/S. PMID: 22212583
128. Margaret James Koziel. Viral Hepatitis in HIV Infection // *N Engl J Med* 2007;356:1445-54
129. Devi KhS, Coinfection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus in injecting drug users.// *Journal of the Indian Medical Association* 2009 Mar;107(3):144, 146
130. Van de Laar TJ, van der Bij AK, Prins M, Bruisten SM, Brinkman K, Ruys TA, et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis.* 2007;196(2):230-8.
131. Fox J, Nastouli E, Thomson E, Muir D, McClure M, Weber J, et al. Increasing incidence of acute hepatitis C in individuals diagnosed with primary HIV in the United Kingdom. *AIDS.* 2008;22(5):666-8.
132. Gambotti L, Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill.* 2005;10(5)
133. Fierer DS, Uriel AJ. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2008;198(5):683-6.
134. Matthews GV. Further evidence of HCV sexual transmission among HIV-positive men who have sex with men: response to Danta et al. *AIDS.* 2007;21(15):2112-3.
135. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS.* 2009;23(12):F1-7.

136. E Bottieau¹ , L Apers. Hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men: sustained rising incidence in Antwerp, Belgium, 2001–2009. // PMID: 24996617 DOI: 10.1007/s11904-014-0217-9
137. Berenguer, Juana; Gil-Martin. Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals //March 15, 2019 - Volume 33 - Issue 4 - p 685-689. doi: 10.1097/QAD.0000000000002103
138. Романенко О.М. Течение хронического вирусного гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией. // Казанский медицинский журнал. – 2005. - №1 (86). – С.8-12.
139. Potter M, Oduyungbo A. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy // AIDS. 2010 May
140. Engl j med 356;14 www.nejm.1446 org april 5, 2007
141. Snijdewind IJ, Smit C. Hcv coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy.// PubMed. – 2011.
142. Касымбекова К.Т. и др. Молекулярная эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в Кыргызской Республике / Здравоохранения Кыргызстана. №4. 2013. С 23-25.
143. Мурзакулова А.Б. Эпидемиологическая характеристика хронического вирусного гепатита С в Кыргызской Республике / Наука и новые технологии. №5. 2014. С. 40-44
144. Дисс. Работа Суранбаева Г. С. 2012 г. Хронические вирусные гепатиты В, С, Д в Кыргызской Республике (клинические и терапевтические аспекты).
145. ВОЗ/ Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помощь и лечение, 2015 г.
146. Sivay MV, Totmenin AV, Zyryanova DP, Osipova IP, Nalimova TM, Gashnikova MP, Ivlev VV, Meshkov IO, Chokmorova UZ, Narmatova E,

- Motorov U, Akmatova Z, Asybalieva N, Bekbolotov AA, Kadyrbekov UK, Maksutov RA and Gashnikova NM (2021). Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan. *Front. Microbiol.* 12:753675. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675
147. Laga, V., Lapovok, I., Kazennova, E., Ismailova, A., Beisheeva, N., Asybalieva, N., et al. (2015). The genetic variability of HIV-1 in Kyrgyzstan: the spread of CRF02_AG and subtype A1 recombinants. *J. HIV AIDS* 1. doi: 10.16966/2380-5536.106
148. Aibekova, L., Foley, B., Hortelano, G., Raees, M., Abdraimov, S., Toichuev, R., et al. (2018). Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries. *PLoS One* 13:e0191891. doi:10.1371/journal.pone.0191891
149. Mir, D., Jung, M., Delatorre, E., Vidal, N., Peeters, M., and Bello, G. (2016). Phylodynamics of the major HIV-1 CRF02_AG African lineages and its global dissemination. *Infect. Genet. Evol.* 46, 190–199. doi: 10.1016/j.meegid.2016.05.017
150. Бычкова И.Г., Алымбаева Д.Б., Куватова Ж.О., Кобыльников Н.В. Частота встречаемости различных генотипов вируса гепатита С на территории Кыргызстана / *Инфекционные болезни*. 2004. Т.2. № 3. С. 32-34.
151. Останкова Ю.В., Файзуллаев Х.Н. Молекулярно-биологические маркеры гепатита В у пациентов фиброзом /циррозом печени в Узбекистане / *Журнал микробиологии.*, 2016. №5. С. 34-43.
152. Останкова Ю.В. и др. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астана, Казахстан. / *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6. № 4. С. 359-366
153. Заирова, Г. М. Клинико - эпидемиологические особенности хронического гепатита в у взрослых и оценка эффективности нуклеозидных препаратов в комплексной терапии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук:14.01.09 / Г. М. Заирова. - Бишкек, 2017. - 140 с.

154. Ногойбаева К.А. Вирусный гепатит Д в Кыргызской Республике (эпидемиология, клиника, лечения) [Текст]: дис. ...док. мед. наук: 14.01.09, 14.02.02 / К.А. Ногойбаева. – Бишкек, 2021. – 293 с.
155. Годовой отчет о деятельности РЦКГВГиВИЧ за 2019 год.
156. Стародубов, В. И. Методические рекомендации по использованию показателя «потерянные годы потенциальной жизни» (ППЖ) [Текст] / В. И. Стародубов. - М: РИО ФГБУ «ЦНИИОИЗ», 2014. - 28 с.