

**ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПАНКРЕАТИТ. ПРИЧИНЫ И ТЕНДЕНЦИИ.
АНАЛИЗ СЕРИИ СЛУЧАЕВ.**

ГАФАРОВ УМЕДЖОН ОЛИМДЖОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0445-4053; Researcher ID GPK-1408-2022; RSCI Author ID 1009568; SPIN-код: 2538-0186; канд. мед. наук, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; врач-хирург Ивanteeвского филиала ГБУЗ Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н., Россия, 141280, Московская область, Ивanteeвка, ул. Первомайская, д. 39; e-mail: umed_78@mail.ru

ПЛОТКИН ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6659-7888; Scopus Author ID: 7003838496; Researcher ID AAF-1358-2020; RSCI Author ID 904034; SPIN-код: 7425-9947; канд. мед. наук, доцент, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета ФGAOY BO Российского национального исследовательского Университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kn13@list.ru

РЕШЕТНИКОВ МИХАИЛ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4418-4601; Scopus Author ID: 57202426327; Researcher ID AAC-7191-2020; RSCI Author ID 904021; SPIN-код: 7292-6640; канд. мед. наук, врач-хирург ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; e-mail: taxol@bk.ru

РОМАНОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6092-9100; RSCI Author ID 1079534; SPIN-код: 6995-6846; врач-инфекционист, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; e-mail: docavgust@yandex.ru

БАРСКИЙ БОРИС ГРИГОРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5414-9319; RSCI Author ID 742696; канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; e-mail: bbarsky@mail.ru

МОХОВ ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8320-8813; врач-хирург Ивanteeвского филиала ГБУЗ «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», Россия, 141280, Московская область, Ивanteeвка, ул. Первомайская, д. 39; e-mail: mokhovdmityy@yandex.ru

СТЕРЛИКОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-8173-8055; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID AAG-8146-2019; RSCI Author ID 679902; SPIN-код: 8672-4853; докт. мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, адрес: Россия, 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru

БОГОРОДСКАЯ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4552-5022; Scopus Author ID: 15764671200; Researcher ID AAE-7936-2022; RSCI Author ID: 276837; докт. мед. наук, профессор, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения г. Москвы», адрес: Россия, 107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10; e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

Реферат. Введение. Острый панкреатит нередко встречается у ВИЧ-инфицированных больных, однако причины его у ВИЧ-позитивных пациентов, в отличие от ВИЧ-негативных, имеет ряд существенных особенностей, которые непосредственно влияют на методы диагностики и лечения. **Цель.** Изучить факторы риска развития острого панкреатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств и определить лечебно-диагностический алгоритм в этой группе больных. **Материал и методы.** Проанализированы анамнестические данные, результаты диагностики и лечения двух групп больных с острым панкреатитом. В первую группу вошли 79 пациентов с острым панкреатитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые поступили в клинику за период с 2017 по 2021г. Вторую группу составили 558 пациентов с острым панкреатитом и ВИЧ-негативным статусом. В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы методом Уилсона, определяли вероятность статистической ошибки первого рода (α), а для расчёта статистической значимости различий использовали тест Мана-Уитни. **Результаты.** В группе ВИЧ-позитивных пациентов, оказалось, что алиментарные факторы послужили причиной панкреатита у 31,7% больных, билиарные конкременты и гипертензия у 16,5% пациентов, установить провоцирующие факторы заболевания не удалось в 16,5% наблюдениях. У лиц, живущих с ВИЧ, лекарственные и инфекционные агенты вызывали острый панкреатит соответственно в 11,4% и 24,1% случаев. В группе ВИЧ-негативных пациентов лидировали алиментарные факторы (52,2%), желчные камни рассматривали, как вторую главную причину панкреатита – 36,0% случаев, вирусные инфекции и следствия применения лекарственных препаратов соответственно составляли 1,6%, а у 10,2% больных причина острого панкреатита осталась неизвестной. **Обсуждение.** Высокая частота инфекционной и лекарственной этиологии панкреатита в группе ВИЧ-положительных пациентов логически соотносится с иммунным статусом пациента. Как показало, наше исследование, у больных с нормальным иммунным статусом в структуре причин острого панкреатита превалировала лекарственная этиология панкреатита, а у пациентов с иммунодефицитом, соответственно преобладали инфекционные причины панкреатита. На основе полученных данных о причинах болезни, был сформирован рациональный лечебно-диагностический алгоритм, использование которого в клинической практике позволило своевременно начинать этиотропную и патогенетическую терапию в группе ВИЧ - позитивных больных. **Заключение.** Этиологическая структура ВИЧ-ассоциированного острого панкреатита напрямую зависит от иммунного статуса пациента и во многом отличается от таковой у ВИЧ-негативных пациентов или больных получающих антиретровирусную терапию. Тяжесть заболевания и риск смерти остаются высокими при острых панкреатитах, вызванных

инфекционными агентами на фоне иммуносупрессии.

Ключевые слова: острый панкреатит, ВИЧ, антиретровирусная терапия, иммунный статус.

Для ссылки: Гафаров У.О., Плоткин Д.В., Решетников М.Н., и др. ВИЧ-ассоциированный панкреатит. Причины и тенденции. Анализ серии случаев // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.2. – С.7-17. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).7-17.

PANCREATITIS IN HIV-INFECTED PATIENTS. CAUSES AND TRENDS. ANALYSIS OF A CASE SERIES.

GAFAROV UMEDZHON O., ORCID ID: 0000-0003-0445-4053; Researcher ID GPK-1408-2022; RSCI Author ID 1009568; SPIN-code: 2538-0186; C. Med. Sci, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; Surgeon of the Rozanov Moscow Regional Hospital, Ivanteevsky branch, Russia, 141280, Moscow Region, Ivanteevka, Pervomayskaya St., 39; e-mail: umed_78@mail.ru

PLOTKIN DMITRIY V., ORCID ID: 0000-0002-6659-7888; Scopus Author ID: 7003838496; Researcher ID AAF-1358-2020; RSCI Author ID 904034; SPIN-code: 7425-9947; C. Med. Sci, Associate Professor, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10.; Associate Professor of the Department of General Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1.; e-mail: kn13@list.ru

RESHETNIKOV MIKHAIL N., ORCID ID: 0000-0002-4418-4601; Scopus Author ID: 57202426327; Researcher ID AAC-7191-2020; RSCI Author ID 904021; SPIN-code: 7292-6640; C. Med. Sci, Surgeon of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: taxol@bk.ru

ROMANOVA ELENA Y., ORCID ID: 0000-0001-6092-9100; RSCI Author ID 1079534; SPIN-code: 6995-6846; Infectiologist of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: docavgust@yandex.ru

BARSKIY BORIS G., ORCID ID: 0000-0001-5414-9319; RSCI Author ID 742696; C. Med. Sci, The Head of Department of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10; e-mail: bbarsky@mail.ru

MOKHOV DMITRIY A., ORCID ID: 0000-0002-8320-8813; Surgeon of the Rozanov Moscow Regional Hospital, Ivanteevsky branch, Russia, 141280, Moscow Region, Ivanteevka, Pervomayskaya St., 39; e-mail: mokhovdmitriy@yandex.ru

STERLIKOV SERGEY A., ORCID ID: 0000-0001-8173-8055; Scopus Author ID: 55183564500; Researcher ID AAG-8146-2019; RSCI Author ID 679902; SPIN-code: 8672-4853; Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Russian Research Institute of Health, Russia, 127254, Moscow, Dobrolyubova St., 11; e-mail: sterlikov@list.ru

BOGORODSKAYA ELENA M., ORCID ID: 0000-0003-4552-5022; Scopus Author ID: 15764671200; Researcher ID AAE-7936-2022; RSCI Author ID: 276837; Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Healthcare Department, Russia, 107014, Moscow, Stromynka St., 10.; e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

Abstract. Introduction. Acute pancreatitis is common in HIV-infected patients and has a number of significant features that directly affect the methods of diagnosis and treatment. **Aim.** To study risk factors of acute pancreatitis development in patients with HIV-infection with immunosuppressive disorders and to determine treatment and diagnostic algorithm in this group of patients. **Material and Methods.** Anamnestic data, results of diagnosis and treatment of two groups of patients with acute pancreatitis were analyzed. The first group included 79 patients with acute pancreatitis combined with HIV infection who were admitted to the clinic for the period from 2017 to 2021. The second group consisted of 558 HIV-negative patients with acute pancreatitis. **Results and discussion.** In the group of HIV-positive patients it turned out that alimentary factors caused pancreatitis in 31,7% of patients, biliary concretions and hypertension in 16,5% of patients, it was not possible to establish an initiating factor of the disease in 16,5% of cases. In people living with HIV drugs and infectious agents caused acute pancreatitis in 11,4% and 24,1% of cases respectively. Alimentary factors were in the lead in the group of HIV-negative patients (52,2%), gallstone disease was considered as the second main cause of pancreatitis – 36,0% of cases, viral infections and the consequences of the use of drugs respectively accounted for 1,6%, and in 10,2% of patients the cause of acute pancreatitis remained unknown. **Discussion.** As our study showed, in patients with normal immune status the drug etiology of pancreatitis prevailed in the structure of the causes of pancreatitis, in patients with immunodeficiency, respectively, infectious causes of pancreatitis were dominant. Based on the obtained data on the cause of pancreatitis, the rational therapeutic and diagnostic algorithm was formed, the use of which in clinical practice will allow timely initiation of etiotropic and pathogenetic therapy in a group of HIV-positive patients. **Conclusion.** The etiological structure of HIV-associated acute pancreatitis directly depends on the patient's immune status and differs in many ways from that of HIV-negative patients or patients receiving antiretroviral therapy. The severity of the disease and the risk of death remain high in acute pancreatitis caused by infectious agents against the background of immunosuppression.

Key words: acute pancreatitis, HIV, antiretroviral therapy, immune status.

For reference: Gafarov UO, Plotkin DV, Reshetnikov MN, et al. HIV-associated pancreatitis. Causes and trends. Analysis of case series. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(2): 7-17.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(2).7-17.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) с начала 80-х годов прошлого столетия является глобальной инфекционной угрозой для всего человечества. Несмотря на применение антиретровирусной терапии (АРТ) и широкое распространение информации о профилактике забо-

левания, количество ВИЧ-инфицированных пациентов растет с каждым годом. По данным на 2021 год во всем мире насчитывалось до 38,4 миллионов человек, живущих с ВИЧ, причем 1,7 миллионов из них составляли дети. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, АРТ в среднем

доступна только 73% ВИЧ-инфицированных пациентов, причем не все из них привержены терапии и риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний в этой когорте больных чрезвычайно высок [1]. В Российской Федерации на 31 декабря 2021 года зарегистрировано 1 562 570 пациентов с подтвержденной в иммунном блоте ВИЧ-инфекцией. Охват лечением в 2021 г. в Российской Федерации составил 55,5% от числа ВИЧ-инфицированных и 81,6% от числа состоявших на диспансерном учете [2].

Люди, живущие с ВИЧ, страдают большим количеством разнообразных заболеваний, которые по своему нозологическому составу (но не по частоте возникновения) мало отличаются от основной популяции. Не являются исключением и различные формы острого панкреатита (ОП), заболеваемость которым в России в 2021 году, согласно данным формы № 12 Росстата, составила 37,8 на 100 тыс. населения. При этом обращает на себя внимание, крайне высокая летальность при отдельных клинических формах острого панкреатита (18-25%) [3]. По данным медицинской литературы причины и клиническая картина панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов имеет ряд существенных особенностей, которые влияют, как на тяжесть деструкции поджелудочной железы, так и на методы диагностики и лечения [4].

По данным целого ряда исследователей, основные механизмы поражения поджелудочной железы при болезни, вызванной ВИЧ, включают непосредственное воздействие вируса на ткани органа, воспалительные и деструктивные изменения в поджелудочной железе на фоне оппортунистических инфекций и/или токсическое действие препаратов АРТ, приводящее к гибели клеток железы [5, 6]. Риск развития острого панкреатита до недавнего времени был связан с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, таких как зидовудин, диданозин и ставудин, и лишь иногда с использованием ингибиторов протеазы посредством индукции гипертриглицеридемии [7]. Так, например диданозин с гидроксимочевинной, алкоголем или пентамидином являются дополнительными факторами риска, приводящими к развитию некротизирующего панкреатита [6]. В Российской Федерации, согласно «Клиническим рекомендациям: ВИЧ-инфекция у взрослых» от 2020 года, данные препараты для лечения ВИЧ уже не используются, однако они продолжают выпускаться в виде дженериков и назначаться в странах с низким экономическим потенциалом [8]. Современные АРТ-препараты, широко применяемые в клинической практике, редко приводят к развитию острого панкреатита, но могут вызывать транзиторную гипермелаземию [9]. Что касается оппортунистических инфекций, которые поражают ткань поджелудочной железы при низком иммунном статусе, то наиболее часто в литературе встречаются упоминания о цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), туберкулезных (ТБ) и нетуберкулезных микобактериозах (НТМБ), токсоплазме и пневмоцисте [4, 5, 10, 11]. Роль самого вируса иммунодефицита человека в развитии панкреа-

тита четко не установлена, например, по мнению Chehter E. Z. (2000), вирус вызывает уменьшение количества гранул зимогена и изменения ядер ацинарных клеток, что и приводит их к гибели [10].

Проведенный анализ данных литературы свидетельствует, что у пациентов, инфицированных ВИЧ, риск развития панкреатита чрезвычайно высок. Заболеваемость и распространенность ОП варьируют в зависимости от характеристик изучаемой популяции и метода сбора данных, но риск явно возрастает по мере прогрессирования болезни и стадии ВИЧ - инфекции [4, 12, 13]. В специальной литературе количество публикаций, связанных с особенностями острого панкреатита при ВИЧ невелико. Следовательно, учитывая высокую частоту ВИЧ-инфекции в популяции, и принимая во внимание повышенный риск возникновения острого панкреатита у лиц, живущих с ВИЧ, проблема коморбидности ВИЧ/панкреатит актуальна для клинической практики.

В своем исследовании, мы попытались сравнить этиологические факторы ОП среди лиц, живущих с ВИЧ (включая лиц с болезнью, вызванной ВИЧ) и пациентов без ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса больных и определить рациональный лечебно-диагностический алгоритм для данной категории пациентов.

Цель. Изучить факторы риска развития острого панкреатита у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне иммуносупрессивных расстройств и сформировать лечебно-диагностический алгоритм при ВИЧ-ассоциированном панкреатите.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели произведен анализ диагностики и результатов лечения двух групп больных с острым панкреатитом. В первую группу вошли 79 пациентов с установленным диагнозом ОП в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые поступили в клинику 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период с 2017 по 2021г. 24 больных этой группы продолжили получать терапию по поводу различных форм туберкулеза органов дыхания, еще у 27 пациентов туберкулез был излечен, а в остальных 28 наблюдениях проводилась дифференциальная диагностика туберкулеза легких с другими сходными заболеваниями.

Вторую группу составили 558 пациентов с установленным диагнозом «острый панкреатит» без ВИЧ-инфекции, которые находились на стационарном лечении за тот же период времени в ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.». В первой группе пациентов преобладали мужчины (59; 74,7%) в возрасте от 24 до 63 лет, возраст женщин (20; 25,3%) варьировал от 34 до 57 лет. Группу ВИЧ-негативных пациентов также преимущественно составляли мужчины (376; 67,4%) в возрасте от 19 до 69 лет.

Для диагностики острого панкреатита и сопутствующих заболеваний во всех случаях были использованы следующие методы лабораторных и аппаратных исследований: клинический анализ крови, стандартные биохимические показатели,

рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с двойным контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия. Дополнительно в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией применялись следующие лабораторные исследования: выявление возбудителя туберкулеза и НТМБ в мокроте и других биологических жидкостях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и с использованием культуральных и бактериоскопических методов; количественное определение ДНК цитомегаловируса (ДНК ЦМВ) в крови; а также определение генетического материала токсоплазмы и пневмоцисты в биологическом материале с помощью ПЦР-диагностики. В случаях летальных исходов для подтверждения диагноза использовались гистологические исследования, полученные при аутопсии.

В группе ВИЧ-позитивных пациентов были изучены иммунограммы каждого из больных, которые отражали состояние иммунной системы на данный момент времени. Количество Т-лимфоцитов хелперов в 1 мкл крови (CD4+) более 200, считали приемлемым иммунным показателем, при котором риск развития оппортунистических инфекций минимален [14], напротив количество CD4+ клеток менее 200 в мкл, определяли, как иммуносупрессию с высоким риском развития вторичных заболеваний [15].

Лечение пациентов осуществлялось по протоколам, предложенным в клинических рекомендациях по острому панкреатиту [16] и, в отдельных случаях, дополнялось дренирующими эндоскопическими вмешательствами, направленными на декомпрессию вирсунгова протока и желчевыводящих путей, а также пункциями острых скоплений жидкости (если это было необходимо).

Исследование одобрено независимым этическим комитетом Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Описательная статистика результатов исследования представлена в таблицах. В ходе статистической обработки данных рассчитывали экстенсивные показатели, их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) методом Уилсона, определяли вероятность статистической ошибки первого рода (p), а для расчёта статистической значимости различий использовали тест Мана-Уитни. Для статистической обработки применяли язык R версии 3.6.2 (2019-12-12) - «Dark and Stormy Night» (The R Foundation for Statistical Computing).

Результаты. Гендерно-возрастной состав исследуемых групп представлен в таб. 1.

Как видно из таблицы 1, гендерные различия в исследуемых группах были статистически малозна-

Таблица 1

Гендерно-возрастной состав исследуемых групп

Table 1

Age-gender composition of the study groups

группа	пол	всего	до 20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	старше 50 лет
ВИЧ +	м	59	0	8	26	16	9
79	ж	20	0	0	9	9	2
ВИЧ -	м	376	2	69	165	102	38
558	ж	182	1	13	49	57	62

чимы ($p=0,2$). Возрастные различия также статистически оказались малозначимы ($p=0,4$). Таким образом, основная и контрольная группы были сбалансированы по полу и возрасту. Диагноз «острый панкреатит» устанавливался на основании следующих критериев: клинических, лабораторных и инструментальных [16].

У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован острый панкреатит, причем интерстициальная форма заболевания была установлена у 62 ВИЧ-позитивных больных (78,5%; 95% ДИ 68,2-86,1), а некротизирующий панкреатит, соответственно был выявлен в 17 случаях (21,5%; 95% ДИ 13,9-31,8). У ВИЧ-негативных пациентов, интерстициальный панкреатит диагностирован в 429 наблюдениях (76,9%; 95% ДИ 73,2-80,2), а некротизирующий – у 129 больных (23,1%; 95% ДИ 19,8-26,8). Различия частоты некротизирующего

панкреатита в основной и контрольной группах были статистически малозначимы ($p=0,7$). Летальность составила 6 пациентов в группе с ВИЧ – инфекцией (7,6%; 95% ДИ 3,5-15,6), и 3,2%; 95% ДИ 2,1-5,0 (18 случаев) в группе ВИЧ – негативных больных ($p=0,1$).

Был проведен анализ причин развития острого панкреатита, тяжести течения и исходов в исследуемых группах пациентов. Для этого изучались анамнестические данные, результаты лабораторных и лучевых методов диагностики, схемы АРТ и другой медикаментозной терапии.

В группе ВИЧ-негативных пациентов основным фактором возникновения патологического процесса в поджелудочной железе можно считать употребление алкоголя и жирной пищи, об этом в своем анамнезе сообщает большинство пациентов (291; 52,2%), следует отметить, что при использовании

лучевых методов диагностики в этой группе больных нет указаний на наличии конкрементов в желчном пузыре и протоках, а так же нет упоминаний о применении лекарственных средств и ранее перенесенных инфекционных заболеваниях. Наличие желчных конкрементов и расширение вирсунгова протока (более 2 мм), общего желчного протока (более 8 мм) и внутрипеченочных желчных путей (более 2 мм) мы рассматривали, как вторую главную причину ОП в этой группе пациентов – 201; 36,0% [16]. При сборе анамнеза в трех случаях удалось выяснить, что у одной больной ОП развился на фоне эпидемического паротита и еще у двух пациентов при манифестации аденовирусной инфекции (без упоминаний об алиментарном факторе и при отсутствии конкрементов и билиарной гипертензии). Таким образом, эти факты позволили нам считать, что причиной ОП в данных наблюдениях явилась вирусная инфекция (0,5%) [17]. И еще 6 (1,1%) случаев ОП нами расценены, как поражение паренхимы ПЖ вследствие применения лекарственных препаратов: у 4х пациентов прослеживается связь начала лечения артериальной гипертензии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (лизиноприл), а еще в 2х случаях - с применением аторвастатина [18]. У 57 (10,2%) больных установить этиологию острого панкреатита не удалось, возможно, заболевание имело алиментарные причины или было следствием гипертриглицеридемии, однако лабораторных и анамнестических подтверждений этого нами получено не было.

Анализируя причины острого панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов, оказалось, что алиментарные факторы послужили причиной панкреатита у 25 больных (31,7%), билиарные конкременты и гипертензия у 13 пациентов (16,5%), установить провоцирующие факторы заболевания, мы не смогли в 13 наблюдениях (16,5%). У лиц, живущих с ВИЧ, лекарственные и инфекционные агенты вызывали острый панкреатит соответственно в 11,4% (9) и 24,1% случаев (19). Установившая причинно-следственные связи, мы исходили из следующих соображений: начало острого панкреатита было связано с развертыванием АРТ у 5 пациентов (лопинавир+ритонавир, дарунавир, кемерувир), при этом не было упоминаний о погрешностях в диете и приеме алкоголя, при УЗИ не были визуализированы желчные конкременты и признаки протоковой гипертензии, а явления ОП купировались при отмене препаратов [6, 9]. Еще у 4х больных острый панкреатит, вероятно, был связан с применением комбинированного препарата триметоприм+сульфаметоксазол для лечения пневмоцистной пневмонии или токсоплазменного абсцесса головного мозга. Симптомы острого интерстициального панкреатита также регрессировали после окончания курса лечения [19].

Наиболее интересной группой оказалась когорта из 19 ВИЧ-позитивных пациентов, у которых причиной острого панкреатита мы считали вирусную или бактериальную инфекцию. У 13 (68,4%) пациентов острый панкреатит был связан с цитомегало-

вирусной инфекцией (ЦМВ) причём в 2-х случаях, процесс носил деструктивный характер и закончился смертью пациентов. У всех пациентов при ПЦР диагностике ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови превышало 2-3,5 Lg на 100 тыс. клеток, что указывало на манифестацию инфекции [20, 21]. Косвенными признаками цитомегаловируса, как этиологического фактора ОП являлись: КТ-симптомы вирусной пневмонии у 9 пациентов и ЦМВ-ретинита в 5 наблюдениях, а так же положительная клиническая динамика в ответ на терапию ганцикловиром в 10 наблюдениях (рис. 1, 2).

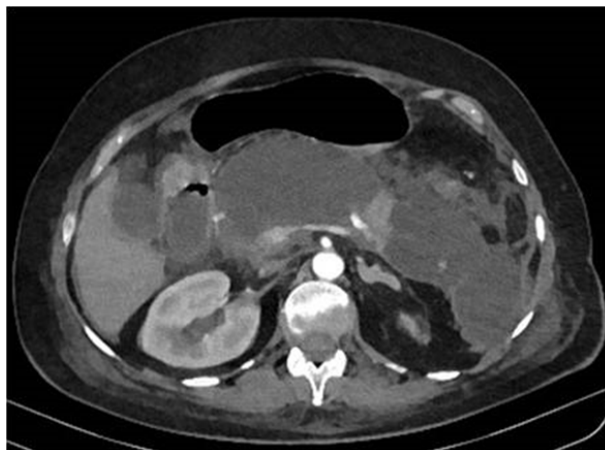


Рис. 1. КТ-скан. Острый некротизирующий панкреатит, ассоциированный с ЦМВ
Fig. 1. CT scan. Acute necrotizing pancreatitis associated with CMV



Рис. 2. КТ-скан. Правосторонняя вирусная пневмония, ассоциированная с ЦМВ
Fig. 2. CT scan. Right-sided viral pneumonia associated with CMV

Как уже отмечалось выше, верифицировать диагноз у 2 больных нам удалось при аутопсийном исследовании тканей поджелудочной железы (рис.3, 4).

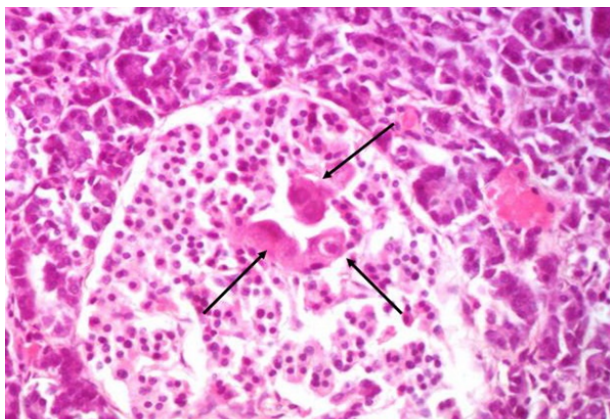


Рис. 3. Микропрепарат.
Цитомегаловирусный панкреатит.
Цитомегалическая трансформация клеток островка Лангерганса (указаны стрелками).
Окраска гематоксилином и эозином x 400
Fig. 3. Microslide.
Cytomegalovirus pancreatitis.
Cytomegalic transformation of Langerhans islet cells (indicated by arrows). Stained with hematoxylin and eosin x 400



Рис. 5. Микропрепарат.
Поражение поджелудочной железы при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе. В поджелудочной железе милиарный казеозно-некротический очажок без эпителиоидно-гигантоклеточной реакции (обведен круглой рамкой). Стрелкой указан островок Лангерганса. Окраска гематоксилином и эозином x 400
Fig. 5. Microslide.
Pancreatic lesion in HIV-associated tuberculosis. In the pancreas, a miliary caseous-necrotic lesion without an epithelioid-giant cell reaction (circled by a round frame). The arrow indicates the islet of Langerhans. Stained with hematoxylin and eosin x 400

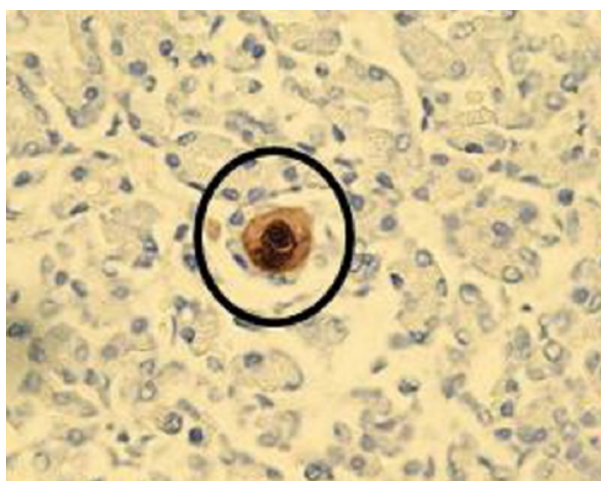


Рис. 4. Микропрепарат.
«Клетка совиного глаза» в поджелудочной железе при иммуногистохимическом исследовании с антителами к цитомегаловирусу x 400
Fig. 4. Microslide.
«Owl's eye cell» in the pancreas during immunohistochemical examination with antibodies to cytomegalovirus x 400

В одном случае у пациента с генерализованным туберкулезом, поражением легких и мезентериальных лимфатических узлов на фоне ВИЧ – инфекции, удалось идентифицировать туберкулезную этиологию некротизирующего панкреатита по данным посмертного исследования: наличие казеозно-некроза в ткани железы и положительный ПЦР-тест на ДНК туберкулезных микобактерий (рис. 5).

В других пяти наблюдениях, мы связывали этиологию ОП непосредственно с вирусом иммунодефицита человека. Предпосылкой к такому заключению являлось исследование Marques L.M. et al. (2015), в котором прослеживается прямая корреляция между внезапно возникшей гипергликемией и гипотрофическими изменениями ПЖ на фоне ВИЧ – инфекции, по мнению ряда исследователей, вирус вызывает апоптоз ацинарных и островковых клеток, что приводит к экзокринной и эндокринной недостаточности органа [22, 23]. Сочетание впервые выявленной гипергликемии, признаков гипотрофии ПЖ (уменьшение размеров при КТ и УЗИ), наличия ВИЧ-инфекции, а так же гиперамилаземии (повышение активности панкреатической амилазы более чем в 3 раза от нормальных референсных значений) и типичной клинической картины болезни, мы трактовали, как панкреатит непосредственно связанный с вирусом иммунодефицита человека.

В наших наблюдениях не удалось доказать связь нетуберкулезных микобактерий, токсоплазм и пневмоцист с развитием острого панкреатита у лиц с ВИЧ - инфекцией, что вероятно объясняется редкой встречаемостью ассоциированных с ними панкреатитов или недостаточным обследованием пациентов.

В последнее десятилетие, в связи с появлением новых менее токсичных для поджелудочной железы препаратов для лечения ВИЧ, более широкий охват АРТ, изменил и структуру этиологических факторов возникновения острого панкреатита у ВИЧ-позитивных пациентов. В проведенном исследовании мы совершили попытку сравнить совокупность причин

ОП у ВИЧ - инфицированных и ВИЧ - негативных пациентов (таб. 2). Поскольку гендерных и возрастных различий, а также различия частоты отдельных клинических форм панкреатита между группами ВИЧ - положительных и ВИЧ - негативных пациентов выявлено не было при формировании таблицы эти факторы не учитывали.

Различия структуры этиологических причин панкреатита между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Это позволило отклонить нулевую гипотезу и подтвердить ранее описанные в литературе положения о возможном преобладании лекарственной этиологии панкреатита как следствия приёма, в том числе – антиретровирусных, препаратов в группе ВИЧ-инфициро-

ванных пациентов, и инфекционной этиологии в этой же группе вследствие иммунодефицита.

Высокая частота инфекционной и лекарственной этиологии панкреатита в группе ВИЧ-положительных пациентов логически должно соотноситься с иммунным статусом пациента. Как показало наше исследование, у больных с нормальным иммунным статусом, которые с высокой вероятностью регулярно принимают АРТ в структуре причин ОП превалировала лекарственная этиология панкреатита, а у пациентов с иммунодефицитом, соответственно преобладали инфекционные причины панкреатита. Результаты проверки данной гипотезы представлены в таблице 3.

Этиология панкреатита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов

Таблица 2

Table 2

Etiology of pancreatitis in HIV-positive and HIV-negative patients

Группа	Этиология панкреатита									
	Алиментарная		ЖКБ и билиарная гипертензия		Лекарственная		Инфекционная		Неуточнённая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВИЧ+	25	31,7	13	16,5	9	11,4	19	24,1	13	16,5
ВИЧ-	291	52,2	201	36,0	6	1,1	3	0,5	57	10,2

Причины панкреатита у ВИЧ – положительных пациентов с различным иммунным статусом

Таблица 3

Table 3

Causes of pancreatitis in HIV-positive patients with different immune status

Число CD4+ лимфоцитов/мкл	Этиология панкреатита									
	Алиментарная		ЖКБ и билиарная гипертензия		Лекарственная		Инфекционная		Неуточнённая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
>200	12	28,6	12	28,6	9	21,4	0	0,0	9	21,4
<200	13	35,1	1	2,7	0	0,0	19	51,3	4	10,8

Различия частот причин ОП в группах статистически значимы ($p < 0,001$). Это позволяет отклонить нулевую гипотезу и принять альтернативную гипотезу о роли иммунного статуса в генезе панкреатита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Группа пациентов с положительным ВИЧ-статусом и числом CD4+ клеток свыше 200 в мкл, хотя и отличается по структуре от пациентов без ВИЧ-инфекции, однако более близка к ней по сравнению с пациентами с низким иммунным статусом (рис. 6).

Обсуждение. Наглядно изменения в этиологической структуре ОП демонстрирует сравнение результатов проведенного нами исследования и данных опубликованных Anderson F. Et al. (2017), основанных на анализе причин ОП в 2001-2010 годах [24]. Так по сведениям авторов, желчные конкременты и билиарная гипертензия стали причиной острого панкреатита у 17,9% ВИЧ-негативных



Рис. 6. Структура причин острого панкреатита у ВИЧ-негативных пациентов и ВИЧ-положительных пациентов с различным иммунным статусом
Fig. 6. Structure of causes of acute pancreatitis in HIV – negative patients and HIV-positive patients with different immune status

пациентов и 23,6% ВИЧ-инфицированных (1:1,3), что принципиально отличается от полученных нами данных, где это соотношение составляет 36,0% и 16,5% соответственно (2,2:1). Вероятно, это можно объяснить наследственными факторами, которые в большинстве случаев определяют частоту формирования желчных конкрементов у различных этнических групп и жителей разных континентов планеты, а также от характера питания и образа жизни. В проведенном нами исследовании подавляющее большинство включенных в исследование лиц были европейцами (распространенность ЖКБ наиболее высока), а в анализе проведенном Anderson F. et al. [24] выходцами с африканского континента.

Алкоголь и жирная пища, как причины ОП, по-прежнему занимают лидирующие положения в обеих группах больных. Так более 10 лет назад, алиментарные факторы послужили триггерами панкреатита у 24,5% ВИЧ – позитивных пациентов и у 68,3% ВИЧ – негативных больных (1:2,8). По результатам проведенного нами исследования это соотношение примерно составляет 52,2% и 31,7% (1,6:1), что указывает на сохраняющуюся главенствующую роль алиментарных факторов в развитии ОП во всех группах пациентов.

У больных из числа лиц, живущих с ВИЧ, за прошедшее десятилетие можно отметить значительное уменьшение случаев острого панкреатита, ассоциированного с АРТ: так в прошлом, лекарственные препараты стали причиной ОП в 35,8% наблюдений, а, по полученным нами данным, доля их в настоящее время составляет 11,4%. Это вероятно можно объяснить широким внедрением в клиническую практику менее токсичных для поджелудочной железы ингибиторов интегразы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Инфекционные агенты, по-прежнему, остаются факторами развития острого панкреатита у ВИЧ – инфицированных пациентов примерно в каждом пятом наблюдении, 18,9% по данным Anderson F. et al. [24] и 24,1% по результатам собственного исследования ($p=0,3$).

В клинической практике данные о наличии ВИЧ-инфекции и иммунном статусе пациента могут быть получены не ранее, чем через 3-5 суток от момента поступления в стационар, а подтверждение иммунным блоттингом может занять и более продолжительное время. В некоторых ситуациях пациент предоставляет сведения о наличии у него ВИЧ – инфекции и схему применяемой антиретровирусной терапии, но нередки и случаи сокрытия от лечащего врача сведений о ВИЧ – инфекции или эти данные не известны самому пациенту [25, 26].

В настоящее время медицинской промышленностью налажено производство экспресс – тестов для быстрой диагностики ВИЧ, которые доступны во многих стационарах нашей страны. Современные экспресс – тесты имеют чувствительность 91,1 % (95 % ДИ 87,5–93,7), специфичность 99,9 % (95 % ДИ 99,8–100) и положительную прогностическую ценность 99,3 % (95 % ДИ 97,4–99,8), что позволяет применять их в клинической практике в качестве

скрининговых методов [27, 28]. При обследовании пациента для постановки предварительного диагноза, так же возможно ориентироваться на косвенные признаки, указывающие на поздние стадии ВИЧ – инфекции: лейкопения, необъяснимая потеря массы тела за короткий промежуток времени, периферическая лимфаденопатия, орофарингеальный кандидоз, изменения в легких характерные для туберкулеза или вирусной пневмонии, длительная субфебрильная лихорадка, полиморфная сыпь [29].

Если алиментарные причины острого панкреатита были исключены, а при УЗИ не выявлено желчных конкрементов и протоковой гипертензии, то у пациентов, принимающих антиретровирусные препараты можно предположить лекарственную причину заболевания. В таких случаях, при низкой эффективности проводимых стандартных лечебных мероприятий, следует прекратить прием препаратов АРТ. Если пациент не привержен терапии или при осмотре определяются перечисленные выше косвенные признаки, указывающие на поздние стадии ВИЧ-инфекции, то стандартную терапию ОП следует комбинировать с эмпирическим назначением ганцикловира. Такой выбор связан с тем, что по данным проведенного нами исследования и по сведениям литературных источников, ЦМВ-инфекция является наиболее частой причиной ОП на фоне низкого иммунного статуса (68,4%) [30]. Коррекцию терапии проводят по результатам данных лабораторных и иммунологических тестов на другие оппортунистические инфекции.

Разработанный нами для применения в клинической практике алгоритм позволит практикующему врачу своевременно использовать весь диагностический спектр исследований и назначить адекватную терапию, исходя из полученных результатов (рис. 7).

Заключение. Безусловно, проведенное исследование не может быть эталонным, поскольку оно имело несколько существенных ограничений: небольшой размер выборки, прямое сравнение групп без учета потенциально искажающих факторов, таких, как сопутствующие сердечно-сосудистые, аутоиммунные, онкологические и обменные заболевания. Тем не менее, отчетливо просматривается тенденция к изменению этиологического фона при остром панкреатите у ВИЧ-инфицированных пациентов. Если в недавнем прошлом преобладали алиментарные, инфекционные и лекарственные факторы, то в настоящее время бремя последних значительно уменьшилось. Современные препараты, используемые для АРТ, гораздо реже вызывают острый панкреатит и причины поражения поджелудочной железы в этой группе не сильно отличаются от триггеров острого панкреатита у ВИЧ-негативных больных. Своевременное определение этиологического фактора острого панкреатита у ВИЧ – инфицированных пациентов является ключевым моментом, определяющим всю дальнейшую хирургическую тактику. Предложенный нами для клинической практики лечебно-диагностический алгоритм во многом позволит адаптировать диа-

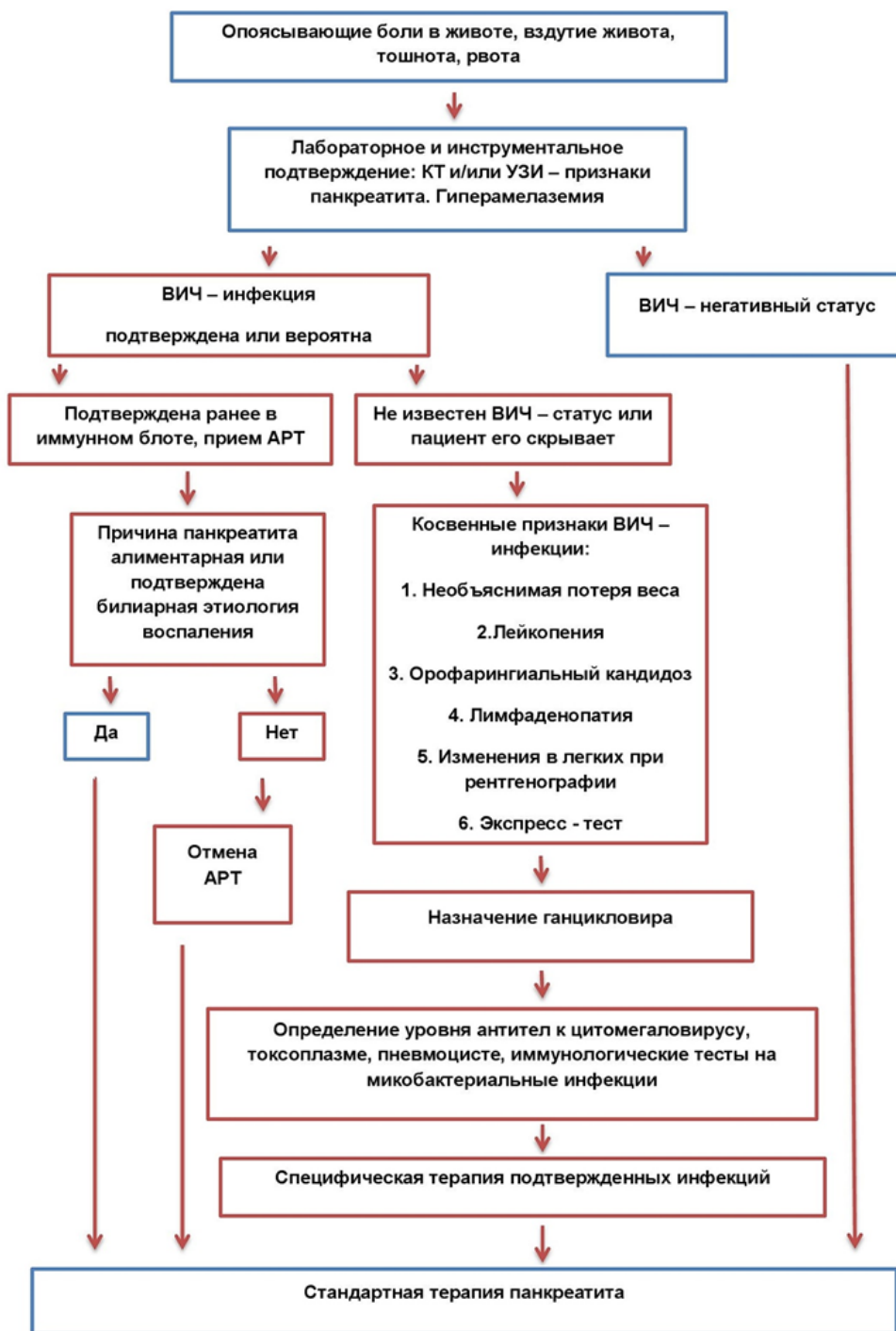


Рис. 7. Лечебно-диагностический алгоритм при ВИЧ-ассоциированном панкреатите
 Fig. 7. Therapeutic and diagnostic algorithm for HIV-associated pancreatitis

гностику и стратегию лечения при ВИЧ-ассоциированном панкреатите, что позволит снизить высокую летальность в этой сложной группе пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написа-

нии рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарность врачу-патологоанатому, к.м.н., Зюзе Юлии Рашидовне за предоставленные микрофотографии и Минаеву Дмитрию Валентиновичу за помощь в подготовке текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. – 2022; 6p. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Справка ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г.» - 2021. – 4с. [Spravka FBUN «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii» Rospotrebnadzora «VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii na 31 dekabrya 2021 g.». [Reference of the FBIS «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance]. 2021; 4p. (In Russ.)]. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>
3. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., и др. Диагностика и лечение острого панкреатита: монография // Москва: Видар, 2013 – 384 с. [Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, et al. Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita: monografiya [Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: monograph]. Moskva: Vidar [Moscow: Vidar]. 2013; 384 p. (In Russ.)].
4. Петри С.И., Дарвин В.В. Острый панкреатит у ВИЧ-инфицированных пациентов: современное состояние проблемы // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №6(108). – С. 137-142. [Petri SI, Darvin VV. Ostryj pankreatit u VICH-inficirovannyh pacientov: sovremennoe sostoyanie problem [Acute pancreatitis in HIV-infected patients: the current developments]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]. 2021; 6(108): 137-142. (In Russ.)]. DOI: 10.23670/IRJ.2021.108.6.060
5. Ющук Н.Д., Маев И.В., Овлащенко Е.И., Кучерявый Ю.А. Поражение поджелудочной железы при ВИЧ-инфекции // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2007. - №1. - С. 16-28. [Yushchuk ND, Maev IV, Ovlashenko EI, Kucheryavyy YuA. Porazhenie podzheludochnoy zhelezy pri VICH-infekcii [Pancreatic pathology at HIV-infection]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2007; 1: 16-28. (In Russ.)].
6. Oliveira NM, Ferreira FA, Yonamine RY, et al. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. Einstein (Sao Paulo). 2014; 12(1): 112-9. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2561
7. Dragovic G. Acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: an issue of concern. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(6): 422-5. DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60091-X
8. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых. – 2020. – 230с. – [Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. VICH-infekciya u vzroslykh [HIV infection in adults]. – 2020; 230 p. (In Russ.)]. <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2020/06/KR79-ot-21.04.20.pdf?ysclid=16s9n4yj11190452654>
9. Szöke D, Ridolfo A, Valente C, et al. Frequency of Pancreatic Hyperamylasemia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Am J Clin Pathol. 2016; 145(1): 128-33. DOI: 10.1093/ajcp/aqv020
10. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, et al. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. AIDS. 2000; 14(13): 1879-86. DOI: 10.1097/00002030-200009080-00001
11. Плоткин Д.В., Родоман Г.В., Решетников М.Н., и др. CMV-инфекция, как причина острой хирургической патологии // Хирург. – 2019. - №7. - С. 55-69. [Plotkin DV, Rodoman GV, Reshetnikov MN, et al. CMV-infekciya, kak prichina ostroj hirurgicheskoy patologii [CMV infection as the cause of acute surgical pathology]. Khirurg [Surgeon]. 2019; 7: 55-69. (In Russ.)].
12. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. Int J STD AIDS. 2008; 19(2): 99-105. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007076
13. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate [corrected]. Clin Infect Dis. 2003; 37(5): e57-62. DOI: 10.1086/376991
14. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 93 №2. – С. 26-31. [Panteleev AM. Klinicheskoe predstavlenie o patogeneze generalizacii tuberkuleza u bol'nykh VICH-infekciej [Clinical notion of the pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV-infected patients]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2015; 93(2): 26-31. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2015-0-2-26-31
15. Зюзя Ю.Р., Зимина В.Н., Пархоменко Ю.Г., и др. Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 92 № 11. - С. 48-53. [Zyuzya YuR, Zimina VN, Parkhomenko YuG, et al. Korrelyaciya morfologicheskikh priznakov tuberkuleza i sostoyaniya immunnogo statusa pri VICH-infekcii [Correlation between the morphological signs of tuberculosis and the immune status in HIV infection]. Tuberkulez i bolezni legkih [Tuberculosis and lung disease]. 2014; 92(11): 48-53. (In Russ.)].
16. Клинические рекомендации. Острый панкреатит у взрослых. – 2020. – 63с. – [Klinicheskie rekomendacii [Clinical guidelines]. Ostryj pankreatit u vzroslykh [Acute pancreatitis in adults]. – 2020; 63p. (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/326_4
17. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. Gastroenterology Res. 2017; 10(3): 153-158. DOI: 10.14740/gr858w
18. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. Dig Dis. 2005; 23(1): 92-4. DOI: 10.1159/000084729
19. Dickey SE, Mabry WA, Hamilton LA. Possible Sulfamethoxazole/Trimethoprim-Induced Pancreatitis in a Complicated Adolescent Patient Posttraumatic Injury. J Pharm Pract. 2015; 28(4): 419-24. DOI: 10.1177/0897190015585750
20. Ahmad J, Sayedy N, Sanivarapu R, et al. Pancreatitis in an Immunocompromised Patient. Case Rep Crit Care. 2021; 2021: 8811396. DOI: 10.1155/2021/8811396

21. Osiro S, Muhammad R, Ruiz J, et al. Acute necrotizing pancreatitis in the setting of CMV viremia and AIDS: a case report and review of literature from 1980 to 2012. *JOP*. 2012; 13(6): 705-11. DOI: 10.6092/1590-8577/1197
22. Marques L.M., Hurtado R., Chehter E.Z. HIV and Pancreas in the HAART ERA: Endocrinological Patterns. *JOP. J Pancreas (Online)* 2015; 16(6): 540-546.
23. New-Aaron M, Ganesan M, Dagur RS, et al. Pancreatogenic Diabetes: Triggering Effects of Alcohol and HIV. *Biology (Basel)*. 2021; 10(2): 108. DOI: 10.3390/biology10020108
24. Anderson F, Thomson SR. Pancreatitis in a high HIV prevalence environment. *S Afr Med J*. 2017; 107(8): 706-709. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i8.10296
25. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство (под ред. акад. РАМН В.В. Покровского). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с. [VICH-infekciya i SPID. (pod red. akad. VV Pokrovskogo) [HIV infection and AIDS: National guidelines (ed. acad. RAMS VV Pokrovsky), Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2013. 608 p. (In Russ.)].
26. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Фролова А.С. К вопросу о тайне диагноза ВИЧ-инфекции // Биоэтика. - 2016. - Т. 9. - №2. - С. 45-47. [Chernyavskaya OA, Ioannidi EA, Frolova AS. K voprosu o taine diagnoza VICH-infekcii [To the question of the mystery diagnosis HIV infection]. *BIOETICA [BIOETHICS]*. 2016; 9(2): 45-47. (In Russ.)].
27. Almaguer AG, Mendoza-Flores L, Sánchez-López LA, et. al. Correlation between rapid HIV testing and fourth-generation ELISA results for HIV detection among pregnant patients in the delivery room. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 137(1): 31-33. DOI: 10.1002/ijgo.12094
28. Kufa T, Kharsany AB, Cawood C, et. al. Misdiagnosis of HIV infection during a South African community-based survey: implications for rapid HIV testing. *J Int AIDS Soc*. 2017; 29; 20(6): 21753. DOI: 10.7448/IAS.20.7.21753
29. Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Афтаева Л.Н., Митрофанова Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4 клеток // Мед. науки. – 2016. Т.3. № 39. – С. 115-121. [Melnikov VL, Rybalkin SB, Aftaeva LN, Mitrofanova NN. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti VICH-infekcii v zavisimosti ot urovnya CD4 kletok [Clinical and epidemiological features of HIV infection depending on the level of CD4 cells]. *Med. nauki [Medical Sciences]*. 2016; 3(39): 115-121. (In Russ.)]. DOI: 10.21685/2072-30322016-3-13
30. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*. 2008; 27; 5:47. DOI: 10.1186/1743-422X-5-47