

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ и ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN 2077-9828

*15-летие
журнала
(2009–2023 годы)*

Научно-практический
рецензируемый журнал



2023
ТОМ 15 №3

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

Научно-практический рецензируемый журнал

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора
Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД

Балтийский медицинский образовательный центр

Главный редактор

академик РАН
Н. А. Беляков

Заместители главного редактора

доктор биологических наук
М. Р. Бобкова

доктор медицинских наук
В. В. Рассохин

Ответственный секретарь

кандидат медицинских наук
Е. В. Боева

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций Номер свидетельства: ПИ № ФС 77-73711 от 05.10.2018 г.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК для опубликования основных
научных результатов диссертаций, базу данных Russian Science Citation Index (RSCI),
международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus, Google Scholar,
реферативный журнал и базу данных ВИНТИ

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

КАТАЛОГ «КНИГА-СЕРВИС» («ПРЕССА РОССИИ») — **Е42178**

Адрес редакции и издательства — «Балтийский медицинский
образовательный центр»: 191024, г. Санкт-Петербург,
пр. Невский, д. 137, лит. А, пом. 22-Н, офис 10 г.
Сайт: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2023 № 3
ТОМ 15

Редакционная коллегия

Азовцева Ольга Владимировна, д.м.н., Великий Новгород, Россия
Айламазян Эдуард Карпович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Бениова Светлана Николаевна, профессор, Владивосток, Россия
Болехан Василий Николаевич, д.м.н., Москва, Россия
Браженко Ольга Николаевна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Бубнова Людмила Николаевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Вебер Виктор Робертович, академик РАН, Великий Новгород, Россия
Ди Клементе Ральф, профессор, Нью-Йорк, США
Ерёмин Владимир Федорович, профессор, Минск, Беларусь
Жданов Константин Валерьевич, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Загдын Зинаида Моисеевна, д.м.н., Москва, Россия
Ковеленов Алексей Юрьевич, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Колбин Алексей Сергеевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Корнева Елена Андреевна, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Леонова Ольга Николаевна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Лиознов Дмитрий Анатольевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Лялина Людмила Владимировна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Незнанов Николай Григорьевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Пантелеев Александр Михайлович, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Рокитро Юрген, профессор, Бонн, Германия
Рудакова Алла Всеволодовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбакова Маргарита Григорьевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбников Виктор Юрьевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Самарина Анна Валентиновна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Сизова Наталья Владимировна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Симбирцев Андрей Семенович, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Софронов Александр Генрихович, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Степанова Елена Владимировна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Стома Игорь Олегович, профессор, Гомель, Беларусь
Тотолян Арег Артемович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Трофимова Татьяна Николаевна, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Хеймер Роберт, профессор, Нью-Хейвен, США
Цинзерлинг Всеволод Александрович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, Пермь, Россия
Яковлев Алексей Авенирович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Ястребова Елена Борисовна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия

Редакционный совет

Багненко Сергей Федорович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Гиясова Гузаль Маннаповна, к.м.н., Ташкент, Республика Узбекистан
Долгих Татьяна Ивановна, профессор, Омск, Россия
Исаева Елена Рудольфовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Кравченко Алексей Викторович, профессор, Москва, Россия
Мустафин Ильшат Ганиевич, профессор, Казань, Россия
Петрова Наталья Петровна, профессор, Алматы, Казахстан
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Шаболтас Алла Вадимовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Эмануэль Владимир Леонидович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, Москва, Россия

HIV Infection and Immunosuppressive Disorders

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg

Institute of Experimental Medicine

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Northwest Regional Center
for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Baltic Medical Educational Center

Editor-in-Chief:

N. A. Belyakov,

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editors:

M. R. Bobkova,
Dr. of Sci. (Biol.)

V. V. Rassokhin,
Dr. of Sci. (Med.)

Executive Secretary:

E. V. Boeva,
Cand. of Sci. (Med.)

The journal ВИЧ-инфекция i immunosupressii is registered by The Federal Agency for Surveillance in the Sphere of Communication, Informational Technologies, and Mass Media Certificate
PI № FS 77-73711 of 05.10.2018

The journal is included in the List of reviewed scientific journals of higher attestation Commission for publication of basic scientific results of theses database of the Russian Science Citation Index (RSCI), international system for periodicals databases Scopus, Google Scholar, abstract journal and database VINITI

Address of the editorial office and publishing house
(«Baltic Medical Educational Center»: 10 g of., 22-N room,
block A of 137 Nevskiy Prospekt, Saint Petersburg
191024, Russia
URL: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2023
Vol. 15 No. 3

Editorial Board

Olga V. Azovtseva, Dr. of Sci. (Med.), Velikiy Novgorod, Russia
Eduard K. Aylamazyan, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Svetlana N. Beniova, Professor, Vladivostok, Russia
Vasily N. Bolekhan, Dr. of Sci. (Med.), Moscow, Russia
Olga N. Brazhenko, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Lyudmila N. Bubnova, Professor, St. Petersburg, Russia
Viktor R. Veber, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod, Russia
Ralf J. DiClemente, Professor, New York, USA
Vladimir F. Eremin, Professor, Minsk, Belarus
Konstantin V. Zhdanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Zinaida M. Zagdyn, Dr. of Sci. (Med.), Moscow, Russia
Aleksey Yu. Kovelenov, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Aleksey S. Kolbin, Professor, St. Petersburg, Russia
Elena A. Korneva, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Leonova Olga Nikolaevna, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Dmitriy A. Lioznov, Professor, St. Petersburg, Russia
Yuriy V. Lobzin, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Ludmila V. Lyalina, Professor, St. Petersburg, Russia
Nikolay G. Neznanov, Professor, St. Petersburg, Russia
Alexander M. Panteleyev, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Jürgen K. Rockstroh, Professor, Bonn, Germany
Alla V. Rudakova, Professor, St. Petersburg, Russia
Margarita G. Rybakova, Professor, St. Petersburg, Russia
Viktor Yu. Rybnikov, Professor, St. Petersburg, Russia
Anna V. Samarina, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Natalia V. Sizova, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Alexander G. Sofronov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Elena V. Stepanova, Professor, St. Petersburg, Russia
Igor O. Stoma, Professor, Gomel, Belarus
Areg A. Totolian, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Tatyana N. Trofimova, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Robert Heimer, Professor, New Haven, USA
Vsevolod A. Cinzerling, Professor, St. Petersburg, Russia
Valeriy A. Chereshnev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia
Alexander A. Yakovlev, Professor, St. Petersburg, Russia
Elena B. Yastrebova, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia

Editorial Council

Sergey F. Bagnenko, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Guzal M. Giyasova, Cand. of Sci. (Med.), Tashkent, Uzbekistan
Tatyana I. Dolgikh, Professor, Omsk, Russia
Elena R. Isaeva, Professor, St. Petersburg, Russia
Aleksey V. Kravchenko, Professor, Moscow, Russia
Ilshat G. Mustafin, Professor, Kazan, Russia
Natalya P. Petrova, Professor, Almaty, Kazakhstan
Genrikh A. Sofronov, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Alla V. Shaboltas, Professor, St. Petersburg, Russia
Vladimir L. Emanuel, Professor, St. Petersburg, Russia
Nikolay D. Yuschuk, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 15-ЛЕТИЕ ЖУРНАЛА «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ»7
Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Боева

ЛЕКЦИЯ

- СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И СИФИЛИСА15
М. А. Чирская, Е. Б. Ястребова, Т. В. Красносельских, М. И. Данилюк

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ВИЧ-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ26
А. И. Кузнецова

- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ CD4+ Т-КЛЕТОК
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ
АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ38
Е. В. Сайдакова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ50
Э. Б. Цыбикова, М. Ю. Котловский, С. О. Фадеева, П. А. Фадеев

- ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИЧ-1 НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ЭПИДЕМИИ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: УВЕЛИЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
РЕКОМБИНАНТНЫХ ФОРМ61
*А. А. Антонова, А. И. Кузнецова, Е. Н. Ожмегова, А. В. Лебедев, Е. В. Казеннова, К. В. Ким,
А. С. Туманов, Л. Н. Глинкина, М. Р. Бобкова*

- ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВИЧ-1 НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА, ЯКУТИЯ73
*В. О. Котова, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева, Е. А. Базыкина, Л. С. Соколова,
В. Н. Кулагина, Р. Н. Федорова*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ХРОНОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ ЭВОЛЮЦИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ
В СТРУКТУРЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ84
Т. Ю. Курганова, С. В. Огурцова, Е. В. Боева, М. А. Матвеева, Т. Н. Мельникова, Н. А. Беляков

- СТРУКТУРА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ НЕКОТОРЫХ ГЕМОКОНТАКТНЫХ
ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ЛИЦ ИЗ ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ95
*Е. В. Ануфриева, Е. Н. Серикова, Ю. В. Останкова, А. Н. Шемелев, В. С. Давыденко,
Д. Э. Рейнгардт, Е. Б. Зуева, Арег А. Тотолян*

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ COVID-19105
А. С. Колбин, Ю. М. Гомон

CONTENTS

EDITORIAL

15 th ANNIVERSARY OF THE JOURNAL «HIV INFECTION AND IMMUNOSUPPRESSIVE DISORDERS»	7
---	---

N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin, E. V. Boeva

LECTURE

CURRENT CHARACTERISTICS OF THE HIV/SYPHILIS CO-INFECTION EPIDEMIC	15
---	----

M. A. Chirskaya, E. B. Yastrebova, T. V. Krasnoselskikh, M. I. Danilyuk

ANALYTICAL REVIEWS

THE ROLE OF HIV-1 POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE	26
---	----

A. I. Kuznetsova

GENETIC, VIROLOGICAL, INFECTIOUS, AND PHARMACOLOGICAL RISK FACTORS FOR CD4+ T-CELL REGENERATION FAILURE IN HIV-INFECTED RECEIVING ART	38
---	----

E. V. Saidakova

ORIGINAL STUDIES

HIV DIAGNOSIS IN RUSSIA: EVALUATION OF EFFECTIVENESS AND PROSPECTS	50
--	----

E. B. Tsybikova, M. Yu. Kotlovskiy, S. O. Fadeeva, P. A. Fadeev

GENETIC DIVERSITY OF HIV-1 AT THE CURRENT STAGE OF THE EPIDEMIC IN THE RUSSIAN FEDERATION: AN INCREASE IN THE PREVALENCE OF RECOMBINANT FORMS	61
---	----

A. A. Antonova, A. I. Kuznetsova, E. N. Ozhmegova, A. V. Lebedev, E. V. Kazennova, K. V. Kim, A. S. Tumanov, L. N. Glinkina, M. R. Bobkova

GENETIC PROFILE OF HIV-1 IN THE REPUBLIC SAKHA, YAKUTIA	73
---	----

V. O. Kotova, O. E. Trotsenko, L. A. Balakhontseva, E. A. Bazykina, L. S. Sokolova, V. N. Kulagina, R. N. Fedorova

EPIDEMIOLOGY

CHRONOLOGY AND PROBLEMS OF THE EVOLUTION OF HIV INFECTION IN THE VOLOGDA REGION IN THE STRUCTURE OF THE NORTH-WEST OF THE RUSSIAN FEDERATION	84
--	----

T. Yu. Kurganova, S. V. Ogurtsova, E. V. Boeva, M. A. Matveeva, T. N. Melnikova, N. A. Belyakov

THE STRUCTURE OF SOME BLOOD-BORNE INFECTIONS DISTRIBUTION AMONG PERSONS FROM PENITENTIARY INSTITUTIONS THE MARKERS	95
--	----

E. V. Anufrieva, E. N. Serikova, Yu. V. Ostankova, A. N. Shchemelev, V. S. Davydenko, D. E. Reingardt, E. B. Zueva, A. A. Totolian

NEW TECHNOLOGIES

MEDICAL TECHNOLOGIES ASSESSMENT IN COVID-19	105
---	-----

A. S. Kolbin, Yu. M. Gomon

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616.981.21/.958.7:655.4/.5

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-7-14>

15-ЛЕТИЕ ЖУРНАЛА «ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ»

^{1,2,3}Н. А. Беляков*, ^{1,2,3}В. В. Рассохин, ^{1,2}Е. В. Боева¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*Контакт: Беляков Николай Алексеевич, beliakov.akad.spb@yandex.ru

15th ANNIVERSARY OF THE JOURNAL «HIV INFECTION AND IMMUNOSUPPRESSIVE DISORDERS»

^{1,2,3}N. A. Belyakov*, ^{1,2,3}V. V. Rassokhin, ^{1,2}E. V. Boeva¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia³Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia*Contact: Belyakov Nikolay Alekseevich, beliakov.akad.spb@yandex.ru

© Беляков Н.А. и соавт., 2023 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.**Для цитирования:** Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В. 15-летие журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-7-14>.**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.**For citation:** Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Boeva E.V. 15th anniversary of the journal «HIV Infection and Immunosuppressive Disorders» // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-7-14>.

Дорогие читатели, авторы публикаций, члены редакционной коллегии и редакционного совета, друзья, партнеры и соратники журнала и нашего творческого коллектива!

Вот уже 15 лет длится исторический период, в течение которого мы наблюдали трансформацию эпидемии ВИЧ-инфекции и сохраняющуюся актуальность других социально значимых инфекционных и неинфекционных заболеваний, тесно связанных с иммуносупрессиями, и в очередной раз подтвердилась правильность принятия решения о создании первого в Российской Федерации

специализированного научно-практического рецензируемого журнала. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 не только принесла новые вызовы для стран и континентов, специалистов и здравоохранения в целом, но и позволила редакции журнала начать и в течение 3 лет успешно, буквально в гуще событий, участвовать в преодолении эпидемического процесса и его последствий, на страницах журнала и в монографиях анализировать эволюцию пандемии, вести хронику происходящих событий, накопления опыта и знаний об этом инфекционном заболевании.

Таким образом, постепенно расширился спектр охватываемых вопросов и проблем, увеличилось количество специальностей и направлений для публикационной деятельности потенциальных авторов. На сегодняшний день в этот перечень входят следующие специальности: 3.1.17. Психиатрия и наркология (биологические науки); 3.1.22. Инфекционные болезни (биологические науки); 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки); 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки); 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки); 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки); 3.3.2. Патологическая анатомия (биологические науки); 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки); 3.3.4. Токсикология (биологические науки); 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки); 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В 2022 г. журнал «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» в результате повторной плановой аккредитации вошел в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в категории К1.

За 15 лет существования научно-практического рецензируемого журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» вышло 55 выпусков, опубликовано 815 научных материалов, в создании которых приняли участие свыше 2000 авторов.

За последние 5 лет цитирование статей составило более 1500. Общее количество цитирований за 15 лет — свыше 3500. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ журнала по результатам в 2021 г. составляет 0,772. Издание входит и цитируется

в ядре РИНЦ, в котором по результатам 2021 года двухлетний импакт-фактор составляет 0,391.

С 2019 г. издание цитируется в международной базе данных SCOPUS.

Лидеры направлений, осуществляющих поддержку при создании журнала



Академик РАН Валентин Иванович Покровский



Академик РАН Геннадий Григорьевич Онищенко

Все эти годы процессом издания журнала и библиотеки занимался специально организованный для этих целей *Балтийский медицинский образовательный центр*, на базе которого и было сформировано медицинское научное издательство.



Основатели журнала. Главный редактор: академик РАН Николай Алексеевич Беляков.

Заместители главного редактора: академик РАН Александр Яковлевич Гриненко, профессор Аза Гасановна Рахманова, доктор медицинских наук Вадим Владимирович Рассохин, доктор биологических наук Марина Ридовна Бобкова (слева направо)

Неизменными партнерами, научными, образовательными и клиническими базами для журнала в течение 15 лет были кафедра социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербургский городской центр СПИДа, Северо-Западный окружной центр СПИДа Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Институт экспериментальной медицины.

Основу богатой библиотеки журнала составили монографии и руководства, в написании и издании которых за 15 лет приняли участие практически все члены творческого коллектива.

— «Вирус иммунодефицита человека — медицина» (2010, 2011, 2012).

— «Женщина, ребенок и ВИЧ» (2012).

— «ВИЧ — медико-социальная помощь» (2011).

— «Радиология и ВИЧ-инфекция» (2017, 2018).

— «Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции», 1–3 (2018–2020).

— «Персонализированная ВИЧ-медицина» (2020).

— «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния» (2020).

— «COVID-19. Начало эпидемии» (2020).

— «Эволюция пандемии COVID-19» (2021).

— «Последствия пандемии COVID-19» (2022).

— «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у женщин и детей» (2022).

— «Микробиоценоз и госпитальная среда» (2023).

— «Антиретровирусная терапия у детей с ВИЧ-инфекцией» (2023).

Многие монографии доступны в электронной форме на различных информационных площадках: на сайте издательства «Балтийский медицинский образовательный центр» (<http://bmoc.spb.ru>), в базе РИНЦ (http://elibrary.ru/title_about.asp?id=30785), на сайте кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Университета (<https://www.lspbgmu.ru/obrazovanie/kafedry/497-universitet/structura/kafedry/kafedra-sotsialno-znachimyykh-infektsii/1368-kafedra-sotsialno-znachimyykh-infektsii>).

Для дистанционного обучения усилиями членов редакции журнала был организован постоянно пополняемый архив записей и трансляций актуальных лекций ведущих специалистов, преподавателей кафедры социально значимых инфекций и фтизио-

пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

С первого года издания журнала с непосредственным участием коллектива редколлегии, редсовета и авторов журнала с привлечением ведущих экспертов РФ и международных специалистов в области социально значимых инфекций ежегодно проводились конференции «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», которые собирали широкую аудиторию слушателей. Также на регулярной основе проводились конференции «Фармакоэкономика вирусных инфекций» — 2013–2022 гг., «Эпидемиология вирусных инфекций на Северо-Западе Европы» — 2016–2022 гг.

Всего за прошедшие годы исследований в области социально значимых инфекций и коморбидных состояний защищено свыше 30 диссертационных работ, из них 8 докторских диссертаций.

Участие журнала в подготовке докторов наук

При участии журнала подготовлен ряд докторов наук, которые создали основу кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии.

Жолобов В.Е. — Служба профилактики и борьбы со СПИД в мегаполисе: концепция, модель, организационно-методическое обеспечение, 2011 г.

Пантелеев А.М. — Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2012 г.

Ястребова Е.Б. — Обоснование и оценка эффективности медико-социальной помощи женщинам и детям с ВИЧ-инфекцией, 2012 г.

Рассохин В.В. — Соматические и вторичные заболевания у больных на фоне ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии, 2014 г.

Сизова Н.В. — Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости ВИЧ у больных в условиях мегаполиса, 2014 г.

Самарина А.В. — Стратегия ограничения распространения ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения, 2014 г.

Леонова О.Н. — Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции: клиника, эпидемиология, организация медико-социальной помощи, 2019 г.

Азовцева О.В. — Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит, 2021 г.

Участие журнала в подготовке врачей

В 2009 г. на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени

академика И. П. Павлова на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» был создан образовательный курс для врачей «ВИЧ-медицина» (решение Ученого совета Университета от 02.03.2009), который в сентябре 2013 г. преобразован в самостоятельную кафедру социально значимых инфекций (приказ ректора Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова от 30.08.2013). В число преподаваемых дисциплин вошли такие инфекционные заболевания, как ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты, инфекции, передаваемые половым путем, туберкулез (Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715). Выделение этих заболеваний в отдельную группу обусловлено их важностью и опасностью для людей из-за формирования эпидемий, серьезных последствий для социумов, сложностью терапии и необходимостью совершенствования специализированной медицинской помощи (Приказ Минздравсоцразвития от 07.10.2011 № 1154 н). В свою очередь, приказом ректора Университета от 30.08.2019 кафедра социально значимых инфекций и кафедра фтизиопульмонологии объединились в общую кафедру социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии.

С учетом комплексного характера ВИЧ-медицины в преподавательский состав, помимо врачей-инфекционистов, входят различные специалисты: акушеры-гинекологи, педиатры, врачи-лаборанты, эпидемиологи, патофизиологи, организаторы здравоохранения. Такой подход соответствует необходимости реализации междисциплинарного подхода в профилактике, диагностике и лечении.

Основные направления преподавания на кафедре социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, отражаемые на страницах журнала

- Основы клинической вирусологии.
- Эпидемиология социально значимых инфекций.
- Профилактика социально значимых инфекций.
- ВИЧ-инфекция.
- Оппортунистические инфекции и коинфекции, в том числе туберкулез.
- Вторичные и соматические болезни при ВИЧ.
- Хронические вирусные гепатиты.
- Организация службы.
- Лабораторная диагностика социально значимых инфекций.

- Организация паллиативной помощи при ВИЧ.
- Материнство и детство при ВИЧ.
- Вопросы психологии и психокоррекции.

Все эти годы коллективом кафедры при подготовке специалистов в области социально значимых инфекций при тесном сотрудничестве с журналом «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» реализовались следующие образовательные задачи: совершенствование знаний по организационным вопросам службы профилактики и борьбы со СПИДом, туберкулезом и другими причастными к этой проблеме ВИЧ/СПИД-ассоциированными индикаторными болезнями; расширение представлений об эпидемиологии, оценке ситуации и скорости распространения эпидемии ВИЧ/СПИДа, туберкулеза, хронических вирусных гепатитов и других оппортунистических инфекций в мире и разных регионах России; формирование навыков в определении степени риска инфицирования в зависимости от факторов и путей передачи инфекции; получение новой информации по вопросам этиологии, диагностики, лечения, профилактики совокупности социально значимых инфекций и основам клинической иммунологии и иммунокоррекции; совершенствование знаний по клиническим проявлениям ВИЧ-инфекции, туберкулеза и оппортунистических инфекций с выделением синдромов и заболеваний, требующих лабораторного и инструментального обследования; обучение навыкам консультирования лиц при тестировании с целью профилактики заболеваний; обсуждение актуальных вопросов консультирования, психологической и социальной поддержки ВИЧ-инфицированных беременных и детей, больных с социально значимыми инфекциями; получение знаний в области комплексной лабораторной диагностики и клинико-лабораторного мониторинга инфекционных заболеваний.

Не обходили стороной и основные направления научной деятельности, в основе планирования и реализации которой лежали следующие методологические подходы и принципы:

- комплексный, междисциплинарный характер работы с вовлечением специалистов из смежных областей: эпидемиология, клинические проявления инфекционной и неинфекционной патологии, диагностика, в том числе молекулярная биология, морфология, радиология и др.;
- наличие партнеров по направлениям из различных ведомств и организаций;
- популяризация основных результатов на форумах, в публикациях в специализированных печатных

изданиях, в том числе журналах с высокими индексами цитирования из баз: РИНЦ, Scopus, WoS и др.;

— внедрение результатов исследований в клиническую и исследовательскую практику, в учебные программы (основа для открытия новых циклов);

— активное привлечение к финансированию научных проектов грантов разного уровня.

Примером реализации концепции явилось успешное многолетнее комплексное изучение поражений центральной нервной системы при социально значимых инфекциях с поиском наиболее информативных признаков и проявлений.

Также безусловным достижением является научно обоснованная значимость эффективности персонализированного пациент-ориентированного подхода к лечению людей с хроническими заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция, в основе которого лежат определенные подтверждения или аргументация, затрагивающая комплекс прямых и опосредованных причин, свидетельствующих в пользу персонифицированных принципов диспансеризации и лечения пациентов.

Были продолжены исследования в следующих направлениях:

- эпидемиология, в том числе COVID-19;
- диагностика, клинические проявления, профилактика и лечение больных с ВИЧ-инфекцией и вторичными заболеваниями;
- ВИЧ-инфекция у беременных женщин и детей;
- ранняя и своевременная диагностика туберкулеза;
- профилактика и лечение туберкулеза в современных условиях;
- состояния гомеостаза и реактивности организма при туберкулезе и их коррекция на основе новых методов персонифицированного лечения;
- полиморфизм постковидных изменений и др.

Ключевые сотрудники кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии



Беляков Николай Алексеевич — заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН. Сфера научных интересов — эпидемиология и вирусология, клиническая физиология, организация здравоохранения.

Организатор и руководитель кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии,

имеет академическую группу, являясь главным научным сотрудником отдела экологической физиологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАН. Специалист и эксперт в области дополнительного медицинского образования, автор многих монографий и руководств по образовательным вопросам, физиологии, патофизиологии организма в условиях нормы и патологии.



Браженко Ольга Николаевна

— доктор медицинских наук, доцент, профессор и заведующая учебной частью кафедры. Автор более 80 печатных работ, соавтор учебников для студентов медицинских вузов РФ «Фтизиопульмонология» (Москва: Академия, 2006, 2013), «Общая и военная фтизиатрия» (Санкт-Петербург, 2019), «Фтизиатрия» (Москва: Юрайт, 2020), двух руководств для врачей-фтизиатров: «Туберкулез органов дыхания» и «Внелегочный туберкулез» и двух монографий. Является экспертом международного уровня.



Ковеленов Алексей Юрьевич

— доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры. Параллельно более 10 лет возглавляет Ленинградский областной Центр СПИД, является главным внештатным специалистом по инфекционным болезням и главным внештатным специалистом по проблемам ВИЧ-инфекции Комитета по здравоохранению Ленинградской области. Член редколлегии журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» и «Журнала инфектологии». Соавтор руководств «Интенсивная терапия инфекционных больных», 2010; 4-го издания «Руководства по инфекционным болезням» в 2 книгах, 2011; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020.



Пантелеев Александр Михайлович

— доктор медицинских наук, профессор кафедры. Является опытным врачом-инфекционистом и фтизиатром. Член редколлегии журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», куратор фтизиатрического направления. Главный нештатный специалист-фтизиатр

Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный врач Городского противотуберкулезного диспансера. Автор монографий «Туберкулез и ВИЧ-инфекция» (М.: ГЭОТАР-Мед, 2022), соавтор руководств «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2010; 2011; «ВИЧ — медико-социальная помощь», 2011; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020 и др. Является экспертом международного уровня.



Рассохин Вадим Владимирович

— доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры, где ведет преподавание по вопросам вторичных, соматических заболеваний, нейрокогнитивных расстройств и др. Ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины РАН, ведущий научный сотрудник

СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Член Президиума Правления «Российской ассоциации паллиативной медицины». Заместитель главного редактора журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», член редколлегии научно-практического журнала «Морская медицина». Руководитель клинических и исследовательских программ в различных областях ВИЧ-медицины: соматические и вторичные заболевания, когнитивные нарушения, коинфекция вирусными гепатитами, экспертиза состояния здоровья, онкология, паллиативная медицинская помощь.



Самарина Анна Валентиновна

— доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры. В 2014 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Стратегия ограничения распространения ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения». Главный внештатный детский

специалист по ВИЧ-инфекции Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. Член редколлегии журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». Соавтор руководств «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2010, 2011; «ВИЧ — медико-социальная помощь», 2011; «Женщина, ребенок и ВИЧ», 2012; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020; «Начало эпидемии COVID-19», 2021. Является экспертом международного уровня.



Сизова Наталья Владимировна

— доктор медицинских наук, доцент кафедры, заместитель главного врача Санкт-Петербургского центра СПИД по амбулаторно-поликлинической помощи. Специалист в области диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфекции, выбора оптимальных схем терапии у пациентов с резистентностью вируса к антиретровирусным препаратам. Автор более 80 научных работ, включая руководства «ВИЧ-медицина», 2010; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020 и др. Является экспертом международного уровня.



Степанова Елена Владимировна

— доктор медицинских наук, профессор, заместитель руководителя Санкт-Петербургского центра СПИД по клинической работе. Ученица А. Г. Рахмановой и одна из пионеров в области изучения хронических вирусных инфекций. Углубленно исследует вторичные осложнения ВИЧ-инфекции, роль и значимость оппортунистических и коинфекций. Лидер в области изучения герпес-вирусных инфекций. Член редколлегии журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», соавтор руководств «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2011; «ВИЧ — медико-социальная помощь», 2011; «Женщина, ребенок и ВИЧ», 2012; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020. Является экспертом международного уровня.



Ястребова Елена Борисовна

— доктор медицинских наук, доцент, профессор и заведующая учебной частью кафедры. Является специалистом на стыке акушерства-гинекологии, неонатологии и педиатрии, реализуя профилактические программы по перинатальному инфицированию. Член редколлегии журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». Соавтор руководств «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2010; 2011; «ВИЧ — медико-социальная помощь», 2011; «Женщина, ребенок и ВИЧ», 2012; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020; «Начало эпидемии COVID-19», 2021. Является экспертом международного уровня.



Леонова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры. В 2002 г. была организатором первого в России хосписа для ВИЧ-инфицированных пациентов, который после введения в жизнь Национального проекта по антиретровирусной терапии был трансформирован в отделение «паллиативной медицины». В настоящее время является руководителем амбулаторно-поликлинической службы СПб ГБУЗ «Больница Боткина». Оказывает консультативную помощь в лечении ВИЧ-инфекции, хронический вирусных гепатитов, новой коронавирусной инфекции. Имеет более 80 печатных работ. Является экспертом международного уровня.



Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, ответственный секретарь журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», ассистент кафедры, заведующая отделением хронической вирусной инфекции НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, член международного Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS). Является специалистом в области инфектологии, наблюдения и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, хроническими гепатитами, герпесвирусными заболеваниями. Соавтор ряда монографий, в том числе серии книг по коронавирусной инфекции.

В настоящее время на кафедре работают 11 докторов и 6 кандидатов медицинских наук. Кафедра в процессе обучения студентов, клинических ординаторов и врачей реализует ряд учебных программ по инфекционным болезням, фтизиатрии, ВИЧ-инфекции. Студенты проходят обучение по фтизиатрии, клинические ординаторы — по инфекционным болезням и фтизиатрии. Кроме того, клинические ординаторы всех специальностей обучаются на циклах по ВИЧ-инфекции, фтизиопульмонологии, а также по новой коронавирусной инфекции. Для врачей различных специальностей кафедра реализует программы дополнительного профессионального образования и повышения квалификации по инфекционным болезням и фтизиатрии, а также более 20 программ непрерывного медицинского образования. Каждая из этих про-

грамм в списке литературы и излагаемых модулях базируется на материалах научных статей журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». К основным реализуемым программам относятся «Инфекционные болезни», «Фтизиатрия», «ВИЧ-инфекция», «ВИЧ-инфекция и оппортунистические заболевания: профилактика, клиника, диагностика, лечение», «Туберкулез и ВИЧ-инфекция: вопросы дифференциальной диагностики», «Организация оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией», «ВИЧ-инфекция и сопутствующие соматические заболевания. Подходы к диагностике и лечению», «Постковидный синдром. Эпидемиология, полиморфизм патогенеза и клинических проявлений. Подходы к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации пациентов», «Иммунопрофилактика социально значимых инфекций», «Профилактика перинатальной передачи ВИЧ: международные и национальные рекомендации», «ВИЧ-инфекция у детей: диагностика, клиника, лечение», «Антиретровирусная терапия больных с ВИЧ-инфекцией» и др.

Всего за 10 лет кафедрой проведено более ста циклов повышения квалификации врачей, обучено более 2 тыс. врачей-специалистов, более 3 тыс. клинических ординаторов различных специальностей по вопросам ВИЧ-инфекции и новой коронавирусной инфекции.

Успешная многолетняя творческая жизнь журнала складывается из многих составляющих, в том числе организации работ, слаженности издательского коллектива, куда входят редакторы, верстальщики, типографские работники. В течение длительного периода издательством руководила Н. Г. Ганжина, в последние годы — О. Е. Симакина, редактированием рукописей занимались М. В. Русанова, Т. Л. Самсонова, в настоящее время Т. В. Руксина. Дизайн журнала, верстка текстов и оформление рисунков и рекламы неизменно зависели от К. К. Ершова, а полиграфическое сопровождение — от Н. В. Дыбова. Важно отметить, за 15 лет ни разу не возникло ни одной ситуации, связанной с задержкой или срывом публикации номеров журнала, что определялось работой этих людей и принесло нашему изданию заслуженный авторитет.

Дорогие коллеги, редколлегия и редакционный совет журнала с радостью продолжают и расширяют наше сотрудничество и приглашают новых авторов, начинающих свой профессиональный путь, к публикациям работ в нашем журнале.

Сведения об авторах:

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» РАН; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: belia-kov.akad.spb@yandex.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» РАН; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101; SPIN 419-014;

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, член международного Европейского клинического общества по борьбе со СПИДом (EACS), заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000-0003-0452-7478.

Неврологические и нейропсихологические нарушения у людей, перенесших COVID-19*Глубокоуважаемые коллеги и пациенты!*

Исследовательская группа ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, с привлечением специалистов из других научных и клинических центров приглашает вас принять участие в проекте, посвященном изучению клинических, эпидемиологических, неврологических и психологических нарушений у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Цель исследования заключается в определении основных последствий и осложнений со стороны нервной системы, нарушений в когнитивном и психическом благополучии человека в постковидном периоде для того, чтобы разработать и предложить комплекс мер по профилактике и преодолению. Исследование проводится на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических инструментов (клинических, радиологических, молекулярно-генетических) для оценки метаболических и структурных изменений центральной и периферической нервной системы с учетом персонализированного подхода к пациенту.

Проект предусматривает разработку лечебных и профилактических технологий в практическом здравоохранении для пациентов, перенесших COVID-19, нуждающихся в коррекции психоневрологического статуса.

Предлагаем вам пройти первый этап исследования — краткое анкетирование, направленное на выявление эпидемиологических и клинических особенностей заболевания.

Второй этап предполагает индивидуальное консультирование и обследование врачами-специалистами.

Третий этап предназначен для пациентов с выраженными последствиями COVID-19, требующих проведения специализированного лечения и реабилитации.

Для участия в исследовании приглашаются пациенты, переболевшие новой коронавирусной инфекцией, которая была подтверждена методом ПЦР, в возрасте от 18 до 60 лет, готовые пройти обследование и подписать добровольное информированное согласие.

Участие в исследовательском проекте является добровольным и бесплатным на всех этапах.

К работе привлечены ведущие специалисты, которые объединены в одну клинко-исследовательскую группу.

Будем признательны, если вы распространите данную информацию среди близких людей.

Благодарим вас за участие!

Форму участия в исследовании можно найти, воспользовавшись ссылкой на сайт:

<https://forms.yandex.ru/u/63bd639d3e9d081b9a840855/>.

или QR-код:



ЛЕКЦИЯ LECTURE

УДК 616-097-022:578.828.6-06:616.972-036.22

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-15-25>

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ И СИФИЛИСА

¹М. А. Чирская*, ²Е. Б. Ястребова, ²Т. В. Красносельских, ²М. И. Данилюк¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Сифилис, как и ВИЧ-инфекция, остается актуальной проблемой общественного здравоохранения ввиду распространенности в группах повышенного поведенческого риска: среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), трансгендерных женщин и женщин-работниц коммерческого секса (РКС). Среди МСМ непропорционально широко распространена ВИЧ-инфекция, и в этой же группе возрастает число случаев одновременного заражения сифилисом и ВИЧ, что заслуживает особого внимания. Удельный вес ВИЧ-инфекции среди больных сифилисом, по данным литературы, составляет в среднем 15,7%. При этом он существенно варьирует — от 3% в общей популяции до 90% среди МСМ. Данные эпидемиологического наблюдения показали рост числа случаев сочетания ВИЧ и сифилиса в группе МСМ, доля пациентов с коинфекцией варьирует от 30 до 60% в зависимости от региона. Синдром обусловлен тем фактом, что инфицирование сифилисом может способствовать передаче и заражению ВИЧ-инфекцией. Риск заражения ВИЧ-инфекцией среди лиц с сифилисом увеличивается в 2–5 раз. Контроль над распространением ИППП постепенно усложняется в результате облегчения поиска сексуальных партнеров через Интернет и мобильные приложения для знакомств. В связи с эпидемиологическими особенностями заболеваемости сифилисом среди МСМ скрининг, диагностика и лечение ИППП у данной когорты должны быть приоритетными для учреждений здравоохранения. Раннее выявление и своевременное лечение этих социально значимых заболеваний играют важную роль при проведении противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; сифилис; коинфекция; эпидемиология; МСМ; синдром

*Контакт: Чирская Мария Александровна, mariya-gezej@yandex.ru

CURRENT CHARACTERISTICS OF THE HIV/SYPHILIS CO-INFECTION EPIDEMIC

¹M. A. Chirskaia*, ²E. B. Yastrebova, ²T. V. Krasnoselskikh, ²M. I. Danilyuk¹Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Syphilis, alongside with HIV infection, remains a pressing public health issue due to its widespread prevalence among high-risk groups: men who have sex with men (MSM), transgender women, and female sex workers (FSW). The MSM group shows a disproportionately high prevalence rate of HIV infection, with cases of syphilis/HIV co-infection also on the rise in this population. The increase in these co-infection cases deserves special attention. According to the literature, the rate of HIV infection among syphilis patients averages 15.7%. In addition, it varies significantly, going from 3% in the general population to 90% among MSM. Epidemiological surveillance data showed an increase in cases of HIV/syphilis co-infection in the MSM group, with the proportion of co-infection patients varying from 30 to 60% depending on the region. This syndemia can be explained by the fact that syphilis can contribute to HIV transmission and acquisition. The risk of HIV infection is 2 to 5 times higher among people with syphilis. At the same time, STDs are more and more difficult to control as the Internet and dating applications have made it easier to find potential sex partners. Given the high prevalence rate of syphilis among MSM, screening, diagnosis and treatment

of STDs in this population should be a health care priority. Early detection and timely treatment of these socially significant diseases play an important role in epidemic prevention measures.

Key words: HIV infection; syphilis; co-infection; epidemiology; MSM; syndemia

*Contact: Chirskaia Maria Alexandrovna, mariya-gezej@yandex.ru

© Чирская М.А., Ястребова Е.Б., Красносельских Т.В., Данилюк М.И., 2023 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чирская М.А., Ястребова Е.Б., Красносельских Т.В., Данилюк М.И. Современные особенности эпидемии коинфекции ВИЧ и сифилиса // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 15–25, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-15-25>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Chirskaia M.A., Yastrebova E.B., Krasnoselskikh T.V., Danilyuk M.I. Current characteristics of the HIV/syphilis co-infection epidemic // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 15–25, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-15-25>.

Введение. Инфекции, передаваемые половым путем и ВИЧ. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются индикатором рискованного сексуального поведения. После появления ВИЧ-инфекции во многих странах было отмечено снижение заболеваемости ИППП вследствие уменьшения распространенности рискованных сексуальных практик из-за страха заразиться ВИЧ. Однако успехи, достигнутые в области лечения ВИЧ-инфекции, способствовали распространению рискованного поведения и подъему новой волны заболеваемости ИППП с начала 2000-х годов. Масштабная эпидемия ИППП с их возможными последствиями для репродуктивного здоровья, а также пересечение с эпидемиями ВИЧ, туберкулеза, вирусных гепатитов В и С вызывают далеко идущие медицинские, социальные и экономические последствия. Рост заболеваемости сифилисом отмечается во многих странах мира, несмотря на продолжающиеся усилия по борьбе с этим заболеванием. Высокая социальная значимость сифилиса обусловлена ростом в последние годы частоты скрытых и поздних форм сифилиса, специфических поражений нервной системы и внутренних органов, частоты неудач в лечении (серологической резистентности и замедленной негативации серологических реакций). Эти аспекты определяют необходимость изучения влияния социальных факторов риска, способствующих распространению сифилиса, а следовательно и ВИЧ-инфекции.

В 2021 г. на ключевые группы риска (работниц коммерческого секса и их клиентов; мужчин, имеющих половые отношения с мужчинами;

людей, употребляющих инъекционные наркотики, трансгендерных женщин) и их сексуальных партнеров приходилось 70% новых случаев инфицирования ВИЧ по всему миру [1]. Пораженность ИППП среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), выше по сравнению с общей популяцией. Распространенность в 2000–2010 гг. ИППП у ЛЖВ в странах Африки, Азии, Австралии, Европы, Северной и Южной Америки составила 12,4% (трихомониаз — 18,8%, сифилис и гонорея — по 9,5%, хламидиоз — 5%) [2].

Максимальному росту показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ в 2001 г. (61,5 случая на 100 тыс. населения) предшествовали два пика подъема заболеваемости ИППП, последовавшие друг за другом с интервалом в 4 года: в 1993 г. был отмечен пик заболеваемости гонококковой инфекцией (ГИ) — 227,9 случая на 100 тыс. населения, а в 1997 г. — пик заболеваемости сифилисом — 277,3 случая на 100 тыс. населения, было выявлено более 400 тыс. больных [3].

По статистическим данным, собранным в Свердловской области, доля ВИЧ-инфицированных среди всех вновь выявленных пациентов с ИППП в среднем составила 3,5% с минимумом в 2011 г. (2%) и максимумом в 2015 г. (5,1%). В период с 2014 по 2018 г. данный показатель достиг 4,5% и в 2 раза превысил уровень 2009–2013 гг. В 2014–2018 гг. каждый 22-й случай ИППП в Свердловской области был зарегистрирован у ВИЧ-инфицированного, а доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди больных сифилисом составила 5,9%, среди больных гонореей — 4,1%,

трихомониазом — 2,6%, хламидийной инфекцией — 0,4%, генитальным герпесом — 8%, аногенитальными бородавками — 9,9% [4].

Эпидемиология ВИЧ-инфекции и сифилиса.

Увеличение распространенности ВИЧ в мире может быть связано с несколькими факторами: растущей миграцией населения в поисках лучших возможностей трудоустройства и условий жизни из регионов с высокой распространенностью ВИЧ, в крупные города с относительно открытой культурой и удобными местами для поиска половых партнеров (например, бары, сауны, парки и секс-клубы); ростом толерантности к гомосексуальным связям и гомосексуальным бракам во многих странах мира. Бисексуальные мужчины являются группой-мостиком, способствующей распространению ВИЧ-инфекции из субпопуляции МСМ, являющейся «ядром» эпидемии ВИЧ-инфекции, в общую популяцию. Рост распространенности ВИЧ также связан с увеличением охвата тестированием на ВИЧ группы МСМ в последнее десятилетие.

В период с 2010 по 2019 г. число новых случаев инфицирования ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, увеличилось более чем на 25% [5]. В 2019 г. риск инфицирования ВИЧ в группе МСМ был в 26 раз выше, а в 2021 г. — в 28 раз выше по сравнению с остальным взрослым мужским населением. В 2019 г. 23% новых случаев заражения ВИЧ приходилось на мужчин, практикующих секс с мужчинами, а в Западной и Центральной Европе, Северной Америке, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе данный показатель превысил 40% [6].

В США число новых случаев сифилиса выросло с 11,2 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 27,4 — в 2016 г. [7]. В 2016 г. на долю МСМ приходилось 80,6% всех случаев первичного и вторичного сифилиса у мужчин, почти половина (47%) из которых были коинфицированы вирусом иммунодефицита человека [7]. В том же году ранние манифестные формы сифилиса (первичный и вторичный) были зарегистрированы у 7,4% всех ВИЧ-инфицированных МСМ, а среди МСМ без ВИЧ-инфекции — только в 3,1% случаев [7]. Распространенность и заболеваемость сифилисом в США увеличились на 164% и 175% соответственно в период с 2008 по 2018 г. [8]. В настоящее время существует тенденция включения в эпидемию лиц молодого возраста, ведущих активную половую жизнь. По данным ВОЗ более высокая распространенность ВИЧ была зарегистрирована

среди МСМ в возрасте 15–19 и 20–24 лет в США и среди МСМ в возрасте от 15 до 24 лет в Великобритании. По данным ВОЗ, в 2016 г. было выявлено 19,9 млн случаев сифилиса среди подростков и взрослых в возрасте от 15 до 49 лет [9], при этом наиболее высокая частота встречаемости данной инфекции была в регионе Западной части Тихого океана (93,0 случая на 100 тыс. взрослого населения), следующим по частоте выявления новых случаев был африканский регион (46,6 случая на 100 тыс. взрослого населения) и Америка (34,1 случая на 100 тыс. взрослого населения) [10]. Молодые сексуально активные МСМ менее склонны к переговорам с партнерами о защищенном сексе по сравнению с когортой МСМ более старшего возраста. Причиной вовлечения в эпидемию ВИЧ-инфекции и ИППП МСМ старшего поколения за последние пять лет может быть то, что эти мужчины имеют более длительный стаж по ВИЧ и чаще практикуют незащищенный анальный секс. По данным CDC, в США в 2018–2019 гг. заболеваемость первичным и вторичным сифилисом увеличилась на 13,4% на Западе, в Южной части данный показатель составил 10,9%, на Северо-Востоке — 12,6% и 4,2% на Среднем Западе [11]. Число случаев сифилитической инфекции (где учитывались все формы) среди лиц в возрасте от 14 до 49 лет в 2018 г. составило 146 000, из них — 82,9% у мужчин и 17,1% — у женщин [8]. Среди всех инфицированных мужчин 19,8% приходилось на лиц в возрасте от 14 до 24 лет [8].

В течение 2019–2020 гг. число новых случаев сифилиса среди МСМ снизилось на 2,2% [12]. Несмотря на это, МСМ представляют собой группу высокого риска заражения, на их долю приходится большая часть всех случаев сифилиса у мужчин в 2020 г. В 2000-е годы в США отмечалась тенденция к снижению распространенности сифилиса среди женщин, но в период с 2016 по 2020 г. показатель заболеваемости выросла на 147%, а в 2019–2020 гг. — на 21%, это позволяет предположить, что эпидемия сифилиса среди лиц с гетеросексуальными предпочтениями продолжает быстро распространяться [12].

В отчетах о заболеваемости стран Евросоюза и Европейской экономической зоны (European Union/European Economic Area — EU/EEA) было показано, что в ряде развитых стран Европы заболеваемость сифилисом увеличивается с 2000-х годов, причем наиболее быстро среди МСМ.

По данным Е. Muldoon и F. Mulcahy в 2001 г. в Дублине (Ирландия) была зарегистрирована вспышка сифилиса, при этом средний возраст пациентов составил 35 лет, 2,5% из них были ВИЧ-инфицированными, в 63,2% случаев у ВИЧ-инфицированных пациентов произошло повторное заражение сифилисом [13].

Первые два десятилетия XXI века в нашей стране характеризовались относительным благополучием эпидемической ситуации по сифилису и ИППП.

Однако в 2021 г. в Российской Федерации был зарегистрирован значительный рост заболеваемости: по сравнению с 2020 г. выше на 39,4% — до 14,5 случаев на 100 тыс. населения. Также было установлено увеличение показателя заболеваемо-

пациентов и динамику выявляемости ВИЧ среди больных ИППП в 1999–2022 гг. (табл. 2, рис. 2).

В стационаре СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер» в период с 2006 по 2012 гг. было пролечено 7247 больных сифилисом. Удельный вес ВИЧ-инфекции у пациентов, получивших стационарное лечение по поводу сифилиса за изучаемый период, составил в среднем 5,2% (378 человек). При этом ВИЧ-инфекция была выявлена впервые во время госпитализации для лечения сифилиса у половины пациентов (49,4%). При оценке динамики распределения пациентов по возрасту за эти 6 лет была отмечена тенденция к увеличению доли мужчин старше 30 лет [17].

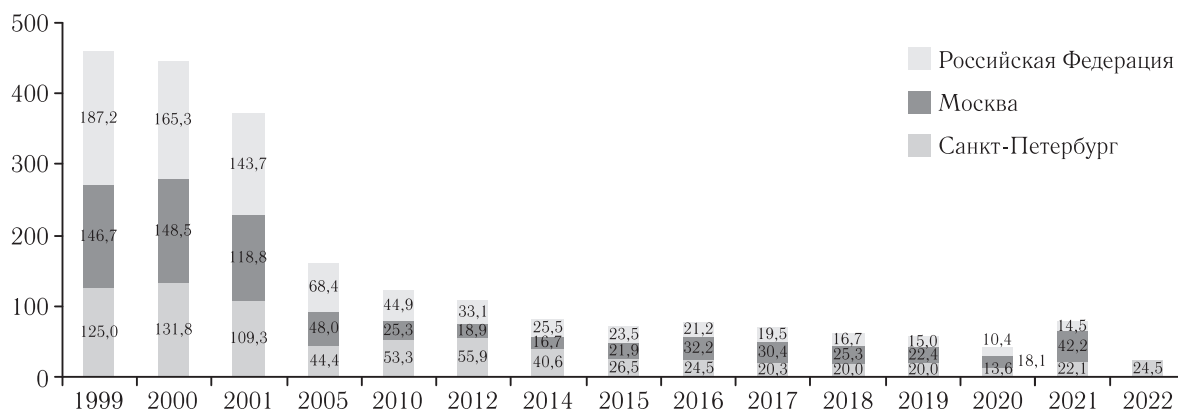


Рис. 1. Динамика заболеваемости сифилисом в Санкт-Петербурге, Москве и РФ в 1996–2022 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 1. Dynamics of syphilis incidence in St. Petersburg, Moscow and the Russian Federation 1996–2022 (per 100,000 population)

сти гонококковой инфекцией на 10,4% (с 6,7 до 7,4 на 100 тыс.), при этом соотношение сифилис/гонорея в 2021 г. составило 2:1. В 2022 г. неблагоприятная тенденция продолжилась: по предварительным данным, за период с января по декабрь выявлено 25 695 случаев сифилиса (рост по сравнению с 2021 г. составил 33,7%) и 11 367 — гонореи (рост на 10,0%). В отдельных регионах рост заболеваемости сифилисом превысил 100% (Ивановская область — 462,5%, Ямало-Ненецкий АО — 244,4%, Республика Дагестан — 102,6%). Повышение заболеваемости гонококковой инфекцией более чем на 100% отмечено в Ивановской (400,0%), Ярославской (121,4%), Воронежской областях (111,4%), Республике Карелия (118,9%) (рис. 1) [14–16]. Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии СЗФО К. И. Разнатовский в своей аналитической справке эпидемиологической ситуации по ИППП в СЗФО отметил данную тенденцию (табл. 1), а также указал на долю ВИЧ-инфицированных в данной когорте

Таблица 1
Заболеваемость всеми формами сифилиса населения в Российской Федерации, Москве и Северо-Западном федеральном округе в 2020–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Table 1
Incidence of all forms of syphilis in the Russian Federation, Moscow and the North-Western Federal District 2020–2022 (per 100,000 population)

Название субъекта	Год		
	2020	2021	2022
Архангельск	22,2	26,2	23,8
Вологда	41,0	55,0	59,0
Карелия	3,7	3,8	4,3
Коми	1,1	1,2	2,0
Ленинградская область	8,5	10,6	11,4
Псковская область	3,2	4,8	4,1
Санкт-Петербург	13,6	22,1	24,5
Москва	18,1	42,2	
Российская Федерация	10,4	14,5	

Коинфекция ВИЧ и сифилис. Сосуществование патогенетически взаимосвязанных и взаимозависи-

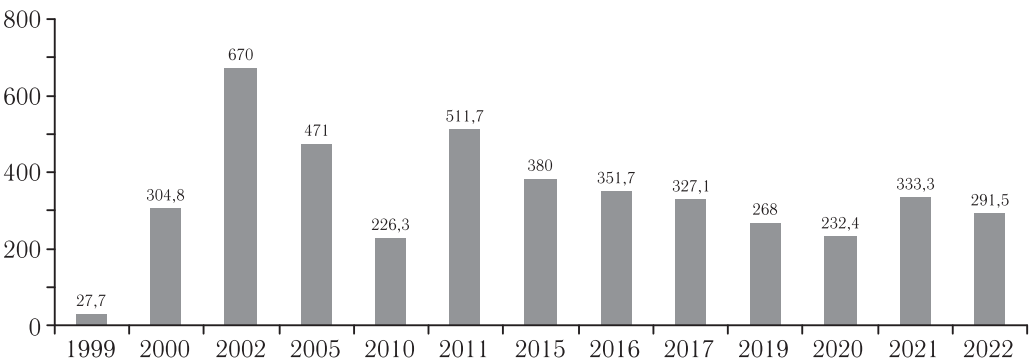


Рис. 2. Динамика выявляемости ВИЧ-инфицированных среди группы больных ИППП (код 104) на 100 тыс. обследованных в Санкт-Петербурге в 1999–2022 гг.
Fig. 2. Dynamics of HIV–infected detection among a group of STI patients (code 104) per 100 thousand examined in St. Petersburg from 1999–2022

Таблица 2
Удельный вес ВИЧ-инфицированных среди общего числа больных сифилисом в Северо-Западном федеральном округе за 2020–2022 гг. (%)

Table 2
The proportion of HIV-infected people among the total number of syphilis patients in the North-Western Federal District for 2020–2022 (%)

Название субъекта	Год		
	2020	2021	2022
Архангельск	3,3	2,8	10,2
Вологда	0,34	0	0
Карелия	8,6	0	4,3
Коми	0	20,0	0
Ленинградская область	9,7	6,8	9,0
Псковская область	0	0	0
Санкт-Петербург	6,1	9,4	12,2

рых эпидемий разных инфекций, развивающихся в обстановке, способствующей их распространению, описывается термином «синдемия», что можно наблюдать в отношении ВИЧ-инфекции и сифилиса. Частота сочетанного инфицирования ВИЧ и сифилисом может варьировать в зависимости от заболеваемости каждой из инфекций в определенном регионе или субпопуляции, а также наличия факторов риска: особенностей возбудителей, источника и пути передачи инфекции. В ходе математического моделирования Н. W. Chesson и соавт. (1999) установили, что в США ежегодно происходит заражение ВИЧ-инфекцией 1000 человек (среди гетеросексуалов) из-за наличия у данной группы пациентов сифилиса [18]. Удельный вес ВИЧ-инфекции среди больных сифилисом, по данным литературы, составляет в среднем 15,7%. При этом он существенно варьирует — от 3% в общей популяции до 90% среди МСМ [18].

Из-за взаимного синергического взаимодействия между сифилисом и ВИЧ растущую эпидемию среди МСМ по-прежнему трудно контролировать. Причинами роста распространенности сифилиса среди ВИЧ-инфицированных МСМ являются многочисленные половые партнеры, неправильное и нерегулярное использование презервативов, поиск ВИЧ-инфицированных сексуальных партнеров в интернете и приложениях для смартфонов, а также частое употребление психостимуляторов и препаратов, улучшающих сексуальную активность. По данным мировой статистики, мужчины склонны иметь более рискованное отношение к половой жизни, чем женщины. Правильное использование латексного презерватива достаточно эффективно для защиты от ВИЧ, сифилиса и других венерических заболеваний. Однако количество пациентов, указывающих на регулярное использование презервативов, остается низким (около 8%), а решение о регулярном использовании презервативов было принято в основном после инфицирования ВИЧ.

Наблюдаемое в отношении сифилиса и ВИЧ-инфекции явление «эпидемиологического синергизма» приводит к формированию группы пациентов, представляющей более опасной с точки зрения распространения ВИЧ в мире. В трех исследованиях, проведенных в Китае и Индии, изучались факторы риска заражения ВИЧ и взаимосвязь между сифилисом и ВИЧ: два исследования были проведены в группе МСМ (одно в 2011 г. [20], второе — в 2015 г. [21]). В другом исследовании, проведенном в Индии, была проанализирована ситуация с инфицированием для представителей каждого пола, и результаты показали трехкратное

увеличение риска заражения ВИЧ при наличии сифилиса [22].

Недавнее исследование, проведенное в Перу, показало, что среди тех, кто был инфицирован ВИЧ, частота инфицирования бледной трепонемой составила 73,8% у МСМ и 55,6% у трансгендерных женщин [23]. Заболеваемость сифилисом составляет 27,6% и 54,5% для МСМ и трансгендерных женщин, не инфицированных ВИЧ, соответственно. Кроме того, исследование трансгендерной группы молодых людей в США показало, что 55% трансгендерных женщин сообщили о диагнозе «сифилис» в анамнезе [24].

Синдром, вероятно, частично обусловлена тем фактом, что сифилитическая инфекция может способствовать передаче и инфицированию ВИЧ. Риск заражения ВИЧ среди лиц с сифилисом увеличивается в 2–5 раз [25]. Во-первых, прогрессирующее истощение CD4 Т-клеток у лиц с ВИЧ-инфекцией снижает способность хозяина защищаться от патогенов. Во-вторых, возможно, наличие ВИЧ-инфекции ликвидирует страх участия в рискованных сексуальных практиках, что способствует заражению сифилисом. С другой стороны, наличие сифилиса является индикатором продолжающегося рискованного сексуального поведения. S. C. Kalichman и соавт. [25] также подчеркивали, что нарушение целостности слизистых оболочек при сифилисе и других ИППП может способствовать заражению ВИЧ и вирусами гепатита В и С.

М. С. Voily и соавт. [27] полагали, что язвенные болезни половых органов повышают риск передачи ВИЧ при однократном половом контакте без средств защиты в 50–300 раз. Восприимчивость к ВИЧ увеличивается за счет роста его концентрации в сперме и количества лимфоцитов в язве, являющихся мишенью для ВИЧ [28].

Сифилис у ВИЧ-инфицированных больных с наличием умеренного или выраженного иммунодефицита имеет следующие особенности: у них преобладают болезненные язвенные шанкры, склонные к осложнениям вплоть до гангренизации и фagedенизма; лимфаденит часто отсутствует; продолжительность первичного периода сифилиса может сокращаться до 3–4 недель [29]. Сифилис у ВИЧ-инфицированных чаще наблюдается как смешанная инфекция: в 68% случаев он ассоциируется с двумя и более возбудителями ИППП [30]. На примере обследования уязвимых групп населения (потребители инъекционных наркотиков и работники коммерческого секса) установлено, что веро-

ятность наличия ВИЧ-инфекции выше у лиц, ранее перенесших сифилис, в 1,8 раза, трихомониаз — в 1,6 раза, гонорейю — в 1,5 раза, а при сочетании сифилиса и трихомониаза — в 2,8 раза [31].

Патогенез синдрома ВИЧ и сифилиса. Содержание РНК ВИЧ в сперме и влагалищных жидкостях связано с интенсивностью репродукции ВИЧ, формированием локальных зон концентрации вируса в лимфоидной ткани, а также количеством лейкоцитов, мигрирующих в половые пути [32]. Существует зависимость между концентрацией лейкоцитов — маркера воспаления — и выделением ВИЧ. Разные ИППП по-разному влияют на концентрацию РНК ВИЧ у мужчин и женщин [33, 34].

В целом, чем сильнее воспалительная реакция, тем сильнее воздействие на ВИЧ-инфекцию. При сифилисе отмечаются уменьшение количества CD4-лимфоцитов и повышение концентрации ВИЧ в плазме крови, а также в отделяемом половых путей, причем концентрация РНК ВИЧ в плазме может увеличиваться до 0,22 log значений при нелеченном сифилисе [35]. Лечение сифилиса приводит к снижению вирусной нагрузки в плазме крови и повышению уровня CD4-лимфоцитов [36]. Восприимчивость к заражению ВИЧ во многом определяется состоянием слизистых оболочек, факторами генетической предрасположенности, а также поведением реципиента. Повреждения слизистой оболочки в ходе гомо- и гетеросексуального контактов приводят к нарушению эпителиального барьера и обеспечивают непосредственный доступ ВИЧ в микроциркуляцию слизистой оболочки. Известно, что на фоне ИППП количество рецепторов к ВИЧ на единицу площади поверхности клетки-мишени увеличивается. Кроме того, макрофаги, стимулированные трепонемными липопroteинами, продуцируют цитокины, усиливающие репликацию ВИЧ [37].

К. Vuchasz и соавт. провели обследование 52 ВИЧ-инфицированных мужчин с первичным и вторичным сифилисом в США, 58% из них получали антиретровирусную терапию. Заражение сифилисом способствовало значительному повышению вирусной нагрузки и снижению числа Т-хелперов. После лечения сифилиса иммунитет восстанавливался до уровней, существовавших до заражения, что свидетельствует о важности профилактики и своевременного лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных [36]. Нарушение гуморального и клеточного иммунитета зависит от агрессивности ВИЧ-инфекции и защитных свойств хозяина про-

тив *Tr. pallidum*. Эти особенности приводят к изменению естественного течения сифилиса и его клинических проявлений, в частности, к укорочению инкубационного периода и увеличению выраженности сифилитических проявлений [37].

Ученые Университета силовых структур (США), проанализировав информацию о 2239 лицах с сероконверсией ВИЧ (205 — с подтвержденным и 66 — с вероятным сифилисом), констатировали, что, несмотря на временное снижение уровня Т-хелперов и вирусной нагрузки, сифилис существенно не влиял на прогрессирование ВИЧ-инфекции [38]. Авторы утверждают, что истощение CD4+ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных повышает их восприимчивость к повторному заражению сифилисом, а повышение уровня регуляции рецепторов CCR5 трепонемными липопротеинами может увеличить восприимчивость моноцитов к ВИЧ-1 инфекции, что еще больше ослабляет врожденный и адаптивный иммунный ответ на *Tr. pallidum*. Сопутствующий сифилис также увеличивает вероятность передачи ВИЧ, создавая открытые пути проникновения вируса через разрушение слизистой оболочки хозяина и тем самым повышая вероятность заражения вирусом клеток, восприимчивых к ВИЧ. Считается, что это происходит одновременно за счет увеличения инфекционной активности вируса иммунодефицита человека и повышения восприимчивости организма человека к ВИЧ [40].

Обнаружено, что липопротеины *Tr. pallidum* повышают экспрессию CCR5 на макрофагах [39]. На первичной стадии регуляторные Т-клетки в основном отвечают за клиренс *Tr. pallidum* в местных очагах инфекции, и они достигают этого путем активации интерферона- γ , который может способствовать усилению способности макрофагов к интернализации (перемещение внутрь клетки) и деградации [40]. Активированные макрофаги связаны с коинфекцией ВИЧ своей устойчивостью к противовирусному действию хемокинов. Многочисленные CD4-содержащие макрофаги и Т-лимфоциты, привлекаемые хемокинами, скапливаются в месте репликации *Tr. pallidum* и, таким образом, обеспечивают большое количество клеток-мишеней для вируса ВИЧ [41].

Существует также менее очевидное взаимодействие между инфекциями. Сифилитические высыпания богаты мигрирующими туда макрофагами и активированными Т-лимфоцитами, которые являются клетками-мишенями для ВИЧ и могут способствовать как большей восприимчивости к вирусу, так и его передаче за счет создания фокальной высокой

концентрации [42]. Липопротеин бледной трепонемы NTr47 усиливает репликацию ВИЧ в моноцитах, хронически инфицированных ВИЧ [43]. Также было установлено, что тот же NTr47 и, возможно, другие липопротеиды трепонем усиливали экспрессию рецептора ВИЧ-1 CCR5 на моноцитах CD14, но не на Т-клетках [39]. Проведено сравнение плазменных уровней РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов у находившихся под длительным наблюдением ВИЧ-инфицированных до заражения сифилисом, во время заражения и после окончания лечения сифилиса. Установлено, что сифилис у ВИЧ-инфицированных сопровождается снижением количества CD4-клеток и увеличением вирусной нагрузки у пациентов, а его лечение производит обратный эффект. Наиболее заметные повышение вирусной нагрузки и снижение уровня CD4 отмечались у пациентов с вторичным сифилисом, которые не получали антиретровирусную терапию [36].

На уровне молекулярной биологии липопротеины под внешней мембраной *Tr. pallidum* демонстрируют сильную иммуногенность и были предложены в качестве основных провоспалительных агонистов сифилиса [39]. Они активируют макрофаги и дендритные клетки через сигнальный путь toll-like receptor, что может объяснить передачу латентного вируса ВИЧ в случаях с инфекцией сифилиса. Более того, липопротеины могут повышать экспрессию CCR5, β -хемокинового рецептора, в моноцитах человека [39], тем самым повышая восприимчивость к ВИЧ-инфекции. Рецептор CCR5 является основным корецептором для проникновения ВИЧ, используемым макрофагально-тропными (М-тропными) штаммами, наиболее заразными и распространенными штаммами ВИЧ, и наблюдается его сверхэкспрессия на дендритных клетках и CD4-лимфоцитах [44]. Сифилитическая инфекция усиливает репликацию ВИЧ путем изменения клеточного цикла, оказывая влияние на секрецию цитокинов и повышая экспрессию факторов транскрипции, особенно на второй стадии сифилиса [45].

Профилактические мероприятия и факторы риска инфицирования ВИЧ-инфекцией и сифилисом. В связи с эпидемиологическими особенностями заболеваемости сифилисом среди МСМ скрининг, диагностика и лечение ИППП у этих пациентов должны быть приоритетными для всех учреждений здравоохранения.

Одним из подходов к профилактике ВИЧ является предконтактная профилактика (PrEP) с использованием антиретровирусного препарата,

такого как тенофовир дизопроксилфумарат, до контакта с вирусом. Доконтактная профилактика реализована на высоком уровне среди МСМ в США. Тем не менее лица, подверженные риску, не получают доступ к превентивной профилактике, потому что в большинстве стран она не входит в государственный план бюджетного лекарственного обеспечения.

Wilsons и соавт. обнаружили, что химиопрофилактика является приемлемым методом профилактики сифилиса для большой группы МСМ в Австралии, причем около 75% указали, что, вероятно, будут использовать ее, если это уменьшит количество инфекций в гей-сообществе [46].

Molina и соавт. исследовали постконтактную профилактику ИППП (STI-PEP) как возможную стратегию борьбы с бактериальными ИППП в когорте из 232 ВИЧ-неинфицированных МСМ [47]. Участники, которые были рандомизированы в группу STI-PEP, были проинструктированы принимать 200 мг доксицилина в течение 72 часов после секса без презервативов и не более 600 мг в неделю, чтобы снизить риск развития устойчивости к доксицилину и побочных эффектов, связанных с приемом данного препарата. Хотя это исследование проводилось среди не инфицированных ВИЧ МСМ, возможно, STI-PEP против бактери-

альных ИППП следует рассмотреть и у ВИЧ-инфицированных МСМ. При использовании антибактериальных препаратов всегда следует учитывать риск развития устойчивости к противомикробным медикаментозным средствам.

Стратегия «Н=Н» совместно с более широким использованием доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции в группах риска является основой для контроля распространения заболевания в популяции. С другой стороны, указанные подходы могут приводить к рискованному сексуальному поведению, способствуют передаче других ИППП. Сексуальные сети МСМ, которые, возможно, ранее были разделены на основе ВИЧ-статуса, объединяются; таким образом, показатели заболеваемости ИППП среди МСМ утрачивают взаимосвязь с ВИЧ-статусом. Химиопрофилактика сифилиса, гонореи и хламидиоза у ВИЧ-инфицированных МСМ высокого риска считается наиболее приемлемым подходом к профилактике ИППП, так же как PrEP для МСМ без ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проблема ВИЧ-инфекции и сифилиса является актуальной в настоящее время. Раннее выявление и своевременное лечение этих социально-значимых заболеваний играют важную роль при проведении противоэпидемических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эпидемиологические оценочные данные ЮНЭЙДС 2022. Электронный ресурс. [UNAIDS 2022 epidemiological estimates. Online resource (In Russ.)]. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>, активен на 09.10.2022 г.
2. Kalichman S.C., Pellowski J., Turner C. Prevalence of sexually transmitted coinfections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention // *Sexually transmitted infections*. 2011. Vol. 87, No. 3. P. 183–190. doi: 10.1136/sti.2010.047514.
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 7–26. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rozental V.V. Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation. *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 7–26 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26>.
4. Прожерин С.В. Мониторинг заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди людей, живущих с ВИЧ // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 6. С. 795–801. [Prozherin S.V. Monitoring the incidence of sexually transmitted infections among people living with HIV. *Clinical dermatology and venereology*, 2020, Vol. 19, No. 6, pp. 795–801 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klindermat202019061795. EDN ZIQJRA.
5. ЮНЭЙДС. Обзор фактических данных, Реализация стратегии ЮНЭЙДС на 2016–2021 гг. по ускорению мер для прекращения эпидемии СПИДа. Женева: ЮНЭЙДС, 2020. [UNAIDS. Evidence review, Implementing the UNAIDS strategy 2016–2021 to accelerate action to end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS, 2020 (In Russ.)].
6. ЮНЭЙДС. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа — Не упустить момент — Устранить неравенство, чтобы покончить с эпидемиями. Женева: ЮНЭЙДС, 2020. [UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic — Seize the moment — Eliminate inequalities to end epidemics. Geneva: UNAIDS, 2020 (In Russ.)].

7. Centers for Disease Control and Prevention // *Sexually Transmitted Disease Surveillance*. 2016. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.
8. Kreisel K.M., Spicknall I.H., Gargano J.W. et al. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2018 // *Sexually Transmitted Diseases*. 2021. Vol. 48, Issue 4. P. 208–214. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001355, https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2021/04000/Sexually_Transmitted_Infections_Among_US_Women_and.2.aspx.
9. Rowley J., Vander Hoorn S., Korenromp E. et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016 // *Bull World Health Organ*. 2019. Vol. 97. P. 548.
10. World Health Organization. Report on globally sexually transmitted infection surveillance, 2015. Дата обращения: 02.10.2022 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249553/9789241565301-eng.pdf;jsessionid=25DA348EE7CDFC387C271F7767AFD756?sequence=1a>.
11. CDC. Sexually Transmitted Diseases. Syphilis Statistics. 2022 Дата обращения: 07.10.2022 г. <https://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm>.
12. Национальные академии наук, инженерии и медицины. Инфекции, передающиеся половым путем: принятие парадигмы сексуального здоровья. Вашингтон, округ Колумбия: Издательство национальных академий, 2021. [*National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Sexually Transmitted Infections: Adopting a Sexual Health Paradigm*. Washington DC: National Academies Press, 2021 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17226/25955>, <https://www.cdc.gov/std/statistics/2020/overview.htm#Syphilis>.
13. Muldoon E., Mulcahy F. Syphilis resurgence in Dublin, Ireland // *Int. J. STD AIDS*. 2011. Vol. 22, No. 9. P. 493–497.
14. Абуамриа Ала Ну Ман А., Гаджимурадов М.Н., Хайрулаев М.А. и др. Поздний скрытый сифилис в Дагестане — причины роста // *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 111–118. [Abuamria Ala Nu Man A., Gadzhimuradov M.N., Khairulaev M.A. et al. Late latent syphilis in Dagestan — the reasons for the growth. *Ural Medical Journal*, 2019, No. 3, pp. 111–118 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.03.34> (<https://umj.usma.ru/jour/article/view/522>).
15. Петунова Я.Г. Итоги работы дерматовенерологической службы Санкт-Петербурга за 2022 год, ГОМКО, СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер». СПб., 2022. [Petunova Ya.G. *Results of the work of the Dermatovenerological Service of St. Petersburg for 2022, GOMKO, St. Petersburg GBUZ «City Dermatovenerologic Dispensary»*. St. Petersburg, 2022 (In Russ.)].
16. Данные информационно-аналитического портала iMonitoring, электронный ресурс <https://www.iminfin.ru>. [Data from the information and analytical portal iMonitoring, electronic resource (In Russ.)].
17. Коробко А.В., Орлова И.А., Смирнова Н.В. и др. Сифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией — значение медико-социальных факторов в развитии сочетанной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014. Т. 6, № 4. С. 57–63 [Korobko A.V., Orlova I.A., Smirnova N.V. Syphilis in patients with HIV infection — the importance of medical and social factors in the development of co-infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2014, Vol. 6, No. 4, pp. 57–56 (In Russ.)].
18. Chesson H.W., Pinkerton S.D., Voigt R., Counts G.W. HIV infections and associated costs attributable to syphilis coinfection among African Americans // *Am. J. Public. Health*. 2003. Vol. 93. P. 943–948. doi: 10.2105/ajph.93.6.943.
19. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 5. С. 4–21. [Kubanova A.A., Lesnaya I.N., Kubanov A.A. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of the incidence of sexually transmitted infections and dermatoses in the territory of the Russian Federation. *Bulletin of Dermatology and Venereology*, 2010, No. 5, pp. 4–21 (In Russ.)]. EDN MXFMRP.
20. Li H.-M., Peng R.-R., Li J. et al. HIV incidence among men who have sex with men in China: a meta-analysis of published studies // *PLoS One*. 2011. No. 6. e23431. doi: 10.1371/journal.pone.0023431, pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21887251>.
21. Feng Y., Bu K., Li M. et al. Meta-analysis of HIV infection incidence and risk factors among men who have sex with men in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015. Vol. 36. P. 752–758. pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564708>.
22. Arora P., Nagelkerke N.J.D., Jha P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual transmission of HIV in India // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. e44094. doi: 10.1371/journal.pone.0044094 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937158>.
23. Hung P., Osias E., Konda K.A. et al. High Lifetime Prevalence of Syphilis in Men Who Have Sex With Men and Transgender Women Versus Low Lifetime Prevalence in Female Sex Workers in Lima, Peru // *Sex Transm. Dis*. 2020. Vol. 47, No. 8. P. 549–555. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001200. PMID: 32541611; PMCID: PMC7357539.
24. Reisner S.L., Vettes R., White J.M. et al. Laboratory-confirmed HIV and sexually transmitted infection seropositivity and risk behavior among sexually active transgender patients at an adolescent and young adult urban community health center // *AIDS Care*. 2015. Vol. 27. P. 1031–1036. doi: 10.1080/09540121.2015.1020750.
25. Pathela P., Braunstein S.L., Blank S. et al. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men // *Clin. Infect. Dis*. 2015. Vol. 61, No. 2. P. 281–287. doi: 10.1093/cid/civ289.

26. Kalichman S.C., Pellowski J., Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention // *Sex Transm. Infect.* 2011. Vol. 87, No. 3. P. 183–190. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047514>.
27. Boily M.C., Baggaley R.F., Wang L. et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and metaanalysis of observational studies // *The Lancet infectious diseases*. 2009. Vol. 9, No. 2. P. 118–129. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70021-0.
28. Ouedraogo A. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial // *AIDS*. 2006. Vol. 20, No. 18. P. 2305–2313. doi: 10.1097/QAD.0b013e328010238d
29. Rompalo A.M., Lawlor J., Seaman P. et al. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection // *Sex Transm. Dis.* 2001. Vol. 28, No. 8. P. 448–454. doi: 10.1097/00007435-200108000-00004.
30. Гречанская Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и лечение инфекций, передающихся половым путем, у ВИЧ-инфицированных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2006. 23 с. [Grechanskaya L.V. *Clinical and epidemiological characteristics and treatment of sexually transmitted infections in HIV-infected*: Ph.D. dis. ... cand. medical sciences. Kharkov, 2006. 23 p. (In Russ.)].
31. Плавинский С.Л., Барина А.Н., Ерошина К.М. и др. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекция в группах риска. Распространяются ли возбудители по одним и тем же сетям? // *Медицина*. 2013. № 3. С. 46–56. [Plavinsky S.L., Barinova A.N., Eroshina K.M. Sexually Transmitted Infections (STIs) and HIV infection in risk groups. Do pathogens spread through the same networks? *Medicine*, 2013, No. 3, pp. 46–56 (In Russ.)]. doi.org/10.17116/klinderma202019061795.
32. Самарина А.В., Дементьева Н.Е., Лисицина З.Н. и др. Анализ концентраций РНК ВИЧ в крови и цервикальном секрете в популяции ВИЧ-14 инфицированных женщин Санкт-Петербурга // *Медицинский академический журнал*. 2013. Т. 13, № 4. С. 77–86. [Samarina A.V., Dementieva N.E., Lisitsina Z.N. Analysis of HIV RNA concentrations in blood and cervico-vaginal secretions in a population of HIV-14 infected women in St. Petersburg. *Medical academic journal*, 2013, Vol. 13, No. 4, pp. 77–86 (In Russ.)]. doi.org/10.17816/MAJ13477-86. EDN RUIPCH.
33. Самарина А.В., Лисицина З.Н., Мартиросян М.М. и др. Сравнение показателей вирусной нагрузки в плазме крови и цервикальном секрете ВИЧ-инфицированных женщин при использовании различных методов планирования семьи // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62, № 4. С. 48–54 [Samarina A.V., Lisitsina Z.N., Martirosyan M.M. Comparison of viral load indicators in blood plasma and cervicovaginal contents of HIV-infected women using various methods of family planning. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2013, Vol. 62, No. 4, pp. 48–54 (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD62448-54.
34. Johnson L.F., David A.L. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis // *Sexually transmitted diseases*. 2008. Vol. 35, No. 11. P. 946–959. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181812d15.
35. Cu-Uvin S., Hogan J.W., Caliendo A.M. et al. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 894–896. doi: 10.1086/322613.
36. Buchacz K., Patel P., Taylor M. et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections // *AIDS*. 2004. Vol. 18, No. 15. P. 2075–2079. doi: 10.1097/00002030-200410210-00012. PMID: 15577629; PMCID: PMC6763620.
37. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Патогенез и современные особенности клинической картины приобретенного сифилиса (часть I) // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010. № 2 (9). С. 73–76. [Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V. Pathogenesis and modern features of the clinical picture of acquired syphilis (part I). *Modern problems of dermatovenereology, immunology and medical cosmetology*, 2010, No. 2 (9), pp. 73–76 (In Russ.)]. EDN MUYWVZ.
38. Weintrob A.C., Gu W., Qin J. et al. Syphilis coinfection does not affect HIV disease progression // *Int. J. STD AIDS*. 2010. Vol. 21, No. 1. P. 57–59. doi: 10.1258/ijsa.2009.009164.
39. Sellati T.J., Wilkinson D.A., Sheffield J.S. et al. Virulent *Treponema pallidum*, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by human immunodeficiency virus type 1 // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181. P. 283–293. doi: 10.1086/315209.
40. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection // *Sex Transm. Infect.* 1999. Vol. 75, No. 1. P. 3–17. doi: 10.1136/sti.75.1.3.4-6.
41. Radolf J.D., Deka R.K., Anand A. et al. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14. P. 744–759. doi: 10.1038/nrmicro.2016.141.
42. Lafond R.E., Lukehart S.A. Biological basis for syphilis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. Vol. 19. P. 29–49. doi: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
43. Theus S.A. *Treponema pallidum*, lipoproteins, and synthetic lipoprotein analogues induce human immunodeficiency virus type 1 gene expression in monocytes via NF-kappaB activation // *J. Infect. Dis.* 1998. Vol. 177. P. 941–950. doi: 10.1086/515240.
44. Dragic T., Litvin V., Allaway G.P. et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 // *Nature*. 1996. Vol. 381. P. 667–673. doi: 10.1038/381667a0 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649512.

45. Bentwich Z., Maartens G., Torton D. et al. Concurrent infections and HIV pathogenesis // *AIDS*. 2000. Vol. 14. P. 2071–2081. doi: 10.1097/00002030-200009290-00002. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061647>.
46. Wilson D.P., Prestage G.P., Gray R.T. et al. Chemoprophylaxis is likely to be acceptable and could mitigate syphilis epidemics among populations of gay men // *Sex. Transm. Dis.* 2011. Vol. 38. P. 573–579. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31820e64fd.
47. Molina J.-M., Charreau I., Chidiac C. et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial // *Lancet Infectious diseases*. 2018. Vol. 18, No. 3. P. 308–317. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30725-9.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 18.04.2023 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Е. Б. Ястребова, Т. В. Краносельских. Вклад в сбор данных — М. А. Чирская, М. И. Данилюк. Вклад в анализ данных и выводы — Е. Б. Ястребова, Т. В. Краносельских, М. А. Чирская. Вклад в подготовку рукописи — Е. Б. Ястребова, Т. В. Краносельских, М. А. Чирская, М. И. Данилюк.

Сведения об авторах:

Чирская Мария Александровна — заведующая поликлиническим соматическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: mariya-gezej@yandex.ru; ORCID 0000–0001–9659–8649; SPIN 3471–7935;

Ястребова Елена Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4; e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru; SPIN 3088–5654;

Краносельских Татьяна Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4; e-mail: tatiana.kranoselskikh@gmail.com; ORCID 0000–0002–2278–5393; SPIN 1214–8876;

Данилюк Мальвина Игоревна — ассистент кафедры дерматовенерологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4; e-mail: malvinadaniliuk@gmail.com; ORCID 0000–0003–1517–2158; SPIN 2464–2734.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.981.21/.958.7: 578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ВИЧ-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. И. Кузнецова

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Одним из определяющих свойств ВИЧ-1 является высокая генетическая изменчивость, способствующая возникновению лекарственной устойчивости и разнообразных форм вируса. В мире различные варианты ВИЧ-1 распределяются неравномерно. В России циркулируют характерные для нашей страны и некоторых стран бывшего СССР варианты вируса, которые отличаются от вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в других странах мира. На протяжении многих лет проводятся исследования особенностей влияния различных вариантов ВИЧ-1 на патогенез, в рамках которых выявляют и изучают мутации полиморфизма у различных субтипов и рекомбинантных форм. Основными объектами антиретровирусной терапии в настоящее время являются структурные белки ВИЧ-1, преимущественно белки-ферменты, полиморфные мутации в которых могут оказывать влияние на степень чувствительности вируса к антиретровирусной терапии. Неструктурные белки ВИЧ-1 участвуют в репликации вируса и его защите от иммунной системы хозяина, поступают в кровоток и ткани, вызывая развитие воспаления. Полиморфные мутации в неструктурных белках могут влиять на степень прогрессирования ВИЧ-инфекции и на степень развития сопутствующих соматических заболеваний. В настоящее время неструктурные белки рассматриваются как объекты для создания терапевтических средств, а выявление полиморфных мутаций в неструктурных белках у различных вариантов ВИЧ-1 представляет основу для такого рода разработок. Таким образом, изучение полиморфизма как структурных, так и неструктурных белков ВИЧ-1 является перспективным направлением исследований в будущем.

Ключевые слова: ВИЧ-1, полиморфизм, патогенез

Контакт: Кузнецова Анна Игоревна, a-myznikova@list.ru

THE ROLE OF HIV-1 POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE

A. I. Kuznetsova

N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

High genetic variability is one of the defining HIV-1 properties. It contributes to the appearance of drug resistance and to the formation of various HIV variants. In the world, the different variants of HIV-1 are distributed unevenly. In Russia there are circulating unique virus variants which are characteristic for our country and some countries of the former USSR and which are difference from HIV-1 variants circulating in other countries of the world. For many years, the studies aimed on the analysis of the influence of various HIV-1 variants on pathogenesis have been conducted. Within the framework of these studies, the polymorphism mutations in different subtypes and recombinant forms have been detected. Currently the main objects of antiretroviral therapy are HIV-1 structural proteins, mainly enzyme proteins, thus polymorphic mutations in which could affect the degree of virus sensitivity to antiretroviral therapy. Non-structural HIV-1 proteins are involved in virus replication and virus protection from the host immune system, enter the bloodstream and tissues, causing the development of inflammation. The polymorphic mutations in non-structural proteins could affect the degree of HIV infection progression and the development of concomitant somatic diseases. Today, nonstructural proteins are considered as objects for the creation of therapeutic agents, thus the identification of polymorphic mutations in nonstructural proteins in different HIV-1 variants is a basis for such developments. Thus, the study of polymorphism of both structural and non-structural HIV-1 proteins is a promising area of research in the future.

Keywords: HIV-1, polymorphism, pathogenesis

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кузнецова А.И. Роль полиморфизма ВИЧ-1 в патогенезе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 26–37, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kuznetsova AI. The role of HIV-1 polymorphism in pathogenesis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 26–37, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>.
© Кузнецова А.И., 2023 г.

Введение. ВИЧ-инфекция остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, и в настоящее время около 40 млн человек в мире живут с ВИЧ [1]. Современная антиретровирусная терапия (АРВТ) позволяет существенно продлить жизнь ВИЧ-инфицированным пациентам и улучшить ее качество, однако методов полного излечения от ВИЧ-инфекции пока не существует. Одним из основных свойств ВИЧ является латентность — способность вируса встраиваться в геном клетки-хозяина без последующей продукции вирусных частиц, тем самым обеспечивая формирование вирусных резервуаров [2]. Еще одна особенность ВИЧ — высокая генетическая изменчивость, которая возникает в результате работы специфического вирусного фермента, обратной транскриптазы, осуществляющей синтез ДНК на матрице вирусной РНК, и приводит к формированию разнообразных форм ВИЧ [3, 4].

На основе генетических характеристик ВИЧ-1 подразделяется на следующие группы: М, N, О и Р. Большинство случаев заражения ВИЧ в мире связано с вирусами группы М. Вирусы ВИЧ-1 группы М подразделяются на подтипы: А (суб-субтипы А1–А8), В, С, D, F (суб-субтипы F1–F2), G, H, J, K [5, 6] и недавно выделенный подтип L [7]. Кроме этого, между подтипами образуются рекомбинанты, обозначаемые как циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) или уникальные рекомбинантные формы (URF). CRF — варианты вируса, размножающиеся в популяции, которые обозначаются в соответствии с согласованными на международном уровне руководящими принципами. На настоящий момент идентифицировано около 100 различных CRF. URF — уникальные рекомбинантные формы без признаков дальнейшей передачи [8]. Мутации полиморфизма, т.е. мутации, возникшие в отсутствие внешних факторов и выявляемые в отсутствие лекарственных препаратов с частотой встречаемости >1%, определяют генетические раз-

личия между различными вариантами вируса [9]. В настоящее время в мире различные подтипы ВИЧ-1, CRF и URF распространены крайне неравномерно [10].

На протяжении многих лет обсуждаются особенности патогенеза при инфицировании различными вариантами вируса, включая вопросы эффективности антиретровирусной терапии по отношению к разным вариантам ВИЧ [4]. Результаты недавно проведенного исследования подтвердили гипотезу о том, что подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ-1 могут обладать различными клиническими характеристиками. Это, в свою очередь, может привести к возникновению необходимости адаптации клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции в соответствии с доминирующим подтипом в стране или регионе [11].

Молекулярно-эпидемиологический профиль ВИЧ-инфекции в России уникален. В России эпидемия ВИЧ началась в середине 1990-х годов со вспышки инфекции, вызванной вариантом ВИЧ-1 суб-субтипа А6, в популяции потребителей инъекционных наркотиков [12, 13]. В дальнейшем на протяжении многих лет суб-субтип А6 на территории страны практически абсолютно доминировал, при этом наиболее часто встречаемым не-А вирусом был субтип В, а также стабильно поддерживалась циркуляция с небольшим процентом выявления субтипа G и рекомбинантной формы CRF_02AG [14]. Однако в последние 10–12 лет наметилась тенденция к повышению генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1 в России. Непосредственно на территории страны возникли и в настоящее время активно распространяются рекомбинантные формы CRF_03AB [15–17] и CRF63_02A6 [18–20], а также отмечается появление новых циркулирующих и уникальных рекомбинантных форм [17, 21].

Строение вируса. Геном ВИЧ-1 состоит из двух одноцепочечных РНК, включает 9 генов, типичных для всех ретровирусов, с 5' и 3'-концов фланкирован

длинными терминальными повторами (LTR-long terminal repeats). К числу генов, кодирующих структурные белки, относятся: *gag* — кодирующий внутренние белки вируса (белок матрикса — p17, капсидный белок — p24, нуклеопротеин — p7 и еще один меньший по размеру белок, стабилизирующий нуклеиновую кислоту), *pol* — кодирующий три фермента ВИЧ (протеазу, обратную транскриптазу и интегразу) и *env* — кодирующий белки оболочки вируса (gp120 и gp41). Кроме них, в геноме ВИЧ есть еще гены, кодирующие регуляторные белки: *tat*, *rev* — и вспомогательные белки: *vif*, *nef*, *vpr* и *vpr* [22, 23]. Регуляторные и вспомогательные белки объединяют в общую группу неструктурных белков.

Структурные белки ВИЧ-1 входят в состав вирусной частицы, формируя ее, и так исторически сложилось, что они изначально стали мишенями АРВТ, при этом первым ее объектом являлась обратная транскриптаза [24]. Проведенные ранее многочисленные исследования областей генома, кодирующих структурные белки, выявили характерные для наиболее широко распространенного в России суб-субтипа А6 особенности [25–28].

В настоящее время основными мишенями АРВТ среди структурных белков являются белки-ферменты, именно поэтому их генетическое разнообразие изучается наиболее тщательно. Так, было показано, что у суб-субтипа А6 возможно возникновение субтип специфичных мутаций лекарственной устойчивости: например, возникновение в обратной транскриптазе мутации лекарственной устойчивости G190S к невирапину и эфавиренцу [29]. Анализ последовательностей вирусов суб-субтипа А6, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, определил список мутаций полиморфизма для суб-субтипа А6, среди которых замена E138A и A62V в обратной транскриптазе и L74I в интегразе являются мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью [25, 28, 30, 31].

Замена E138A в обратной транскриптазе встречается у вирусов суб-субтипа А6 в 4–8% случаев [25, 31, 32]. Результаты, полученные *in vitro*, показывали, что наличие мутации E138A снижает чувствительность к рилпивируну (RPV) в 2,2 раза, а этравирину (ETR) — в 3,2 раза [33], а также дает вирусу преимущество в репликативных свойствах в присутствии препарата эмтрицитабина (FTC) и снижает чувствительность к FTC в 4,7 раза [34].

При этом RPV — ненуклеозидный ингибитор (ННИОТ) второго поколения с доказанной эффек-

тивностью, безопасностью и хорошей переносимостью [35], дженерическая форма которого (лако-нивир) была зарегистрирована в России в 2018 г. (№ ЛП-004807 от 19.04.2018). В Европейских клинических рекомендациях RPV одобрен для использования в составе АРВТ первой линии, включен в перспективную редуцированную, двойную, схему DTG/RPV (долутегравир, рилпивири-н) и входит в состав перспективной инъекционной схемы терапии пролонгированного действия кабо-тегравир/рилпивири-н [36]. В России RPV входит в состав альтернативных схем АРВТ второго ряда [37]. В настоящее время усилия Минздрава направлены на расширение охвата АРВТ ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет предположить возможное расширение использования RPV в России в ближайшем будущем.

Этравирин (ETR) — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы второго поколения, эффективность и безопасность применения которого при лечении ВИЧ-инфицированных детей от года до шести лет продемонстрировали недавние зарубежные исследования [38]. Учитывая, что список препаратов, разрешенных для лечения ВИЧ-инфицированных детей младшего возраста, крайне ограничен, применение этравирина для лечения ВИЧ-инфекции у детей в будущем представляется перспективным [39].

Эмтрицитабин (FTC) — это нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, который широко используется для лечения взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ, входя в состав предпочтительных схем лечения первого ряда [37].

Вместе с тем клиническое значение замены E138A до сих пор до конца неизвестно. Единичные наблюдения пациентов с предсуществующей мутацией E138A в обратной транскриптазе, как правило, свидетельствуют об отсутствии влияния этой мутации на эффективность схем АРВТ, включающих RPV [40, 41]. Влияние предсуществования E138A на эффективность этравирина еще менее изучено [42], а для эмтрицитабина (FTC) подобных исследований пока не проводилось. Таким образом, в будущем необходимо дополнительное изучение влияния E138A на эффективность АРВТ.

Замена A62V в обратной транскриптазе у суб-субтипа А6 по более ранним данным выявлялась в 63% случаев [25], а по результатам более поздних исследований процент ее распространения снизился до 27,5% [32], однако она по-прежнему остается широко распространенной мутацией поли-

морфизма для суб-субтипа А6. Проведенные исследования показали, что А62V является частично компенсаторной (вторичной мутацией) мутацией к мутации лекарственной устойчивости К65R, которая, в свою очередь, возникает под селективным действием абакавира (ABC), диданозина (ddI), тенофовира (TDF), ставудина (d4T) и редко ламивудина (3TC), и приводит к снижению репликационной способности вируса [43]. А62V входит в состав комплексов мутаций лекарственной устойчивости: в Q151M комплекс (А62V, V75I, F77L, F116Y и Q151M) и в комплекс Т69SSS, который содержит серин-сериновую вставку между аминокислотными положениями 69 и 70 (т.е. М41L, А62V, Т69SSS, К70R и Т215Y). Комплексы мутаций лекарственной устойчивости Q151M и Т69SSS вызывают резистентность вируса к большинству препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Входя в состав комплексов мутаций лекарственной устойчивости, А62V влияет на точность репликации и жизнеспособность мультирезистентных вариантов вируса [44]. При этом клиническое значение предсуществования мутации А62V до конца не ясно, требуется проведение дополнительных фенотипических и клинических исследований [45].

Замена L74I в интегразе у суб-субтипа А6 идентифицируется более, чем в 90% случаев [28, 30]. Мутация L74I находится в каталитическом коровом домене рядом с активным центром интегразы [30]. Проведенные исследования показали, что замены в 74-м положении в сочетании с другими мутациями ассоциированы с возникновением лекарственной устойчивости к препаратам класса ингибиторов интегразы [46–49], а замена L74I в сочетании с основными мутациями лекарственной устойчивости (G140S/Q148R) может значительно снижать чувствительность к ингибиторам интегразы [46]. Кроме этого, исследователи выявляли наличие мутации L74I у пациента с вирусологическим неуспехом терапии на основе ралтегравира [50]. В связи с широким применением в настоящее время ингибиторов интегразы в клинической практике в России (препараты данного класса входят в состав предпочтительной схемы первой линии терапии [37]) и значительной распространенностью замены L74I у суб-субтипа А6 вопрос о клинической значимости этой мутации является чрезвычайно актуальным.

С 2021 г. в Европейские клинические рекомендации включена перспективная инъекционная схема пролонгированного действия каботегравир/рилпи-

вирин (Cabenuva), в которой каботегравир является препаратом класса ингибиторов интегразы. Использование этой схемы позволяет уйти от необходимости ежедневного перорального приема антиретровирусных препаратов, заменив его инъекциями один раз в два месяца [36]. Изучение предикторов вирусологической неэффективности лечения ВИЧ-1 схемой каботегравир/рилпивирин определило субтип А6/А1 как один из факторов увеличения риска возникновения вирусологической неудачи [51]. В инструкции к применению препарата Cabenuva в исходных генотипических факторах, связанных с вирусологической неудачей, указан вариант вируса суб-субтипа А1 и предсуществование мутации L74I, а кроме того отмечено, что мутация E138A в обратной транскриптазе выявлялась при вирусологических неудачах [52].

Недавно в России был зарегистрирован каботегравир (Вокабриа) (ЛП-№ (001504) — (РГ-RU) от 05.12.2022). Таким образом, в ближайшем будущем в России также возможны регистрация и применение схемы каботегравир/рилпивирин для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с этим исследование влияния предсуществования замены L74I в интегразе становится еще более актуальным, включая изучение влияния сочетания мутаций L74I в интегразе и E138A в обратной транскриптазе у суб-субтипа А6 на эффективность терапии каботегравир/рилпивирин.

Неструктурные белки ВИЧ-1 практически не содержатся в вирусной частице, однако в значительных количествах производятся инфицированной клеткой, поступают в кровоток, поглощаются другими инфицированными и неинфицированными клетками различных тканей организма, изменяют процессы функционирования как производящих, так и поглотивших их клеток, активно участвуя в репликации вируса и формируя защиту вируса от иммунной системы хозяина [53–58]. В связи с этим в настоящее время неструктурные белки ВИЧ-1 являются мишенями для разработки антиретровирусных препаратов и терапевтических вакцин [59–65]. Ускоренное развитие соматических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов связывают с активностью неструктурных белков ВИЧ [66–69]. Таким образом, изучение особенностей генов неструктурных белков у вариантов ВИЧ, распространенных на территории РФ, представляется важной задачей.

Белок Tat — транс-активатор транскрипции вирусного генома, при его отсутствии репликация

вируса невозможна [53]. Кроме этого, Tat также обладает дополнительными внутриклеточными и внеклеточными активностями, воздействует на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы и имеет онкогенный потенциал [70]. Проведенные исследования обозначили природные мутации полиморфизма внутри белка Tat, которые могут влиять на эффективность его функционирования, и, как следствие, на степень развития коморбидных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов (C31S, R57S, R57G), при этом показано, что эти замены являются субтип-специфичными [66, 70].

Предполагают, что замена цистеина на серин (C31S) в 31 положении влияет на нейропатогенный потенциал белка Tat и вероятность развития нейрокогнитивных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов [70]. При этом, например, у субтипа В замена C31S выявляется лишь в 10% случаев, тогда как у субтипа С — в 82% [71].

In vitro было показано, что замены R57S и R57G существенно снижают эффективность захвата белка Tat клетками, и, как следствие, снижают его нейровоспалительный потенциал. Однако в будущем необходимо проведение дальнейшей работы по изучению *in vivo* влияния полиморфизмов в 57 положении на развитие нейровоспаления на модельной системе гуманизированных мышей или нечеловеческих приматов, а также исследование последовательностей белка Tat в ЦНС ВИЧ-инфицированных людей с нейродегенеративными заболеваниями и без них [66]. В процессе исследования продемонстрирована разница в частоте встречаемости полиморфизмов в 57 положении белка Tat у различных вариантов ВИЧ-1. Аргинин в 57 положении у субтипов В, D и F был представлен в 93,3%, 76,2% и 91,7% случаев соответственно, тогда как у субтипа С в 57 положении в 81,6% случаев была представлена замена R57S, а у субтипа А и G в 57 положении — замена R57G в 71,2% и 75% случаев соответственно [66].

Изучение особенностей белка Tat у суб-субтипа А6 показало, что в 57 положении замена R57G выявлялась в 92,2% случаев, что может способствовать снижению нейровоспалительного потенциала белка Tat. Однако одновременно в регионе, ответственном за захват белка Tat клетками, выявлены замены R53K (9,9%), Q54H (63,1%) и Q54P (22,7%), которые также могут иметь функционально значимое влияние, что требует проведения дополнительных исследований [70].

Белок Rev обеспечивает ядерный экспорт частично сплайсированных и несплайсированных вирусных РНК в цитоплазму. Для формирования новых вирионов ВИЧ-1 требуются три типа вирусных РНК: полноразмерные, или несплайсированные, РНК частично сплайсированные и полностью сплайсированные РНК [55]. Полноразмерные, несплайсированные РНК — это геномные РНК ВИЧ-1, с частично сплайсированных РНК в процессе трансляции образуются белки Env, Vif, Vpr и Vpr, с полностью сплайсированных РНК — белки Tat, Rev и Nef [72]. Полностью сплайсированные РНК покидают ядро, используя канонический путь для экспорта клеточной мРНК. Несплайсированные и частично сплайсированные РНК сохраняются в ядре аналогично несплайсированным клеточным мРНК. Для преодоления ядерного удержания частично сплайсированные и несплайсированные формы РНК вируса содержат специальную структуру РНК — RRE (Rev response element), с которой связывается вирусный белок Rev для экспорта несплайсированных вирусных РНК в цитоплазму, осуществляемого через привлечение соответствующих клеточных факторов. Белок Rev имеет также ряд дополнительных функций, связанных с трансляцией, стабилизацией, сплайсингом и упаковкой РНК ВИЧ-1, но они на настоящий момент остаются малоизученными [55].

Проведенные исследования показали, что изменения в последовательностях Rev и RRE коррелируют с динамикой функциональной активности Rev — RRE и с изменением характера течения заболевания [73, 74]. Исследование вариабельности белка Rev позволило предположить, что регионы в белке Rev, подверженные высокой частоте мутации, регулируют его функции и стабильность, а также определена природная вставка аминокислот, которая снижает экспортную активность белка [75]. Кроме этого, отмечено, что одни и те же изменения в последовательности Rev могут по-разному влиять на вирусную репликацию в зависимости субтипа вируса [76]. Вместе с тем полиморфизм белка Rev у различных вариантов ВИЧ-1 остается практически неизученным.

Белок Nef обеспечивает высокий уровень репликации ВИЧ-1 в результате синергизма между его многочисленными видами деятельности:

— контролирует уровень экспрессии молекул клеточной мембраны: снижает экспрессию CD4, MHC I, MHC II, CCR5 и CXCR4 и многих других, задействованных в Т-клеточном ответе [54];

— ингибирует переключения классов иммуноглобулинов [77];

— ремоделирует цитоскелет инфицированных клеток, что, как предполагают, блокирует апоптоз инфицированной клетки, повышая продукцию вируса [78, 79];

— повышает инфекционность вирионов, предотвращая включение клеточных ингибиторов инфекционности в вирионы ВИЧ-1 [80];

— ингибирует РНК-интерференцию — врожденный ответ, который ограничивает вирусную репликацию [81].

Nef является важнейшим фактором нейротоксичности, а генетическая вариабельность белка Nef может влиять на уровень Nef-опосредованного воспаления [82]. Исследование клинической значимости генетического разнообразия белка Nef ВИЧ выявило 10 полиморфизмов, которые были ассоциированы с развитием легочной гипертензией у ВИЧ-инфицированных пациентов [83]. Изучение ассоциации полиморфизма Nef с различными стадиями ВИЧ-инфекции определило пять вариантов аминокислот в Nef (T15, N51, H102, L170 и E182), которые чаще наблюдались у пациентов без прогрессирования заболевания (непрогрессоров), и девять (дополнительный N-концевой мотив RxxP, A15, R39, T51, T157, C163, N169, Q170 и M182), которые чаще встречались у пациентов с прогрессированием заболевания (прогрессоров), что позволило предположить связь между вариациями Nef и стадиями развития ВИЧ-инфекции [84]. В гене *nef*, 3' PPT регионе (3' полипуриновом тракте) обнаружены мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к ингибитору интегразы — долутегравиру, широко используемому в настоящее время в мире препарату для лечения ВИЧ-инфекции [85].

Масштабных исследований профиля полиморфизма белка Nef у различных вариантов ВИЧ-1 пока не проводилось. В 2019 г. изучался полиморфизм белка Nef у суб-субтипа A6: обнаружены характерные для A6 мутации, частота которых превышает 80% и которые с уверенностью позволяют отличить этот вариант ВИЧ-1 от других вариантов. Некоторые из этих мутаций находятся функционально значимых мотивах белка Nef и потенциально могут ограничивать его способность к репликации [79].

Белок *Vif* — фактор вирусной инфекционности, основной функцией которого является противодействие специфичному клеточному белку — АРОВЕС3G. Это клеточный белок на стадии обратной

транскрипции вируса производит дезаминирование цитидина во вновь образовавшейся одноцепочечной некодирующей (-) цепи вирусной ДНК, что приводит к нарушению целостности вирусной ДНК [56, 86]. Белки *Vif* разных подтипов ВИЧ-1 показали разную степень эффективности деградации белка АРОВЕС3G, что отражается на вирусной инфекционности. При этом из проанализированных вариантов (А, В, С, CRF01_AE, и CRF02_AG) белок *Vif* субтипа С показал наибольшую активность [87]. Исследование эффективности деградации АРОВЕС3G белком *Vif* у различных вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Северной Индии, подтвердило наблюдение, что *Vif* С эффективнее воздействует на АРОВЕС3G, чем варианты *Vif* В. При этом рекомбинантная форма *Vif* В/С по эффективности оказалась аналогичной *Vif* С [88]. При изучении генетического разнообразия гена *vif* ВИЧ-1 у «наивных» ВИЧ-инфицированных пациентов в Бразилии показана корреляция между полиморфизмами *Vif* и клиническими показателями пациентов, а также обнаружена ассоциация с мутацией K22Н с низким количеством клеток CD4+ и с более высокой вирусной нагрузкой.

Белок *Vpr* стал первоначально известен как вирусный виропорин, который формирует катион-селективные ионные каналы в клеточной мембране, вследствие чего происходит деполяризация клеточной мембраны, что, как предполагают, способствует высвобождению вирусных частиц. Вместе с тем белок *Vpr* имеет множество других функций, которые связаны с регулированием экспрессии и транспорта белков клетки-хозяина. Среди них подавление экспрессии рестрикционного клеточного фактора, тетерина, который препятствует высвобождению вирионов с поверхности инфицированных клеток [58].

Генетические исследования показывают, что ген *vpr* — один из наиболее изменчивых участков генома ВИЧ-1. Исследования характеристик белка *Vpr* у различных субтипов показали, что определяющей характеристикой белка *Vpr* подтипа С является наличие от одной до пяти аминокислотных вставок на N-конце: белки *Vpr* подтипа С имели размер от 82 до 86 аминокислот, в отличие от 81 аминокислоты, характерной для подтипа В. В Северной Индии была проведена серия исследований, направленных на выявление генетических особенностей белка *Vpr* в клинических изолятах, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, и определение функциональной значимости этих особенностей.

Варианты вируса субтипа В показали более высокую степень вариаций по сравнению с вариантами группы С, что свидетельствует о различиях в скорости эволюции и характере изменчивости вариантов V_{ри} субтипа В и субтипа С. При этом варианты субтипа В демонстрировали значительно более высокую активность высвобождения вируса и умеренный уровень гибели клеток, тогда как варианты субтипа С демонстрировали более низкую активность высвобождения вируса, но больший потенциал гибели клеток. Еще одним интересным наблюдением было обнаружение замены S61A у вариантов субтипа В, которая была ассоциирована с повышенной внутриклеточной экспрессией и внутриклеточной стабильностью. В группе последовательностей субтипа С варианты, содержащие замены S52I и S56I, продемонстрировали сниженную активность по высвобождению вируса, но умеренную цитотоксическую активность. В более позднем исследовании было также показано, что варианты ВИЧ-1, имеющие замены S52I и S56I в белке V_{ри} снижает способность белка подавлять экспрессию CD4.

Белок V_{пр}, или вирусный белок R, является многофункциональным вирусным белком [57]:

- участвует в обратной транскрипции;
- входит в состав прединтеграционного комплекса, участвует в доставке вирусной ДНК в ядро и последующей ее интеграции в геном клетки-хозяина;
- подавляет иммунную активацию;
- опосредует остановку клеточного цикла в фазе G2, что, как предполагают, способствует усилению репликации вируса;
- индуцирует апоптоз;
- изменяет экспрессию как вирусных, так и клеточных генов;
- взаимодействует с белками клетки хозяина, но значения большинства взаимодействий до сих пор до конца неизвестны.

Недавно было показано, что V_{пр} обладает способностью снижать переключение классов иммуноглобулинов в В-клетках, а также то, что V_{пр} высвобождается продуцирующими его клетками и проникает в соседние В-клетки-свидетели.

Исследование закономерностей распределения полиморфизмов V_{пр} у пациентов с быстрым течением

заболевания и у пациентов-непрогрессоров показало, что замены R36W и L68M, детектируемые у пациентов с быстрым течением заболевания, были ассоциированы с высокими уровнями репликации вируса, тогда как замена R77Q, выявляемая у пациентов-непрогрессоров, была ассоциирована со сниженной кинетикой репликации вируса. Кроме этого, V_{пр} может влиять на развитие нейрокогнитивных заболеваний при ВИЧ-инфекции. По данным исследования аминокислоты N41 и A55 в последовательности V_{пр} были связаны с более выраженным нейрокогнитивным дефицитом, тогда как аминокислоты I37 и S41, напротив, были ассоциированы с заметно более низкими проявлениями нейрокогнитивного дефицита [69].

Заключение. Таким образом, имеющиеся сведения о полиморфных мутациях в белках-мишенях АРВТ у наиболее широко распространенного в России суб-субтипа А6 не позволяют сделать окончательных выводов о степени их влияния на эффективность антиретровирусной терапии, что обозначает необходимость проведения дополнительных исследований в культуре клеток и анализа клиничко-лабораторных данных ВИЧ-инфицированных пациентов. Рост генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в России, делает также актуальной проблему изучения мутаций полиморфизма у вновь возникающих форм вируса.

Полиморфизм неструктурных белков ВИЧ-1 в настоящее время в мире в целом остается плохо изученным. Вместе с тем исследование полиморфизма неструктурных белков различных вариантов вируса может стать платформой для создания терапевтических разработок. Кроме того, изучение особенностей неструктурных белков поможет выявить группы повышенного риска развития коморбидных заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов, откорректировать применяемые для их лечения схемы терапии и снизить риск возникновения коморбидных заболеваний или отсрочить их манифестацию.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23–15–00027, <https://rscf.ru/project/23-15-00027/>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McLaren P.J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation // *Nat. Rev. Genet.* 2021. Vol. 22. P. 645–657. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00378-0>.

2. Agosto L.M., Henderson A.J. CD4+ T Cell Subsets and Pathways to HIV Latency // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018. Vol. 34, No. 9. P. 780–789. doi: 10.1089/AID.2018.0105.
3. Cilento M.E., Kirby K.A., Sarafianos S.G. Avoiding drug resistance in HIV reverse transcriptase // *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121, No. 6. P. 3271–3296. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00967>.
4. Бобкова М.Р. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека и антиретровирусная терапия // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 11. P. 103–111. [Bobkova M.R. Genetic diversity of human immunodeficiency viruses and antiretroviral therapy. *Therapeutic archive*, 2016, Vol. 88, No. 11, pp. 103–111 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811103-111>.
5. Désiré N., Cerutti L., Le Hingrat Q., Perrier M., Emler S., Calvez V., Descamps D., Marcelin A.-G., Hué S., Visseaux B. Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15. P. 80. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0461-y>.
6. Mendes Da Silva R.K., Monteiro de Pina Araujo I.I., Venegas Maciera K., Gonçalves Morgado M., Lindenmeyer Guimarães M. Genetic Characterization of a New HIV-1 Sub-Subtype A in Cabo Verde, Denominated A8 // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 1093. <https://doi.org/10.3390/v13061093>.
7. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthreshley L., Cloherty G.A., Berg M.G., Rodgers M.A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020. Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246.
8. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
9. Shafer R.W., Rhee S.Y., Pillay D., Miller V., Sandstrom P., Schapiro J.M., Kuritzkes D.R., Bennett D. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance // *AIDS*. 2007. Vol. 21, No. 2. P. 215–223. doi: 10.1097/QAD.0b013e328011e691.
10. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
11. Salvaña E.M.T., Dungca N.T., Arevalo G., Li K., Francisco C., Penalosa C., Dela Tonga A., Leyritana K., Solante R., Tactacan-Abrenica R.J., Lim J., Alejandria M., Palaypayon N., Schwem B. HIV-1 Subtype Shift in the Philippines is Associated With High Transmitted Drug Resistance, High Viral Loads, and Fast Immunologic Decline // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. Vol. 122. P. 936–943. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.048.
12. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., Bobkova M., Khanina T., Ladnaya N., Kravchenko A., Pokrovsky V., Cheingsong-Popov R., Weber J. A sudden epidemic of HIV type 1 among injecting drug users in the former Soviet Union: identification of subtype A, subtype B, and novel gagA/envB recombinants // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. P. 669–676. doi: 10.1089/aid.1998.14.669.
13. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D. and Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: review // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.
14. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеец А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. P. 44–49. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49 [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
15. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ryabov G.S., Bobkova M.R., Sukhanova A.L., Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Weber J.N., Pokrovsky V.V. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 74, No. 2. P. 191–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.20177>.
16. Ожмегова Е.Н., Антонова А.А., Лебедев А.В., Мельникова Т.Н., Крылова Т.В., Казачек А.В., Ширияева Н. А., Кириллова И. Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль ВИЧ-1 в Вологодской области: доминирование CRF03_AB и быстрое распространение URFs // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т.12, № 2. С. 79–88. [Ozhmegova E.N., Antonova A.A., Lebedev A.V., Melnikova T.N., Krylova T.V., Kazachek A.V., Shiryayeva N.A., Kirillova I.L., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Genetic Profile of HIV-1 in the Vologda Region: Domination of CRF03_AB and Rapid Distribution of URFs. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol.12, No. 2, pp. 79–88 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-79-88>.
17. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Найденова Е.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Чурина М.А., Виролайнен П.А., Тотоян А.А. Генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в Калининградской области // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 4. С. 310–321. [Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Naidenova E.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Churina M.A., Virolainen P.A., Totolian A.A. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-119>.

18. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
19. Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Kazachinskaya A.G., Ismailova T.N., Stepanova S.A., Chernov A.S., Mikheev V.N. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 4. P. 456–460. doi: 10.1089/AID.2014.0375.
20. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M., Ivlev V.V., Gashnikova M.P., Moskaleva N.V., Aikin S.S., Bulatova T.N., Pustynnikov S.V., Bocharov E.F., Totmenin A.V. Predominance of CRF63_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia // *Arch. Virol.* 2017. Vol. 162, No. 2. P. 379–390. doi: 10.1007/s00705-016-3120-4.
21. Maksimenko L.V., Sivay M.V., Totmenin A.V., Shvalov A.N., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Novel HIV-1 A6/B recombinant forms (CRF133_A6B and URF_A6/B) circulating in Krasnoyarsk region, Russia // *J. Infect.* 2022. Vol. 85, No. 6. P. 702–769. doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.001.
22. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV) // *Transfus. Med. Hemother.* 2016. Vol. 43. P. 203–222. doi: 10.1159/000445852.
23. Faust T.B., Binning J.M., Gross J.D., Frankel A.D. Making Sense of Multifunctional Proteins: Human Immunodeficiency Virus Type 1 Accessory and Regulatory Proteins and Connections to Transcription // *Annu Rev Virol.* 2017. Vol. 4, No. 1. P. 241–260. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041654.
24. Maeda K., Das D., Kobayakawa T., Tamamura H., Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. Vol. 19, No. 18. P. 1621–1649. doi: 10.2174/1568026619666190712204603.
25. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ 1 IDU A // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4, № 4. С. 44–51. [Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012. Vol. 44. P. 44–51. (In Russ.)].
26. Васильев А.В., Ахмеров К.Р., Саламов Г.Г., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Анализ полиморфизма области генома ВИЧ-1, кодирующей белок слияния // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57, № 4. P. 9–13. [Vasil'ev A.V., Akhmerov K.R., Salamov G.G., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Analysis of the polymorphism of the genome region of HIV-1 encoding the fusion protein. *Voprosy virusologii*, 2012, Vol. 57, No. 4, pp. 9–13 (In Russ.)].
27. Казеннова Е. В., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Прогноз эффективности применения препарата Бевиримат для лечения ВИЧ-инфекции в России // *Вопросы вирусологии*. 2010. Т. 55, № 3. С. 37–41. [Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. The prognosis of the effectiveness of Bevirimat for the treatment of HIV infection in Russia. *Voprosy virusologii*, 2010, Vol. 55, No. 3, pp. 37–41 (In Russ.)].
28. Lapovok I., Laga V., Kazennova E and Bobkova M. HIV Type 1 Integrase Natural Polymorphisms in Viral Variants Circulating in FSU Countries // *Current HIV Research*. 2017. Vol. 15. P. 1–9. doi: 10.2174/1570162X15666170815162052.
29. Kolomeets A.N., Vargheseb V., Lemey P., Bobkova M.R. and Shafer R.W. A uniquely prevalent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // *AIDS*. 2014. Vol. 28, No. 17. P. F1-F8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.
30. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D A. M. C., van Kampen J. J. A., Boucher C. A. B., Paraskevis D. and Kireev D. Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs // *Viruses*. 2020. Vol. 12. P. 838. doi: 10.3390/v12080838.
31. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Pokrovskaya A., Bobkova M., Antonova A., Kuznetsova A., Ozhmegova E., Shtrek S., Sannikov A., Zaytseva N., Peksheva O., Piterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V. and Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 991. <https://doi.org/10.3390/v15040991>.
32. Schlösser M., Kartashev V.V., Mikkola V.H., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., Suladze A., Tverdokhlebova T., Hutt K., Heger E., Knops E., Böhm M., Di Cristanziano V., Kaiser R., Sönnnerborg A., Zazzi M., Bobkova M., Sierra S. HIV-1 Sub-Subtype A6: Settings for Normalised Identification and Molecular Epidemiology in the Southern Federal District, Russia // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 475. doi: 10.3390/v12040475.
33. Xu H.T., Colby-Germinario S.P., Asahchop E.L., Oliveira M., McCallum M., Schader S.M., Han Y., Quan Y., Sarafianos S.G., Wainberg M.A. Effect of Mutations at Position E138 in HIV-1 Reverse Transcriptase and Their Interactions with the M184I Mutation on Defining Patterns of Resistance to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Rilpivirine and Etravirine // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013. Vol. 57, No. 7. P. 3100–3109. doi: 10.1128/AAC.00348-13.
34. Sluis-Cremer N., Huber K.D., Brumme C.J., Harriganb P.R. Competitive Fitness Assays Indicate that the E138A Substitution in HIV-1 Reverse Transcriptase Decreases In Vitro Susceptibility to Emtricitabine // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. Vol. 58, No. 4. P. 2430–2433. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02114-13>.
35. Bagella P., De Socio G.V., Ricci E., Menzaghi B., Martinelli C., Squillace N., Maggi P., Orofino G., Calza L., Carenzi L., Celesia B.M., Penco G., Di Biagio A., Valsecchi L., Vichi F., Colombo V., Parruti G., Dentone C., Falasca K., Bonfanti P., Madeddu G., Vol. C.I.S.A.I. Study Group, Italy.

- Durability, safety, and efficacy of rilpivirine in clinical practice: results from the SCOLTA Project // *Infect Drug Resist.* 2018. Vol. 11. P. 615–623. doi: 10.2147/IDR.S152090.
36. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.0 October 2021 guidelines-11.0_ru_fin_interactive.pdf (eacsociety.org). Accessed June 27, 2023.
37. Клинические рекомендации. *ВИЧ-инфекция у взрослых*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения от 27 июня 2023. [Clinical guidelines. *HIV infection in adults*. Ministry of Health of Russian Federation. 2020. Accessed June 27, 2023].
38. MacBrayne C.E., Rutstein R.M., Wiznia A.A., Graham B., Alvero C.G., Fairlie L., Lypen K., George K.H., Townley E., Moye J. Jr, Costello D.G., Reding C.A., Barroso Hofer C., Crauwels H.M., Woot de Trixhe X., Tambuyzer L., Vanveggel S., Opsomer M., Kiser J.J., the IMPAАCT P1090 Protocol Team. Etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children 1 year to less than 6 years of age // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 9. P. 1413–1421. doi: 10.1097/QAD.0000000000002902.
39. Клинические рекомендации. *ВИЧ-инфекция у детей*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения от 27 июня 2023. [Clinical guidelines. *HIV infection in children*. Ministry of Health of Russian Federation. 2020. Accessed June 27, 2023 (In Russ.)].
40. Porter D.P., Toma J., Tan Y., Solberg O., Cai S., Kulkarni R., Andreatta K., Lie Y., Chuck S.K., Palella F., Miller M.D., White K.L. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study // *HIV Clin Trials*. 2016. Vol. 17, No. 1. P. 29–37. doi: 10.1080/15284336.2015.1115585.
41. Kuznetsova A., Lebedev A., Gromov K., Kazennova E., Zazzi M., Incardona F., Sönnnerborg A., Bobkova M. Pre-existing singleton E138A mutations in the reverse transcriptase gene do not affect the efficacy of first-line antiretroviral therapy regimens using rilpivirine in human immunodeficiency virus-infected patients // *Clin. Case Rep.* 2022. Vol. 10. e05373. doi: 10.1002/ccr3.5373.
42. Kagan R.M., Sista P., Pattery T., Bacheler L., Schwab D.A. Additional HIV-1 mutation patterns associated with reduced phenotypic susceptibility to etravirine in clinical samples // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 12. P. 1602–1605. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d8771.
43. Svarovskaia E.S., Feng J.Y., Margot N.A., Myrick F., Goodman D., Ly J.K., White K.L., Kutty N., Wang R., Borroto-Esoda K., Miller M.D. The A62V and S68G Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Partially Restore the Replication Defect Associated With the K65R Mutation // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2008. Vol. 48, No. 4. P. 428–436. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817bbe93.
44. Maldonado J.O., Mansky L.M. The HIV-1 Reverse Transcriptase A62V Mutation Influences Replication Fidelity and Viral Fitness in the Context of Multi-Drug-Resistant Mutations // *Viruses*. 2018. Vol. 10. P. 376. doi: 10.3390/v10070376.
45. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., Cooper D.A., Nsanzimana S., Saravanan S., Charpentier C., de Oliveira T., Etiebet M.A., Garcia F., Goedhals D., Gomes P., Günthard H.F., Hamers R.L., Hoffmann C.J., Hunt G., Jiamsakul A., Kaleebu P., Kanki P., Kantor R., Kerschberger B., Marconi V.C., D'amour Ndahimana J., Ndambi N., Ngo-Giang-Huong N., Rokx C., Santoro M.M., Schapiro J.M., Schmidt D., Seu L., Sigaloff K.C.E., Sirivichayakul S., Skhosana L., Sunpath H., Tang M., Yang C., Carmona S., Gupta R.K., Shafer R.W. Mutational Correlates of Virological Failure in Individuals Receiving a WHO-Recommended Tenofovir-Containing First-Line Regimen: An International Collaboration // *EBioMedicine*. 2017. Vol. 18. P. 225–235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>.
46. Anstett K., Brenner B., Mesplede T., Wainberg M.A. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors // *Retrovirology*. 2017. Vol. 14. P. 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>.
47. Hachiya A., Kirby K.A., Ido Y., Shigemitsu U., Matsuda M., Okazaki R., Imamura J., Sarafianos S.G., Yokomaku Y., Iwatani Y. Impact of HIV-1 integrase L74F and V75I mutations in a clinical isolate on resistance to second-generation integrase strand transfer inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. Vol. 61: e00315–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00315-17>.
48. Oliveira M., Ibanescu R.I., Anstett K., Mésplède T., Routy J.P., Robbins M.A., Brenner B.G., Montreal Primary HIV (PHI) Cohort Study Group. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 56. doi: 10.1186/s12977-018-0440-3.
49. Kobayashi M., Yoshinaga T., Seki T., Wakasa-Morimoto C., Brown K.W., Ferris R., Foster S.A., Hazen R.J., Miki S., Suyama-Kagitani A., Kawauchi-Miki S., Taishi T., Kawasuji T., Johns B.A., Underwood M.R., Garvey E.P., Sato A., Fujiwara T. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55, No. 2. P. 813–821. doi: 10.1128/AAC.01209-10.
50. Garrido C., Villacian J., Zahonero N., Pattery T., Garcia F., Gutierrez F., Caballero E., Van Houtte M., Soriano V., de Mendoza C. Vol. SINRES Group. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56, No. 6. P. 2873–2878. doi: 10.1128/AAC.06170-11.
51. Cutrell A.G., Schapiro J.M., Perno C.F., Kuritzkes D.R., Quercia R., Patel P., Polli J.W., Dorey D., Wang Y., Wu S., Van Eygen V., Crauwels H., Ford S.L., Baker M., Talarico C.L., Clair M.S., Jeffrey J., White C.T., Vanveggel S., Vandermeulen K., Margolis D.A., Aboud M., Spreen W.R.,

- van Lunzen J. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 9. P. 1333–1342. doi: 10.1097/QAD.0000000000002883.
52. Cabenuva. Highlights of prescribing information. CABENUVA-PI-PIL-IFU2-IFU3.PDF (gskpro.com). Accessed 22.06.2023.
53. Clark E., Nava B., Caputi M. Tat is a multifunctional viral protein that modulates cellular gene expression and functions // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 16. P. 27569–27581. doi: 10.18632/oncotarget.15174.
54. Pereira E.A., da Silva L.L. HIV-1 Nef: Taking Control of Protein Trafficking // *Traffic*. 2016. Vol. 17(9). P. 976–996. doi:10.1111/tra.12412.
55. Truman C.S., Järvelin A., Davis I., Castello A. HIV Rev-visited // *Open Biol*. 2020. Vol. 10. P. 200320. <https://doi.org/10.1098/rsob.200320>.
56. Takaori-Kondo A., Shindo K. HIV-1 Vif: a guardian of the virus that opens up a new era in the research field of restriction factors // *Front Microbiol*. 2013. Vol. 4. P. 34. doi: 10.3389/fmicb.2013.00034.
57. Romani B. and Engelbrecht S. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr: functions and molecular interactions // *Journal of General Virology*. 2009. Vol. 90. P. 1795–1805. doi: 10.1099/vir.0.011726-0.
58. Soper A., Juarez-Fernandez G., Aso H., Moriwaki M., Yamada E., Nakano Y., Koyanagi Y., Sato K. Various plus unique: Viral protein U as a plurifunctional protein for HIV-1 replication // *Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 242. P. 850–858. doi: 10.1177/1535370217697384.
59. Jin H., Sun Y., Li D., Lin M.H., Lor M., Rustanti L., Harrich D. Strong in vivo inhibition of HIV-1 replication by Nullbasic, a Tat mutant // *mBio*. 2019. Vol. 10. e01769–01719. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01769-19>.
60. Leoz M., Kukanja P., Luo Z., Huang F., Cary D.C., Peterlin B.M., Fujinaga K. HEXIM1-Tat chimera inhibits HIV-1 replication // *PLoS Pathogens*. 2018. Vol. 14. e1007402. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007402>.
61. Sgadari C., Monini P., Tripiciano A., Picconi O., Casabianca A., Orlandi C., Moretti S., Francavilla V., Arancio A., Paniccia G., Campagna M., Bellino S., Meschiari M., Nozza S., Sighinolfi L., Latini A., Muscatello A., Saracino A., Di Pietro M., Galli M., Cafaro A., Magnani M., Ensoli F., Ensoli B. Continued decay of HIV proviral DNA upon vaccination with HIV-1 Tat of subjects on long-term ART: An 8-year follow-up study // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 233. doi: 10.3389/fimmu.2019.00233.
62. Loret E.P., Darque A., Jouve E., Loret E.A., Nicolino-Brunet C., Morange S., Castanier E., Casanova J., Caloustian C., Bornet C., Coussirou J., Boussetta J., Couallier V., Blin O., Dussol B., Ravaux I. Intradermal injection of a Tat Oyi-based therapeutic HIV vaccine reduces of 1.5 log copies/mL the HIV RNA rebound median and no HIV DNA rebound following cart interruption in a phase I/II randomized controlled clinical trial // *Retrovirology*. 2016. Vol. 13. P. 21. doi: 10.1186/s12977-016-0251-3.
63. Emerit-Sedlak L.A., Loughran H.M., Shi H., Kulp J.L. 3rd, Shu S.T., Zhao J., Day B.W., Wrobel J.E., Reitz A.B., Smithgall T.E. Synthesis and evaluation of orally active small molecule HIV-1 Nef antagonists. Bioorg // *Med. Chem. Lett*. 2016. Vol. 26, No. 5. P. 1480–1484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.01.04>.
64. Dekaban G.A. and Dikeakos J. D. HIV-1 Nef inhibitors: a novel class of HIV-specific immune adjuvants in support of a cure // *AIDS Research and Therapy*. 2017. Vol. 14, No. 53. doi: 10.1186/s12981-017-0175-6.
65. Milani A., Baesi K., Agi E., Marouf G., Ahmadi M., Bolhassani A. HIV-1 Accessory Proteins: Which one is Potentially Effective in Diagnosis and Vaccine Development? // *Protein Pept. Lett*. 2021. Vol. 28, No. 6. P. 687–698. doi: 10.2174/0929866528999201231213610.
66. Ruiz A. P., Ajasin D.O., Ramasamy S., DesMarais V., Eugenin E.A. and Prasad V.R. A Naturally Occurring Polymorphism in the HIV-1 Tat Basic Domain Inhibits Uptake by Bystander Cells and Leads to Reduced Neuroinflammation // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 3308. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39531-5>.
67. Simenauer A., Nozik-Grayck E. and Cota-Gomez A. The DNA Damage Response and HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 9. P. 3305. doi: 10.3390/ijms21093305.
68. Anand A.R., Rachel G. and Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med*. 2018. Vol. 5. P. 185. doi: 10.3389/fcvm.2018.00185.
69. Dampier W., Antell G.C., Aiamkitsumrit B., Nonnemacher M.R., Jacobson J.M., Pirrone V., Zhong W., Kercher K., Passic S., Williams J.W., James T., Devlin K.N., Giovannetti T., Libon D.J., Szep Z., Ehrlich G.D., Wigdahl B., Krebs F.C. Specific amino acids in HIV-1 Vpr are significantly associated with differences in patient neurocognitive status // *J. Neurovirol*. 2017. Vol. 23, No. 1. P. 113–124. doi: 10.1007/s13365-016-0462-3.
70. Кузнецова А.И., Громов К.Б., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Туманов А.С., Ким К.В., Бобкова М.Р. Анализ особенностей белка Тат вируса иммунодефицита человека 1 типа суб-субтипа А6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1) // *Вопросы вирусологии*. 2021. Т. 66, № 6. С. 452–463. [Kuznetsova A.I., Gromov K.B., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Tumanov A.S., Kim K.V., Bobkova M.R. Analysis of Tat protein characteristics in human immunodeficiency virus type 1 sub-subtype A6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*, 2021, Vol. 66, No. 6, pp. 452–463 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-83>.
71. de Almeida S.M., Rotta I., Vidal L.R.R., Dos Santos J.S., Nath A., Johnson K., Letendre S., Ellis R.J., H. I. V. Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. HIV-1C and HIV-1B Tat protein polymorphism in Southern Brazil // *J. Neurovirol*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 126–136. doi: 10.1007/s13365-020-00935-z.

72. Emery A., Swanstrom R. HIV-1: To Splice or Not to Splice, That Is the Question // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 181. doi: 10.3390/v13020181.
73. Jackson P.E., Tebit D.M., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Rev-RRE Functional Activity Differs Substantially Among Primary HIV-1 Isolates // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016. Vol. 32, No. 9. P. 923–934. doi: 10.1089/AID.2016.0047.
74. Jackson P.E.H., Dzihvhuho G., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Sequence and Functional Variation in the HIV-1 Rev Regulatory Axis // *Curr. HIV Res*. 2020. Vol. 18, No. 2. P. 85–98. doi: 10.2174/1570162X18666200106112842.
75. Jayaraman B., Fernandes J.D., Yang S., Smith C., Frankel A.D. Highly Mutable Linker Regions Regulate HIV-1 Rev Function and Stability // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41582-7>.
76. Wang Z., Ji X., Hao Y., Hong K., Ma L., Li D., Shao Y. Premature Stop Codon at Residue 101 within HIV-1 Rev Does Not Influence Viral Replication of Clade BC but Severely Reduces Viral Fitness of Clade B // *Virologica Sinica*. 2020. Vol. 35. P. 181–190. doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00179-0>.
77. Qiao X., He B., Chiu A., Knowles D.M., Chadburn A., Cerutti A. Human Immunodeficiency Virus 1 Nef Suppresses CD40-dependent Immunoglobulin Class Switching in Bystander B Cells // *Nat. Immunol*. 2006. Vol. 7, No. 3. P. 302–310. doi: 10.1038/ni1302.
78. Stolp B., Fackler O.T. How HIV takes advantage of the cytoskeleton in entry and replication // *Viruses*. 2011. Vol. 3, No. 4. P. 293–311. doi: 10.3390/v3040293.
79. Громов К.Б., Киреев Д.Е., Мурзакова А.В., Лопатухин А.Э., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Анализ полиморфизма белка Nef вариантов ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus-1, Lentivirus, Orthoretrovirinae, Retroviridae), циркулирующих в странах бывшего СССР // *Вопросы вирусологии*. 2019. Т. 64, № 6. С. 281–290. [Gromov K.B., Kireev D.E., Murzakova A.V., Lopatukhin A.E., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Analysis of HIV-1 (Human immunodeficiency virus-1, Lentivirus, Orthoretrovirinae, Retroviridae) Nef protein polymorphism of variants circulating in the former USSR countries. *Voprosy virusologii*, 2019, Vol. 64, No. 6, pp. 281–290 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-281-290>.
80. Usami Y., Wu Y., Gottlinger H.G. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV-1 infectivity and are counteracted by Nef // *Nature*. 2015. Vol. 526. P. 218–223. doi: 10.1038/nature15400.
81. Aqil M., Naqvi A.R., Bano A.S. et Jameel S., The HIV-1 Nef Protein Binds argonaute-2 and Functions as a Viral Suppressor of RNA Interference // *PLoS One*. 2013. No. 9. P. e74472. doi:10.1371/journal.pone.0074472.
82. Jadhav S., Makar P., Nema V. The Neuroinflammatory potential of HIV-1 Nef variants in modulating the gene expression profile of astrocytes // *Cells*. 2022. Vol. 11. P. 3256. <https://doi.org/10.3390/cells11203256>.
83. Almodovar S., Knight R., Allshouse A.A., Roemer S., Lozupone C., McDonald D., Widmann J., Voelkel N.F., Shelton R.J., Suarez E.B., Hammer K.W., Goujard C., Petrosillo N., Simonneau G., Hsue P.Y., Humbert M., Flores S.C. Human Immunodeficiency Virus nef signature sequences are associated with pulmonary hypertension // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2012. Vol. 28, No. 6. P. 607–618. doi: 10.1089/AID.2011.0021.
84. Kirchhoff F., Easterbrook P.J., Douglas N., Troop M., Greenough T.C., Weber J., Carl S., Sullivan J.L., Daniels R.S. Sequence variations in human immunodeficiency virus type 1 Nef are associated with different stages of disease // *J. Virol*. 1999. Vol. 73, No. 7. P. 5497–5508. doi: 10.1128/JVI.73.7.5497-5508.1999.
85. Das A.T., Berkhout B. How Polypurine Tract Changes in the HIV-1 RNA Genome Can Cause Resistance against the Integrase Inhibitor Dolutegravir // *mBio*. 2018. Vol. 9, No. 2. P. e00006–18. doi: 10.1128/mBio.00006-18.
86. Stupfler B., Verriez C., Gallois-Montbrun, S., Marquet R., Paillart J.-C. Degradation Independent Inhibition of APOBEC3G by the HIV-1 Vif Protein // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 617. <https://doi.org/10.3390/v13040617>.
87. Iwabu Y., Kinomoto M., Tatsumi M., Fujita H., Shimura M., Tanaka Y., Ishizaka Y., Nolan D., Mallal S., Sata T., Tokunaga K. Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif proteins derived from different subtypes // *J. Biol. Chem*. 2010. Vol. 285, No. 46. P. 35350–35358. doi: 10.1074/jbc.M110.173286.
88. Ronsard L., Raja R., Panwar V., Saini S., Mohankumar K., Sridharan S., Padmapriya R., Chaudhuri S., Ramachandran V.G., Banerjee A.C. Genetic and functional characterization of HIV-1 Vif on APOBEC3G degradation: First report of emergence of B/C recombinants from North India // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 15438. doi: 10.1038/srep15438.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.07.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования, в анализ данных, в выводы и в подготовку рукописи — А. И. Кузнецова.

Сведения об авторе:

Кузнецова Анна Игоревна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: a-myznikova@list.ru; ORCID 0000–0001–5299–3081; SPIN 2821–0540.

УДК 616.981.21/.958.7:615.036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ, ИНФЕКЦИОННЫЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ CD4⁺ Т-КЛЕТОК У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

Е. В. Сайдакова

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук», г. Пермь, Россия

У 10–40% ВИЧ-инфицированных пациентов подавление вирусной нагрузки на фоне антиретровирусной терапии (АРТ) не сопровождается существенным приростом численности CD4⁺ Т-лимфоцитов. Этот феномен, известный как иммунологический неответ на лечение, связан с высоким риском развития СПИД-ассоциированных и СПИД-неассоциированных заболеваний, а также преждевременной смертью инфицированных лиц. Причины формирования иммунологического неответа на АРТ в настоящее время малопонятны, а информация о факторах риска его развития разрозненна.

Целью работы было систематизировать данные литературы о не связанных с иммунной системой факторах риска развития иммунологического неответа на АРТ.

Материалы и методы. Проведен поиск источников в электронных базах данных PubMed, Science Direct и Scopus.

Результаты и их обсуждение. Анализ литературы позволил выявить генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска развития иммунологического неответа на АРТ. Вклад каждого из факторов может существенно отличаться. Однако ни один из них не может считаться пусковым механизмом для развития данного феномена.

Заключение. Иммунологический неответ на АРТ — это полиэтиологическое явление. По-видимому, в основе данного феномена лежат незаметные в норме особенности или дефекты иммунной системы, которые проявляются при запуске механизмов регенерации CD4⁺ Т-клеток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, иммунологический неответ, факторы риска

Контакт: Сайдакова Евгения Владимировна, radimira@list.ru

GENETIC, VIROLOGICAL, INFECTIOUS, AND PHARMACOLOGICAL RISK FACTORS FOR CD4⁺ T-CELL REGENERATION FAILURE IN HIV-INFECTED RECEIVING ART

E. V. Saidakova

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

In 10 to 40% of HIV-infected patients being adherent to highly active antiretroviral therapy (HAART), viral load suppression is not accompanied by a significant increase in the number of CD4⁺ T-lymphocytes. This phenomenon, known as immunological non-response to treatment, is associated with a high risk of developing AIDS-associated and non-AIDS-associated diseases, as well as premature death. The bases of immunological non-response to HAART are poorly understood, while information on the risk factors for its development is scattered.

The aim of the present review is to organize data on non-immune-system risk factors for the development of immunological non-response to HAART.

Materials and methods. Electronic searching using PubMed, Science Direct, and Scopus were conducted.

Results and discussion. The database search delivered information on genetic, virological, infectious, and pharmacological risk factors for the development of immunological non-response to HAART. Each factor contribution might be substantially different. Still, none of them can be considered a trigger mechanism for this phenomenon.

Conclusion. Immunological non-response to HAART is a polyetiological condition. Apparently, this phenomenon is based on normally imperceptible immune system features or defects, which manifest during the CD4⁺ T-cell regeneration.

Keywords: HIV-infection, Highly Active Antiretroviral Therapy, Immunological Non-response, Risk Factors

Contact: Saidakova Eugeniya Vladimirovna, radimira@list.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сайдакова Е.В. Генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска нарушения регенерации CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 38–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>.

Conflict of interest: the author stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Saidakova E.V. Genetic, virological, infectious, and pharmacological risk factors for CD4⁺ T-cell regeneration failure in HIV-infected subjects receiving ART // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 38–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>.

© Сайдакова Е.В., 2023

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается массовой гибелью CD4⁺ Т-клеток, что создает условия для развития оппортунистических заболеваний и злокачественных новообразований, приводящих к смерти больных. Высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ) подавляет репликацию ВИЧ (вирусологический ответ) и способствует регенерации пула CD4⁺ Т-лимфоцитов (иммунологический ответ), чем уменьшает заболеваемость и смертность инфицированных лиц [1]. Эффективным вирусологическим ответом на лечение принято считать долговременное подавление вирусной нагрузки ниже порога детекции тест-систем [2]; эффективным иммунологическим ответом — восстановление размера пула CD4⁺ Т-лимфоцитов [3].

Уже в 1998 г., всего через два года широкого применения АРТ, стало очевидно, что у части пациентов снижение вирусной нагрузки ВИЧ не сопровождается реконструкцией пула CD4⁺ Т-клеток [4]. Такой несогласованный ответ иммунной системы на лечение стали называть «дискордантным ответом» или «иммунологическим неответом». Доля иммунологических неответчиков (ИН) среди ВИЧ-позитивных лиц, начинающих лечение, по разным данным составляет от 10 до 40% [5].

Хронический иммунодефицит не позволяет ИН эффективно отвечать на вакцинацию, а также увеличивает риск развития сердечно-сосудистых нарушений, болезней печени и почек, метаболического синдрома, нейрокогнитивных отклонений и злокачественных новообразований; повышает вероятность развития оппортунистических инфекций, СПИД и смерти [6, 7]. Очевидно, что иммунологический неответ является актуальной проблемой, требующей глубокого изучения. Однако его причины на сегодняшний день остаются невыясненными.

Выявлен ряд факторов риска развития иммунологического неответа на АРТ у ВИЧ-инфицированных больных. Основными принято считать феномены, относящиеся к иммунной системе, в том числе хроническую иммунную активацию, иммунное истощение, апоптоз Т-лимфоцитов и нарушение их пролиферативной способности [8–10]. Также обнаружены факторы риска, несвязанные с иммунитетом. В настоящее время сведения о них разрознены.

Целью настоящей работы было систематизировать данные литературы о не связанных с иммунной системой факторах риска развития иммунологического неответа на АРТ.

Материалы и методы. Проведен поиск источников в электронных базах данных PubMed, Science Direct и Scopus. Анализ литературы позволил выявить генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска развития иммунологического неответа на АРТ. Актуальная информация о них систематизирована и представлена в данном обзоре.

Генетические факторы. Впервые роль генетики в регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов при проведении АРТ была отмечена в ходе изучения полиморфизма гена *CCR5* [11]. У части ВИЧ-позитивных больных был выявлен вариант последовательности этого гена с делецией 32 пар оснований ($\Delta 32$). Данная мутация ассоциирована с нарушением адгезивных свойств кодируемого геном хемокинового рецептора, который, как известно, служит входными воротами для ВИЧ. Авторы показали, что по сравнению с гомозиготными (wt/wt) ВИЧ-позитивными больными гетерозиготные (wt/ $\Delta 32$) пациенты дают более эффективный иммунологический ответ на терапию. Эти результаты были подтверждены на больших выборках [12].

Позже было показано, что регенерация CD4⁺ Т-лимфоцитов при терапии ВИЧ-инфекции может также зависеть от числа копий гена, кодирующего агонист CCR5 — *CCL3L1*. У ВИЧ-позитивных пациентов с низким количеством копий *CCL3L1* наблюдается быстрое развитие иммунодефицита до начала терапии и неэффективный прирост CD4⁺ Т-клеток после введения АРТ [13]. Представленные результаты подчеркивают важность сигнального пути CCL3L1/CCR5 в патогенезе ВИЧ-инфекции, раскрывая его участие не только в проникновении и репликации вируса [14], но и в восстановлении иммунной системы ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ.

Эффективность регенерации CD4⁺ Т-клеток при проведении терапии может зависеть и от особенностей других генов. Так, однонуклеотидная замена rs6897932 в гене, кодирующем альфа-цепь рецептора интерлейкина-7 (IL-7Rα), ассоциирована со сниженной экспрессией CD127 и более медленным приростом числа CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение [15]. Представленные данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что низкая чувствительность к IL-7 у CD4⁺ Т-лимфоцитов влияет на их жизнестойкость, пролиферативную активность и способность к регенерации в целом [16].

Носительство полиморфизмов *BAT1*(1,2) или *IL6*–174(2,2) связано с глубоким иммунодефицитом у ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ [17]. Аллель *IL6*–174(2,2) ассоциирован с низким уровнем продукции IL-6 [18], что может усиливать апоптоз CD4⁺ Т-лимфоцитов [19]. В свою очередь, ген *BAT1*(1,2) может выступать в качестве маркера гаплотипа HLA-A1,B8,DR3,DQ2 [17, 20]. Пациенты с этим гаплотипом характеризуются повышенной активностью иммунной системы, что, как правило, ассоциировано с менее эффективной регенерацией CD4⁺ Т-лимфоцитов на фоне лечения.

Влияет на регенерацию иммунной системы и полиморфизм генов, кодирующих лиганд рецептора смерти — FASL. Так, носители комбинации полиморфных вариантов *FASL* IVS2nt169 T/delT плюс IVS3nt-124 A/G наименее эффективно отвечают на терапию приростом числа CD4⁺ Т-клеток, а люди с генотипом *FasL* IVS2nt169 T/delT плюс IVS3nt-124 A/A, напротив, отвечают наиболее эффективно [21]. Хотя в настоящее время механизм, лежащий в основе выявленного феномена остается невыясненным, очевидно, что особенности химической структуры FASL влияют на запуск программируемой гибели Т-клеток

и инициацию сигналов, вовлеченных в развитие иммунного ответа и деление Т-лимфоцитов [22, 23].

Регенерация CD4⁺ Т-клеток при проведении АРТ может быть связана с генами клеточного метаболизма [24]. Обнаружено, что определенный полиморфный локус гена *SLC2A1*, кодирующего транспортер глюкозы Glut1, ассоциирован с риском неэффективной регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных больных на фоне лечения. Риск иммунологического неответа был в 4,7 раза выше у ВИЧ-позитивных носителей доминантного генотипа (GG) локуса rs1385129, чем у больных с генотипами GA или AA. Также доминантный генотип оказался связан с высокой долей CD4⁺Glut1⁺ Т-клеток — лимфоцитов, наиболее подверженных негативным эффектам патологической иммунной активации. Полученные авторами результаты согласуются с тем, что хронический дефицит CD4⁺ Т-лимфоцитов у ИН сопровождается усилением экспрессии Glut1 и увеличением активности гликолиза [5].

Исследования, направленные на выявление генетических факторов, ассоциированных с неэффективным восстановлением иммунной системы ВИЧ-позитивных больных на фоне АРТ, продолжаются. На сегодняшний день обнаружены более 40 генов, вариации в которых ассоциированы с эффективностью иммунологического ответа на лечение [25, 26]. Большая часть кандидатных генов вовлечена в контроль активации, деления, апоптоза, продукции цитокинов и миграции CD4⁺ Т-клеток. Следует отметить, что обилие генетических факторов, связанных с риском иммунологического неответа на АРТ, в первую очередь, свидетельствует о незначительной роли генетики в формировании этого феномена.

Вирусологические факторы. Эффективность восстановления иммунной системы ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ, может определяться внешними факторами. Значительная роль принадлежит самому вирусу иммунодефицита и показателю вирусной нагрузки ВИЧ. Установлено, что высокая вирусная нагрузка до начала лечения ассоциирована с меньшим последующим приростом числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и увеличением риска развития иммунологического неответа на терапию [27, 28]. Математическое моделирование подтвердило, что десятикратное уменьшение количества копий ВИЧ в плазме крови больного до начала лечения связано с 30% снижением риска развития иммунологического неответа [29].

Следует отметить, что подавление вирусной нагрузки в периферической крови не приводит к эрадикации ВИЧ. Показано, что в $CD4^+$ Т-клетках ИН по сравнению с соответствующими лимфоцитами пациентов, давших стандартный иммунологический ответ на АРТ, содержится больше ДНК ВИЧ, что негативно коррелирует с числом периферических $CD4^+$ Т-лимфоцитов и показателем соотношения $CD4/CD8$ Т-клеток крови [30]. Более того, остаточная репликация вируса в лимфоидных органах, которая может продолжаться и через 20 месяцев после введения АРТ [31], связана с менее эффективным приростом числа $CD4^+$ Т-клеток на фоне терапии [32]. Подавление остаточной вирусной репликации в лимфоидных тканях приводит к увеличению числа периферических $CD4^+$ Т-лимфоцитов, а также повышению пролиферативной активности Т-клеток в ответ на митогены и специфические антигены [33].

Помимо вирусной нагрузки, на иммунологическую эффективность АРТ может влиять принадлежность вируса к определенному варианту. Существуют несколько вариантов ВИЧ: R5- и X4-тропные вирусы, распознающие поверхностные молекулы CCR5 и CXCR4 соответственно [34]. Установлено, что у ИН увеличена частота X4-тропных вариантов ВИЧ [35]. Эти вирусные варианты ассоциированы с большим повреждением тимуса [36], активацией наивных Т-лимфоцитов и массивным апоптозом неинфицированных клеток [35].

Заражение Т-клеток некоторыми фенотипическими вариантами ВИЧ приводит к образованию синцития. Синцитий формируется при слиянии экспрессирующей ЕпV ВИЧ-инфицированной клетки со здоровым Т-лимфоцитом, несущим корецепторы CXCR4 или CCR5. Репликация ВИЧ в клетках, входящих в состав синцития, часто приводит к гибели всего конгломерата Т-лимфоцитов [37]. Фенотипические варианты ВИЧ, образующие синцитий, ассоциированы с худшим прогнозом течения заболевания, в том числе более быстрым уменьшением числа $CD4^+$ Т-клеток и прогрессом в СПИД [34, 37].

Таким образом, вирусная нагрузка ВИЧ и вариант распространившегося в организме вируса могут оказывать влияние на регенерацию иммунной системы больных. Оценка этих параметров перед началом АРТ может помочь в прогнозировании эффективности лечения и выборе схемы терапии.

Инфекционные факторы. Сопутствующие заболевания могут отягощать течение ВИЧ-инфекции. Одной из наиболее распространенных и хорошо

изученных коинфекций является инфекция вирусом гепатита С (ВГС). В России ВГС-коинфицированы более 60% ВИЧ-позитивных больных [38, 39]. Установлено, что у ВИЧ/ВГС-коинфицированных лиц по сравнению с ВИЧ моноинфицированными субъектами замедлено восстановление иммунной системы после назначения АРТ, в частности снижен показатель прироста числа $CD4^+$ Т-клеток и наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов [40, 41]. Более того, среди ВИЧ/ВГС-коинфицированных больных по сравнению с ВИЧ моноинфицированными пациентами у большего числа людей развивается иммунологический неответ на АРТ: 34% и 10% соответственно [40].

Описано несколько механизмов негативного влияния ВГС-коинфекции на иммунную систему ВИЧ-инфицированных больных. Во-первых, ВГС воздействует на гепатоциты и разрушает печеночный барьер, чем способствует усилению микробной транслокации [42, 43]. По-видимому, этот путь массивного поступления антигенов определяет повышенный у ВИЧ/ВГС коинфицированных больных уровень хронической активации Т-лимфоцитов [44], которая, как известно, негативно влияет на реконструкцию иммунитета на фоне лечения [45]. Во-вторых, ВГС способен реплицироваться в лимфоидных тканях и повреждать их структуру [46]. Разрушение микроокружения вторичных лимфоидных органов, поддерживающих жизнеспособность и деление Т-лимфоцитов, противодействует реконструкции иммунитета. В-третьих, ВГС инфицирует гематопозитические стволовые клетки [47, 48] и может нарушать их пролиферацию, препятствуя восстановлению иммунной системы ВИЧ-инфицированных больных. В-четвертых, ВГС влияет на жизнеспособность Т-лимфоцитов через увеличение экспрессии молекул смерти FAS [49]. На сегодняшний день неясно, будет ли успешное лечение ВГС-инфекции оказывать выраженный позитивный эффект на регенерацию $CD4^+$ Т-клеток у лиц с иммунологическим неответом на АРТ.

Значительная доля ВИЧ-позитивных больных коинфицирована цитомегаловирусом (ЦМВ). Хроническая ЦМВ-инфекция ассоциирована с ускоренным старением иммунной системы, что негативно влияет на ее регенераторный потенциал [50]. Важно указать, что как у принимающих АРТ, так и у наивных по отношению к лечению ВИЧ/ЦМВ-коинфицированных больных цитомегаловирус постоянно распространяется в кишечнике, заражая пермиссивные клетки эпителия [51].

Инфицирование ЦМВ и репликация вируса приводят к развитию воспаления, снижению экспрессии белков плотных контактов в эпителиальных клетках и, что самое важное, нарушению целостности кишечного барьера. Микробная транслокация через нарушенный барьер кишечника поддерживает высокий уровень хронической иммунной активации и отягощает течение ВИЧ-инфекции. Установлено, что коинфекция ЦМВ у ВИЧ-позитивных больных является фактором риска развития иммунологического неответа на терапию [50].

Примечательно, что на эффективность восстановления иммунной системы у ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРТ, могут влиять бактериальные коинфекции. Так, было показано, что лечение ИН от *Helicobacter pylori* приводит не только к эрадикации бактерий из желудка, но и к значительному увеличению количества периферических CD4⁺ Т-клеток [52]. Инфекция *H. pylori* является широко распространенным заболеванием желудка и встречается примерно у половины всех ИН [52]. Несмотря на то, что *H. pylori* запускает интенсивный иммунный ответ, у большинства инфицированных субъектов персистенция бактерий продолжается десятилетиями [53].

Хронический иммунный ответ, направленный против *H. pylori*, стимулирует моноциты и макрофаги, способствует увеличению экспрессии CCR5 на Т-клетках и накоплению активированных Т-лимфоцитов в желудочно-кишечном тракте, угнетает активность цитотоксических Т-клеток [54]. Эрадикация *H. pylori* может улучшить абсорбцию и биодоступность препаратов АРТ, что было показано на примере делавирдина [55], и снизить транслокацию бактериальных продуктов, вызывающих активацию иммунной системы [56].

Таким образом, сопутствующие ВИЧ-инфекции вирусные и бактериальные болезни не только отягощают течение основного заболевания, но и способствуют увеличению риска развития иммунологического неответа на АРТ. Механизмы негативного влияния инфекционных агентов на регенерацию CD4⁺ Т-лимфоцитов могут иметь отличия. Диагностика и лечение коинфекций могут оказывать значительный положительный эффект на восстановление иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов, приверженных терапии.

Фармакологические факторы. Антитретовирусная терапия направлена на подавление репликации ВИЧ — патогена, оказывающего разрушительное действие на иммунную систему боль-

ного. Первым антитретовирусным препаратом, поступившим в продажу в 1987 г., стал зидовудин (ZDV). Уже в 1996 г. АРТ, включающая несколько препаратов, стала доступна широкому кругу ВИЧ-инфицированных лиц. В настоящее время перечень антитретовирусных препаратов включает несколько классов, воздействующих на различные этапы жизненного цикла вируса: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы взаимодействия с корецепторными молекулами, а также ингибиторы входа, слияния и созревания ВИЧ. Разработка инновационных подходов к эрадикации вируса продолжается, и на рынок поступают все новые лекарственные средства.

Примечательно, что различные схемы АРТ неодинаково влияют на эффективность восстановления числа CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей с подавленной вирусной нагрузкой [57]. Долговременное использование препаратов класса НИОТ позволило накопить наибольший объем сведений об их влиянии на иммунную систему ВИЧ-позитивных пациентов. Так, было установлено, что отдельные препараты класса НИОТ ассоциированы с более высоким риском субоптимального иммунологического ответа ВИЧ-позитивных больных на АРТ. К примеру, по сравнению с субъектами, получавшими тенофовир (TDF), пациенты, получавшие зидовудин (ZDV) или ставудин (d4T), в 2–2,5 раза чаще становились ИН [58, 59]. Схема терапии, включавшая ламивудин и зидовудин (3TC/ZDV), также была ассоциирована с высоким риском развития иммунологического неответа [60]. Применение схемы, включавшей диданозин и тенофовир (ddI/TDF), приводило к еще более выраженному негативному эффекту: снижению числа периферических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [61]. Данный эффект не был отмечен у пациентов, получавших те же препараты по отдельности [62]. В случае комбинированной терапии снижение числа CD4⁺ Т-клеток коррелировало с повышением концентрации ddI (из расчета на массу тела) в плазме крови пациентов [62, 63]. При этом снижение дозы ddI нивелировало негативные эффекты препаратов [63]. Высказано предположение, что TDF усиливает абсорбцию ddI в желудочно-кишечном тракте больных, приводя к увеличению токсических свойств последнего [64].

Наиболее известным побочным эффектом НИОТ является их митохондриальная токсичность. Она

определяется ингибирующим влиянием препаратов данного класса на полимеразу Pol- γ — фермент, обеспечивающий синтез митохондриальной ДНК [65]. Ввиду того, что ДНК митохондрий кодирует 13 критически важных субъединиц комплексов электрон-транспортной цепи, ингибирование Pol- γ приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Наиболее чувствительными к эффектам митохондриальной токсичности НИОТ являются ткани, требовательные к производству энергии. Соответственно, применение препаратов этого класса может приводить к развитию миопатии, периферической нейропатии, гепатотоксичности, гиперлактатемии и лактацидемии [66].

Препараты класса НИОТ могут смещать нуклеозидный баланс в клетках и ингибировать активность пурин-нуклеозид-фосфорилазы [67]. Нарушение пути обезвреживания аденозина и его аналогов приводит к накоплению токсических метаболитов пурина [68], а низкая эффективность пурин-нуклеозид-фосфорилазы способствует подавлению активности рибонуклеотидредуктазы, что приводит к блоку синтеза ДНК и гибели активно делящихся клеток, в частности CD4⁺ Т-лимфоцитов [69].

Следует отметить, что в исследовании Lehman и соавт. [70] было продемонстрировано, что смена схемы терапии на ту, что не содержит НИОТ, способна привести к росту числа периферических CD4⁺ Т-клеток у ИИ и снижению уровня хронической иммунной активации.

Ошибкой будет считать, что только препараты класса НИОТ могут оказывать негативный эффект на регенерацию CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-позитивных больных. Высокий риск иммунологического неответа на лечение отмечен при использовании некоторых препаратов класса ННИОТ. Было показано, что режимы терапии, основанные на невирапине (NVP) ассоциированы с низкоэффективным восстановлением иммунной системы [59] и высоким риском развития иммунологического неответа на лечение [71]. В экспериментах *in vitro* описаны проапоптотические эффекты эфавиренза (EFV) возникающие по причине снижения заряда мембран митохондрий, выхода проапоптотических факторов и активации каспаз 3 и 9 [72]. Важно указать, что EFV способен специфически ингибировать комплекс I электрон-транспортной цепи, нарушать этим процессы окислительного фосфорилирования и генерации АТФ [73]. Примечательно, что это приводит к активации АМПК — генерального сенсора энергетического стресса, что способствует накоплению липидов

в цитоплазме. Данные изменения сопровождаются увеличением массы митохондрий в отсутствие их усиленного биогенеза. Также EFV индуцирует развитие липодистрофии через ингибирование дифференцировки адипоцитов и угнетение липогенеза [74]. Хотя было показано, что замена ННИОТ первого поколения на препарат второго поколения (например, рилпивирин) сопровождается улучшением показателей липидного профиля крови ВИЧ-инфицированных больных, исследователи не отметили выраженного позитивного эффекта новой схемы АРТ на регенерацию CD4⁺ Т-клеток [75, 76].

Неоднократно показано, что по сравнению с другими схемами терапии, схемы, включающие ИП, способствуют лучшему восстановлению иммунной системы [77, 78]. В частности, применение ИП приводит к приросту числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и ТREC-позитивных CD4⁺ Т-клеток, а также снижению доли активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов [78]. Более того, ИП снижают экспрессию каспазы-1 в CD4⁺ Т-клетках, тем самым препятствуя их гибели [79]. Помимо действия на иммунную систему, ИП эффективно подавляют остаточную вирусную репликацию в лимфоидных тканях [80], а также обладают прямыми антимикробными эффектами: например, подавляют некоторые ферменты *Candida albicans* [81].

Следует отметить, что препараты класса ИП могут проявлять митохондриальную токсичность, связанную с продукцией активных форм кислорода, изменением заряда мембран и апоптозом, что, однако, было установлено только в экспериментах на клеточных линиях *in vitro* [82, 83]. Более того, длительное применение ИП вызывает липодистрофию и резистентность к инсулину [84, 85].

Известно, что схемы АРТ, включающие ИИ, такие как долутегавир (DTG) и ралтегавир (RAL), характеризуются вирусологической эффективностью и безопасностью [86–88]. Это способствует высокой приверженности пациентов к лечению и, как следствие, регенерации CD4⁺ Т-клеток. Ряд исследователей [89–91] показали, что у ВИЧ-позитивных пациентов, получавших схемы АРТ, в составе которых были ИИ, наблюдается более быстрый, чем у остальных, прирост численности CD4⁺ Т-лимфоцитов. Однако другие авторы отметили, что основным позитивным эффектом схем, включающих ИИ, было быстрое подавление вирусной нагрузки, в то время как позитивный эффект на CD4⁺ Т-клетки был клинически незначимым [92]. Интенсификация АРТ RAL

также оказывала лишь небольшой позитивный эффект на прирост $CD4^+$ Т-клеток у ИИ [93], не влияя при этом на показатели активации и апоптоза этой субпопуляции лимфоцитов [94]. Более подробные сведения о влиянии ИИ на регенераторную способность $CD4^+$ Т-лимфоцитов и формирование феномена иммунологического неответа на АРТ в настоящий момент отсутствуют.

Важно, что вне зависимости от класса антиретровирусного препарата эффективность АРТ, во многом, определяется приверженностью пациента к лечению. Установлено, что постоянный прием антиретровирусных препаратов в течение 48 недель ассоциирован с увеличением числа покоящихся $CD4^+$ Т-лимфоцитов и $CD4^+$ Т-клеток памяти, а также с повышением функциональной активности Т-лимфоцитов в ответ на антигены [95]. Более того, высокий уровень приверженности терапии снижает риск развития иммунологического и вирусологического неответа на лечение [60].

Таким образом, на сегодняшний день не существует антиретровирусных препаратов, которые бы не оказывали негативного действия на здоровье ВИЧ-инфицированных пациентов. Многое зависит от индивидуальных особенностей иммунной системы больных. Вместе с тем внимание к результативности АРТ и своевременное изменение схемы терапии в случае необходимости могут произвести выраженный позитивный эффект на регенерацию пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение.

Заключение. Из приведенных в обзоре литературы данных следует, что иммунологический неответ ВИЧ-инфицированных больных на АРТ — это полиэтиологическое явление. Факторами риска его развития могут быть мутации в генах различных рецепторов и их лигандов, влияющие на активность клеток иммунной системы; особенности самого вируса иммунодефицита; наличие у ВИЧ-инфицированного субъекта сопутствующих заболеваний и даже несбалансированная/неподходящая схема АРТ.

Вместе с тем ни один из описанных в данном обзоре факторов риска не может считаться пусковым механизмом для развития иммунологического

неответа на лечение. По-видимому, в основе данного феномена лежат незаметные в норме особенности или дефекты иммунной системы, которые проявляются при запуске механизмов регенерации $CD4^+$ Т-клеток. Для выявления причин нарушения восстановления иммунной системы у части ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение, требуется тщательное исследование субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов, их рецепторного аппарата, сигнальных путей и метаболических программ, задействованных в процессе пролиферации.

Важно отметить, что лечащий врач имеет возможность исключить либо уменьшить влияние некоторых факторов риска развития иммунологического неответа на АРТ. Так, рекомендуется назначать терапию зараженным ВИЧ лицам как можно раньше. Это предотвратит разрушение пула $CD4^+$ Т-лимфоцитов и поддержит их регенераторную способность. Для снижения риска развития иммунологического неответа рекомендуется принимать меры по увеличению приверженности пациентов к лечению, в том числе отслеживать побочные реакции, провоцирующие отказ от терапии; проводить разъяснительную работу. Рекомендуется контролировать динамику численности $CD4^+$ Т-клеток у пациентов, начинающих лечение. Это позволит вовремя диагностировать нарушение процесса восстановления иммунных клеток. При подозрении на иммунологический неответ рекомендуется рассмотреть возможность изменения схемы АРТ на ту, что содержит препараты с меньшей митохондриальной токсичностью. Формулировка более подробных рекомендаций лечащим врачам в настоящее время затруднена ввиду разнообразия причин формирования иммунологического неответа на АРТ и отсутствия унифицированного подхода к коррекции данного синдрома.

* * *

Работа выполнена в рамках государственного задания «Роль метаболизма $CD4^+$ Т-клеток памяти в нарушении регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне антиретровирусной терапии», номер государственной регистрации темы: 121112500044-9.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jin M., Yang Z., Li J., Liu X., Wu Z. Factors Influencing Survival Status of HIV/AIDS after HAART in Huzhou City, Eastern China // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2022. Vol. 2022. P. 2787731. <https://doi.org/10.1155/2022/2787731>.
2. Yang J., Li X., Jiang M., Pan X., Song Y., Li M. et al. Successful virologic outcomes over time among HAART-treated HIV-infected patients // *AIDS Care.* 2021. P. 1–8. <https://doi.org/10.1080/09540121.2021.1981223>.

3. Kroeze S., Ondo P., Kityo C.M., Siwale M., Akanmu S., Wellington M. et al. Suboptimal immune recovery during antiretroviral therapy with sustained HIV suppression in sub-Saharan Africa // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 8. P. 1043–1051. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001801>.
4. Piketty C., Castiel P., Belec L., Batisse D., Si Mohamed A., Gilquin J. et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease // *AIDS*. 1998. Vol. 12, No. 7. P. 745–750. <https://doi.org/10.1097/00002030-199807000-00011>.
5. Yang X., Su B., Zhang X., Liu Y., Wu H., Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders // *J. Leukoc. Biol.* 2020. Vol. 107, No. 4. P. 597–612. <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1019-189R>.
6. Shete A., Dhayarkar S., Sangale S., Medhe U., Panchal N., Rahane G. et al. Incomplete functional T-cell reconstitution in immunological non-responders at one year after initiation of antiretroviral therapy possibly predisposes them to infectious diseases // *International Journal of Infectious Diseases*. 2019. Vol. 81. P. 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.017>.
7. Noiman A., Esber A., Wang X., Bahamana E., Adamu Y., Iroezindu M. et al. Clinical factors and outcomes associated with immune non-response among virally suppressed adults with HIV from Africa and the United States // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, No. 1. P. 1196. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04866-z>.
8. Grabmeier-Pfistershammer K., Steinberger P., Rieger A., Leitner J., Kohrgruber N. Identification of PD-1 as a unique marker for failing immune reconstitution in HIV-1-infected patients on treatment // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011. Vol. 56, No. 2. P. 118–124. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181fbab9f>.
9. Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel N.G., Shmagel K.V., Chereshev V.A. T cell apoptosis in HIV-infected patients with incomplete immune recovery after antiretroviral therapy // *Dokl Biol Sci.* 2013. Vol. 450. P. 189–191. <https://doi.org/10.1134/S0012496613030010>.
10. Younes S.A., Talla A., Pereira Ribeiro S., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Shmagel K.V. et al. Cycling CD4⁺ T cells in HIV-infected immune nonresponders have mitochondrial dysfunction // *Journal of Clinical Investigation*. 2018. Vol. 128, No. 11. P. 5083–5094. <https://doi.org/10.1172/JCI120245>.
11. Valdez H., Purvis S.F., Lederman M.M., Fillingame M., Zimmerman P.A. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy // *JAMA*. 1999. Vol. 282, No. 8. P. 734. <https://doi.org/10.1001/jama.282.8.734>.
12. Kasten S., Goldwisch A., Schmitt M., Rascu A., Grunke M., Dechant C. et al. Positive influence of the Delta32CCR5 allele on response to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 infected patients // *Eur. J. Med. Res.* 2000. Vol. 5, No. 8. P. 323–328.
13. Ahuja S.K., Kulkarni H., Catano G., Agan B.K., Camargo J.F., He W. et al. CCL3L1-CCR5 genotype influences durability of immune recovery during antiretroviral therapy of HIV-1-infected individuals // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14, No. 4. P. 413–420. <https://doi.org/10.1038/nm1741>.
14. Moore J.P., Kitchen S.G., Pugach P., Zack J.A. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004. Vol. 20, No. 1. P. 111–126. <https://doi.org/10.1089/088922204322749567>.
15. Rajasurir R., Booth D.R., Gouillou M., Spelman T., James I., Solomon A. et al. The role of SNPs in the alpha-chain of the IL-7R gene in CD4⁺ T-cell recovery in HIV-infected African patients receiving suppressive cART // *Genes Immun.* 2012. Vol. 13, No. 1. P. 83–93. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.65>.
16. Hodge J.N., Srinivasula S., Hu Z., Read S.W., Porter B.O., Kim I. et al. Decreases in IL-7 levels during antiretroviral treatment of HIV infection suggest a primary mechanism of receptor-mediated clearance // *Blood*. 2011. Vol. 118, No. 12. P. 3244–3253. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-323600>.
17. Fernandez S., Rosenow A.A., James I.R., Roberts S.G., Nolan R.C., French M.A. et al. Recovery of CD4⁺ T Cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. Vol. 41, No. 1. P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000188990.57760.e3>.
18. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1369–1376. <https://doi.org/10.1172/JCI2629>.
19. Pajusto M., Ihalainen N., Pelkonen J., Tarkkanen J., Mattila P.S. Human in vivo-activated CD45R0(+) CD4(+) T cells are susceptible to spontaneous apoptosis that can be inhibited by the chemokine CXCL12 and IL-2, -6, -7, and -15 // *Eur. J. Immunol.* 2004. Vol. 34, No. 10. P. 2771–2780. <https://doi.org/10.1002/eji.200324761>.
20. Allcock R.J., Windsor L., Gut I.G., Kucharsak R., Sobre L., Lechner D. et al. High-Density SNP genotyping defines 17 distinct haplotypes of the TNF block in the Caucasian population: implications for haplotype tagging // *Hum. Mutat.* 2004. Vol. 24, No. 6. P. 517–525. <https://doi.org/10.1002/humu.20100>.
21. Nasi M., Pinti M., Bugarini R., Troiano L., Lugli E., Bellodi C. et al. Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and Fas ligand (CD178) influence the rise in CD4⁺ T cell count after antiretroviral therapy in drug-naïve HIV-positive patients // *Immunogenetics*. 2005. Vol. 57, No. 9. P. 628–635. <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0031-z>.
22. Lenardo M., Chan K.M., Hornung F., McFarland H., Siegel R., Wang J. et al. Mature T lymphocyte apoptosis — immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment // *Annual Review of Immunology*. 1999. Vol. 17. P. 221–253. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.221>.

23. Wajant H., Pfizenmaier K., Scheurich P. Non-apoptotic Fas signaling // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003. Vol. 14, No. 1. P. 53–66. [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(02\)00072-2](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(02)00072-2).
24. Masson J.J.R., Cherry C.L., Murphy N.M., Sada-Ovalle I., Hussain T., Palchaudhuri R. et al. Polymorphism rs1385129 Within Glut1 Gene SLC2A1 Is Linked to Poor CD4⁺ T Cell Recovery in Antiretroviral-Treated HIV+ Individuals // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00900>.
25. Greenblatt R., Bacchetti P., Boylan R., Kober K., Springer G., Anastos K. et al. Genetic and clinical predictors of CD4 lymphocyte recovery during suppressive antiretroviral therapy: Whole exome sequencing and antiretroviral therapy response phenotypes // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 8. P.e0219201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219201>.
26. Restrepo C., Gutierrez-Rivas M., Pacheco Y.M., Garcia M., Blanco J., Medrano L.M. et al. Genetic variation in CCR2 and CXCL12 genes impacts on CD4 restoration in patients initiating cART with advanced immunosuppression // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 3. P.e0214421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214421>.
27. Marimoutou C., Chene G., Mercie P., Neau D., Farbos S., Morlat P. et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4⁺ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996–1998 // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001. Vol. 27, No. 2. P. 161–167.
28. Tuboi S.H., Brinkhof M.W., Egger M., Stone R.A., Braitstein P., Nash D. et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naive HIV-1-infected adults initiating treatment in resource-constrained countries: the antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007. Vol. 45, No. 1. P. 52–59. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e318042e1c3>.
29. Florence E., Lundgren J., Dreezen C., Fisher M., Kirk O., Blaxhult A. et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study // *HIV Med*. 2003. Vol. 4, No. 3. P. 255–262. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1293.2003.00156.x>.
30. Chun T.W., Justement J.S., Pandya P., Hallahan C.W., McLaughlin M., Liu S. et al. Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4⁺ T cells and CD4⁺:CD8⁺ T cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis*. 2002. Vol. 185, No. 11. P. 1672–1676. <https://doi.org/10.1086/340521>.
31. Orenstein J.M., Feinberg M., Yoder C., Schrager L., Mican J.M., Schwartzenruber D.J. et al. Lymph node architecture preceding and following 6 months of potent antiviral therapy: follicular hyperplasia persists in parallel with p24 antigen restoration after involution and CD4 cell depletion in an AIDS patient // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 16. P. 2219–2229. <https://doi.org/10.1097/00002030-19991120-00004>.
32. Ostrowski S.R., Katzenstein T.L., Thim P.T., Pedersen B.K., Gerstoft J., Ullum H. Low-level viremia and proviral DNA impede immune reconstitution in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis*. 2005. Vol. 191, No. 3. P. 348–357. <https://doi.org/10.1086/427340>.
33. Garcia F., Vidal C., Plana M., Cruceta A., Gallart M.T., Pumarola T. et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4⁺ cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy // *Clin. Infect. Dis*. 2000. Vol. 30, No. 2. P. 392–394. <https://doi.org/10.1086/313660>.
34. Koot M., Keet I.P., Vos A.H., de Goede R.E., Roos M.T., Coutinho R.A. et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4⁺ cell depletion and progression to AIDS // *Ann. Intern Med*. 1993. Vol. 118, No. 9. P. 681–688. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-9-199305010-00004>.
35. Delobel P., Nugeyre M.T., Cazabat M., Sandres-Saune K., Pasquier C., Cuzin L. et al. Naive T-cell depletion related to infection by X4 human immunodeficiency virus type 1 in poor immunological responders to highly active antiretroviral therapy // *J. Virol*. 2006. Vol. 80, No. 20. P. 10229–10236. <https://doi.org/10.1128/JVI.00965-06>.
36. Reyes R.A., Canfield D.R., Esser U., Adamson L.A., Brown C.R., Cheng-Mayer C. et al. Induction of simian AIDS in infant rhesus macaques infected with CCR5- or CXCR4-utilizing simian-human immunodeficiency viruses is associated with distinct lesions of the thymus // *J. Virol*. 2004. Vol. 78, No. 4. P. 2121–2130. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.4.2121-2130.2004>.
37. Perfettini J.L., Nardacci R., Bourouba M., Subra F., Gros L., Seror C. et al. Critical involvement of the ATM-dependent DNA damage response in the apoptotic demise of HIV-1-elicited syncytia // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, No. 6. P.e2458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002458>.
38. Затолока П.А. Распространенность сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных лиц // *Медицинский журнал*. 2017. Т. 3, № 61. С. 95–100. [Zatoloka P.A. Prevalence of concomitant pathology in HIV-infected individuals. *Medical journal*, 2017, Vol. 3, No. 61, pp. 95–100 (In Russ.)].
39. Стрыгин А.В., Кнышова Л.П., Доценко А.М. Оценка распространенности ВИЧ-ассоциированных заболеваний на территории Волгоградской области в 2012–2016 годах // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 4, No. 38 (335). С. 48–49. [Strygin A.V., Knyshova L.P., Docenko A.M. Prevalence of HIV-associated diseases in Volgograd region during years 2012–2016. *Medical alphabet*, 2017, Vol. 4, No. 38, pp. 48–49 (In Russ.)].
40. Macias J., Pineda J.A., Lozano F., Corzo J.E., Ramos A., Leon E. et al. Impaired recovery of CD4⁺ cell counts following highly active antiretroviral therapy in drug-naive patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2003. Vol. 22, No. 11. P. 675–680. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-1015-2>.

41. Шмагель К.В., Королевская Л.Б., Сайдакова Е.В., Шмагель Н.Г. Углубление дефицита наивных Т-клеток CD4⁺ у пациентов с ВИЧ-инфекцией при коинфицировании вирусом гепатита С // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 4. С. 15–19. [Shmagel K.V., Korolevskaya L.B., Saidakova E.V. Deficit deepening of naïve CD4⁺ in patients with HIV infection co-infected with hepatitis C virus. *Pacific Medical Journal*, 2018, No. 4, pp. 15–19 (In Russ.)].
42. de Oca Arjona M.M., Marquez M., Soto M.J., Rodriguez-Ramos C., Terron A., Vergara A. et al. Bacterial translocation in HIV-infected patients with HCV cirrhosis: implication in hemodynamic alterations and mortality // *J. Acquir. Immune Defic Syndr*. 2011. Vol. 56, No. 5. P. 420–427. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31820ef408>.
43. Shmagel N.G., Shmagel K.V., Saidakova E.V., Korolevskaya L.B., Chereshev V.A. Discordant response of CD4(+) T cells to antiretroviral therapy in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus is accompanied by increased liver damage // *Dokl Biochem Biophys*. 2015. Vol. 465. P. 358–360. <https://doi.org/10.1134/S1607672915060034>.
44. Hunt P.W., Martin J.N., Sinclair E., Bredt B., Hagos E., Lampiris H. et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy // *The Journal of Infectious Diseases*. 2003. Vol. 187, No. 10. P. 1534–1543. <https://doi.org/10.1086/374786>.
45. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H., Roos M.T., Coutinho R.A., Lange J.M. et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS // *AIDS*. 2003. Vol. 17, No. 13. P. 1881–1888. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000076311.76477.6e>.
46. Greub G., Ledergerber B., Battegay M., Grob P., Perrin L., Furrer H. et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study // *Lancet*. 2000. Vol. 356, No. 9244. P. 1800–1805.
47. Lerat H., Berby F., Traubad M.A., Vidalin O., Major M., Trepo C. et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells // *J. Clin. Invest*. 1996. Vol. 97, No. 3. P. 845–851. <https://doi.org/10.1172/JCI118485>.
48. Laskus T., Radkowski M., Wang L.F., Vargas H., Rakela J. The presence of active hepatitis C virus replication in lymphoid tissue in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 // *J. Infect. Dis*. 1998. Vol. 178, No. 4. P. 1189–1192. <https://doi.org/10.1086/515682>.
49. Lucas G.M., Cheever L.W., Chaisson R.E., Moore R.D. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2001. Vol. 27, No. 3. P. 251–259. <https://doi.org/10.1097/00126334-200107010-00006>.
50. Appay V., Fastenackels S., Katlama C., Ait-Mohand H., Schneider L., Guihot A. et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients // *AIDS*. 2011. Vol. 25, No. 15. P. 1813–1822. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834640e6>.
51. Maidji E., Somsouk M., Rivera J.M., Hunt P.W., Stoddart C.A. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction // *PLoS Pathog*. 2017. Vol. 13, No. 2. P. e1006202. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006202>.
52. Magen E., Elbirt D., Agmon-Levin N., Mishal J., Stoecker Z. Eradication of *Helicobacter pylori* can facilitate immune reconstitution in HIV-1-infected immunological non-responders // *International Journal of Infectious Diseases*. 2010. Vol. 14, No. 4. P. E322–E327. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.03.036>.
53. Velin D., Michetti P. Immunology of *Helicobacter pylori* infection // *Digestion*. 2006. Vol. 73, No. 2–3. P. 116–123. <https://doi.org/10.1159/000094043>.
54. Agace W.W., Roberts A.I., Wu L., Greineder C., Ebert E.C., Parker C.M. Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation // *European Journal of Immunology*. 2000. Vol. 30, No. 3. P. 819–826. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200003\)30:3<819::Aid-immu819>3.0.Co;2-y](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200003)30:3<819::Aid-immu819>3.0.Co;2-y).
55. Shelton M.J., Akbari B., Hewitt R.G., Adams J.M., Morse G.D. Eradication of *Helicobacter pylori* is associated with increased exposure to delavirdine in hypochlorhydric HIV-positive patients // *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2000. Vol. 24, No. 1. P. 79–82. <https://doi.org/10.1097/00126334-200005010-00015>.
56. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // *Nature medicine*. 2006. Vol. 12, No. 12. P. 1365–1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>.
57. Pakker N.G., Kroon E.D., Roos M.T., Otto S.A., Hall D., Wit F.W. et al. Immune restoration does not invariably occur following long-term HIV-1 suppression during antiretroviral therapy. INCAS Study Group // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 2. P. 203–212. <https://doi.org/10.1097/00002030-199902040-00008>.
58. Zhang F., Sun M., Sun J., Guan L., Wang J., Lu H. The risk factors for suboptimal CD4 recovery in HIV infected population: an observational and retrospective study in Shanghai, China // *Biosci Trends*. 2015. Vol. 9, No. 5. P. 335–341. <https://doi.org/10.5582/bst.2015.01107>.
59. Tanuma J., Matsumoto S., Haneuse S., Cuong D.D., Vu T.V., Thuy P.T.T. et al. Long-term viral suppression and immune recovery during first-line antiretroviral therapy: a study of an HIV-infected adult cohort in Hanoi, Vietnam // *J. Int. AIDS Soc*. 2017. Vol. 20, No. 4. <https://doi.org/10.1002/jia2.25030>.
60. Moore D.M., Hogg R.S., Yip B., Wood E., Tyndall M., Braitstein P. et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2005. Vol. 40, No. 3. P. 288–293. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000182847.38098.d1>.

61. Negredo E., Molto J., Burger D., Viciano P., Ribera E., Paredes R. et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load // *AIDS*. 2004. Vol. 18, No. 3. P. 459–463. <https://doi.org/10.1097/00002030-200402200-00012>.
62. Barrios A., Rendon A., Negredo E., Barreiro P., Garcia-Benayas T., Labarga P. et al. Paradoxical CD4⁺ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 6. P. 569–575. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000163933.14649.93>.
63. Karrer U., Ledergerber B., Furrer H., Elzi L., Battegay M., Cavassini M. et al. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 17. P. 1987–1994. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000194136.73876.9c>.
64. Robbins B.L., Wilcox C.K., Fridland A., Rodman J.H. Metabolism of tenofovir and didanosine in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells // *Pharmacotherapy*. 2003. Vol. 23, No. 6. P. 695–701. <https://doi.org/10.1592/phco.23.6.695.32189>.
65. Sohl C.D., Szymanski M.R., Mislak A.C., Shumate C.K., Amiralaie S., Schinazi R.F. et al. Probing the structural and molecular basis of nucleotide selectivity by human mitochondrial DNA polymerase gamma // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2015. Vol. 112, No. 28. P. 8596–8601. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421733112>.
66. Apostolova N., Blas-Garcia A., Esplugues J.V. Mitochondrial interference by anti-HIV drugs: mechanisms beyond Pol-gamma inhibition // *Trends Pharmacol Sci*. 2011. Vol. 32, No. 12. P. 715–725. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.07.007>.
67. Ray A.S., Olson L., Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir // *Antimicrob Agents Chemother*. 2004. Vol. 48, No. 4. P. 1089–1095. <https://doi.org/10.1128/aac.48.4.1089-1095.2004>.
68. Tse K.F., Hughes N.K., Gallicchio V.S. Failure to establish long-term marrow cultures from immunodeficient mice (MAIDS): effect of zidovudine in vitro // *J. Leukoc. Biol*. 1993. Vol. 53, No. 6. P. 658–665. <https://doi.org/10.1002/jlb.53.6.658>.
69. Viora M., Di Genova G., Rivabene R., Malorni W., Fattorossi A. Interference with cell cycle progression and induction of apoptosis by dideoxynucleoside analogs // *Int. J. Immunopharmacology*. 1997. Vol. 19, No. 6. P. 311–321. [https://doi.org/10.1016/s0192-0561\(97\)00041-6](https://doi.org/10.1016/s0192-0561(97)00041-6).
70. Lehmann C., Jung N., Hofmann A., Cornely O.A., Wyen C., Fatkenheuer G. et al. Nucleoside-Free Boosted Double PI Regimen: Significant CD4(+) T-Cell Recovery in Patients with Poor Immunologic Response Despite Virologic Suppression // *Current HIV Research*. 2008. Vol. 6, No. 6. P.555–559. <https://doi.org/10.2174/157016208786501526>.
71. Dronda F., Moreno S., Moreno A., Casado J.L., Perez-Elias M.J., Antela A. Long-term outcomes among antiretroviral-naïve human immunodeficiency virus-infected patients with small increases in CD4+ cell counts after successful virologic suppression // *Clinical Infectious Diseases*. 2002. Vol. 35, No. 8. P. 1005–1009. <https://doi.org/10.1086/342695>.
72. Apostolova N., Gomez-Sucerquia L.J., Moran A., Alvarez A., Blas-Garcia A., Esplugues J.V. Enhanced oxidative stress and increased mitochondrial mass during efavirenz-induced apoptosis in human hepatic cells // *Br. J. Pharmacol*. 2010. Vol. 160, No. 8. P. 2069–2084. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00866.x>.
73. Blas-Garcia A., Apostolova N., Ballesteros D., Monleón D., Morales J.M., Rocha M. et al. Inhibition of mitochondrial function by efavirenz increases lipid content in hepatic cells // *Hepatology*. 2010. Vol. 52, No. 1. P. 115–125. <https://doi.org/10.1002/hep.23647>.
74. Gallego-Escuredo M.J., del Mar Gutierrez M., Diaz-Delfin J., Domingo C.J., Gracia M.M., Domingo P. et al. Differential Effects of Efavirenz and Lopinavir/Ritonavir on Human Adipocyte Differentiation, Gene Expression and Release of Adipokines and Pro-Inflammatory Cytokines // *Current HIV Research*. 2010. Vol. 8, No. 7. P. 545–553. <https://doi.org/10.2174/157016210793499222>.
75. Duenas-Gutierrez C., Buzon L., Pedrero-Tome R., Iribarren J.A., De Los Santos I., De la Fuente S. et al. Efficacy and Safety of Two-Drug Regimens with Dolutegravir plus Rilpivirine or Lamivudine in HIV-1 Virologically Suppressed People Living with HIV // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 4. <https://doi.org/10.3390/v15040936>.
76. Hidalgo-Tenorio C., Vinuesa D., Garcia-Vallecillos C., Munoz-Medina L., Sequera S., Javier R. et al. Rildo: Real-World Multicenter Study on the Effectiveness and Safety of Single-Tablet Regimen of Dolutegravir plus Rilpivirine in Treatment-Experienced People Living with HIV // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 12. <https://doi.org/10.3390/v14122626>.
77. Le Moing V., Thiebaut R., Chene G., Leport C., Cailleton V., Michelet C. et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen // *J. Infect. Dis*. 2002. Vol. 185, No. 4. P. 471–480. <https://doi.org/10.1086/338929>.
78. Smith K.Y., Steffens C.M., Truquenbrod A., Landay A., Al-Harhi L. Immune reconstitution after successful treatment with protease inhibitor-based and protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2002. Vol. 29, No. 5. P. 544–545. <https://doi.org/10.1097/00126334-200204150-00017>.
79. Sloand E.M., Kumar P.N., Kim S., Chaudhuri A., Weichold F.F., Young N.S. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor modulates activation of peripheral blood CD4(+) T cells and decreases their susceptibility to apoptosis in vitro and in vivo // *Blood*. 1999. Vol. 94, No. 3. P. 1021–1027.
80. Ruiz L., van Lunzen J., Arno A., Stellbrink H.J., Schneider C., Rull M. et al. Protease inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue // *AIDS*. 1999. Vol. 13, No. 1. P. F1–8. <https://doi.org/10.1097/00002030-199901140-00001>.

81. Cassone A., Tacconelli E., De Bernardis F., Tumbarello M., Torosantucci A., Chiani P. et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors has an early, immune reconstitution-independent beneficial effect on *Candida* virulence and oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected subjects // *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 185, No. 2. P. 188–195. <https://doi.org/10.1086/338445>.
82. Chandra S., Mondal D., Agrawal K.C. HIV-1 protease inhibitor induced oxidative stress suppresses glucose stimulated insulin release: protection with thymoquinone // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2009. Vol. 234, No. 4. P. 442–453. <https://doi.org/10.3181/0811-RM-317>.
83. Zhang S., Carper M.J., Lei X., Cade W.T., Yarasheski K.E., Ramanadham S. Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296, No. 4. P. E925–935. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90445.2008>.
84. Carr A., Samaras K., Chisholm D.J., Cooper D.A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance // *The Lancet*. 1998. Vol. 351, No. 9119. P. 1881–1883. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03391-1).
85. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy // *Drugs*. 2003. Vol. 63, No. 23. P. 2555–2574. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363230-00001>.
86. Rossetti B., Baldin G., Sterrantino G., Rusconi S., De Vito A., Giacometti A. et al. Efficacy and safety of dolutegravir-based regimens in advanced HIV-infected naive patients: results from a multicenter cohort study // *Antiviral Res.* 2019. Vol. 169. P. 104552. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104552>.
87. Mehari E.A., Muche E.A., Gonete K.A. Virological Suppression and Its Associated Factors of Dolutegravir Based Regimen in a Resource-Limited Setting: An Observational Retrospective Study in Ethiopia // *HIV AIDS (Auckl)*. 2021. Vol. 13. P. 709–717. <https://doi.org/10.2147/HIV.S316776>.
88. Ndashimye E., Arts E.J. Dolutegravir response in antiretroviral therapy naive and experienced patients with M184V/I: Impact in low-and middle-income settings // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 105. P. 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.018>.
89. Demeke B.F., Nigusie A.S. Time to Immunologic Recovery and Its Determinant Factors Among Adult HIV Patients Who Initiated Antiretroviral Treatment at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Harar, Ethiopia // *HIV AIDS (Auckl)*. 2021. Vol. 13. P. 1009–1014. <https://doi.org/10.2147/HIV.S336167>.
90. Fabbiani M., Borghetti A., Squillace N., Colafigli M., Taramasso L., Lombardi A. et al. Integrase Inhibitors Use and Cytomegalovirus Infection Predict Immune Recovery in People Living With HIV Starting First-Line Therapy // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2021. Vol. 86, No. 1. P. 119–127. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002525>.
91. Edwards J.K., Cole S.R., Hall H.I., Mathews W.C., Moore R.D., Mugavero M.J. et al. Virologic suppression and CD4⁺ cell count recovery after initiation of raltegravir or efavirenz-containing HIV treatment regimens // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 2. P. 261–266. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001668>.
92. Milanes-Guisado Y., Gutierrez-Valencia A., Munoz-Pichardo J.M., Rivero A., Trujillo-Rodriguez M., Ruiz-Mateos E. et al. Is immune recovery different depending on the use of integrase strand transfer inhibitor-, non-nucleoside reverse transcriptase- or boosted protease inhibitor-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2020. Vol. 75, No. 1. P. 200–207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz421>.
93. Negredo E., Massanella M., Puertas M.C., Buzon M.J., Puig J., Perez-Alvarez N. et al. Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. Vol. 68, No. 10. P. 2358–2362. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt183>.
94. Massanella M., Negredo E., Puig J., Puertas M.C., Buzon M.J., Perez-Alvarez N. et al. Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery // *AIDS*. 2012. Vol. 26, No. 18. P. 2285–2293. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328359f20f>.
95. Lederman H.M., Williams P.L., Wu J.W., Evans T.G., Cohn S.E., McCutchan J.A. et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4⁺ cell depletion // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188, No. 12. P. 1794–1803. <https://doi.org/10.1086/379900>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 27.04.2023 г.

Сведения об авторе:

Сайдакова Евгения Владимировна — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии «Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»; 614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13; e-mail: radimira@list.ru; ORCID 0000-0002-4342-5362; SPIN 8927-112.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL STUDIES

УДК 616.981.21/.958.7:616-079

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-50-60>

ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Э. Б. Цыбикова*, ¹М. Ю. Котловский, ^{2,4}С. О. Фадеева, ³П. А. Фадеев

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

²Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики, г. Грозный, Россия

³Министерство здравоохранения Чеченской Республики, г. Грозный, Россия

⁴Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия

Цель. Изучить эффективность мер, направленных на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции в России и субъектах Российской Федерации, за период с 2016 по 2022 г.

Материалы и методы. Сведения из форм Росстата № 4 и № 61 за 2016–2022 гг. и данные о численности населения России. Для поиска взаимосвязей между показателями, характеризующими число лиц, охваченных обследованием, и числом выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, использованы сведения из 85 субъектов Российской Федерации за 2016–2021 гг. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0. Для работы с данными из 85 субъектов Российской Федерации (РФ) за период с 2016 по 2021 г. использовалась интерактивная вычислительная среда Jupiter Notebook (6.5.2). Для обработки и анализа данных, составления и работы со структурированным датасетом использовалась программная библиотека Pandas (1.5.3). Для нахождения корреляционных коэффициентов Пирсона, Спирмена и t-Кендалла использовался модуль статистических функций Scipy (1.9.3). Для построения линии тренда и нахождения коэффициентов линейной регрессии применялись программные библиотеки Scikit-learn (1.0.2) и Statsmodels (0.13.5).

Результаты и их обсуждение. В России в 2016–2022 гг. наблюдалось ежегодное возрастание доли населения, охваченного обследованием, направленным на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции среди населения. Однако это не привело к увеличению численности выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, доля которых снижалась и в 2022 г. достигла 0,11 % среди общего числа обследованных лиц (в 2016 г. — 0,23 %). Сложившаяся ситуация была обусловлена снижением заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2017–2022 гг. в 1,5 раза — с 52,8 до 34,7 на 100 тыс. населения. В результате для выявления одного пациента с ВИЧ-инфекцией приходилось обследовать все большее число здоровых лиц, что приводило к возрастанию экономических затрат для диагностики ВИЧ-инфекции у одного пациента. Среди обследованных имела крайне низкая доля лиц из ключевых групп риска, которая в среднем за 2018–2022 гг. составляла 2,3 %, а доля выявленных пациентов среди них в 2022 г., напротив, достигала 24,1 % от их общего числа. В результате возникла необходимость во внесении изменений в существующую стратегию, направленную на расширение охвата населения России обследованием для диагностики ВИЧ-инфекции. Результаты исследования показали, что увеличение охвата населения обследованием являлось оправданным только в тех 15 субъектах РФ, в которых охват был низким и не соответствовал темпам прироста числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, что увеличивало риск позднего выявления пациентов с ВИЧ-инфекцией, при их самостоятельном обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни. В тех же 8 субъектах РФ, в которых охват населения обследованием был избыточным и не приводил к пропорциональному увеличению числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, возникла потребность в оптимизации организационных подходов к проведению ежегодных обследований и активизации мер, направленных на привлечение к добровольному обследованию, в первую очередь, лиц из ключевых групп повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией, а также лиц, находившихся с ними в непосредственном контакте.

Заключение. За последние годы в России ежегодное увеличение доли населения, обследованного для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции, не привело к увеличению доли выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в тех субъектах РФ, в которых уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией находился на низком уровне и не превышал 20 на 100 тыс. населения. В данных субъектах РФ увеличение охвата населения обследованием является экономически невыгодным из-за многократно возрастающих затрат на его проведение. Увеличение охвата населения обследованием является оправданным только в тех субъектах РФ, где сохраняется высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, превышающий 50 на 100 тыс. населения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, диагностика, иммунный блоттинг, заболеваемость ВИЧ-инфекцией, впервые выявленные пациенты с ВИЧ-инфекцией

*Контакт: Цыбикова Эржени Батожаргаловна, erzheny2014@yandex.ru

HIV DIAGNOSIS IN RUSSIA: EVALUATION OF EFFECTIVENESS AND PROSPECTS

¹E. B. Tsybikova*, ¹M. Yu. Kotlovskiy, ^{2,4}S. O. Fadeeva, ³P. A. Fadeev

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

²Republican Center for Public Health and Medical Prevention, Grozny, Russia

³Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Aim. To study the effectiveness of measures aimed at timely diagnosis of HIV infection in Russia and the subjects of the Russian Federation for the period from 2016 to 2022.

Materials and methods. Information from Rosstat forms No. 4 and No. 61 for 2016–2022 and data on the population of Russia. To search for correlations between the indicators characterizing the number of persons covered by the survey and the number of identified patients with HIV infection, data from 85 subjects of Russia for 2016–2021 were used. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 program. To work with data from 85 subjects of Russia for the period from 2016 to 2021, the Jupiter Notebook interactive computing environment (6.5.2) was used. The Pandas software library (1.5.3) was used for data processing and analysis, compilation and work with a structured dataset. The statistical function module Scipy (1.9.3) was used to find correlation coefficients by the Pearson, Spearman and t-Kendall method. Scikit-learn (1.0.2) and Statsmodels (0.13.5) software libraries were used to build a trend line and find linear regression coefficients.

Results and discussion. In Russia in 2016–2022, there was an annual increase in the proportion of the population covered by a survey aimed at timely diagnosis of HIV infection among the population. However, this did not lead to an increase in the number of identified patients with HIV infection, the proportion of which decreased and in 2022 reached 0.11% among the total number of examined persons (in 2016 — 0.23%). The current situation was caused by a decrease in the incidence of HIV infection in 2017–2022 by 1.5 times — from 52.8 to 34.7 per 100,000 population. As a result, in order to identify one patient with HIV infection, an increasing number of healthy individuals had to be examined, which led to an increase in the economic costs for diagnosing HIV infection in one patient. Among the examined persons there was an extremely low proportion of persons from key risk groups, which averaged 2.3% in 2018–2022, and the proportion of identified patients among them in 2022, on the contrary, reached 24.1% of their total number. As a result, it became necessary to make changes to the existing strategy aimed at expanding the coverage of the Russian population with a survey for the diagnosis of HIV infection. The results of the study showed that the increase in the coverage of the population by the survey was justified only in those 15 subjects of the Russian Federation in which coverage was low and did not correspond to the growth rate of the number of identified patients with HIV infection, which increased the risk of late detection of patients with HIV infection, when they independently applied to medical organizations with clinical manifestations of the disease. In the same 8 subjects of the Russian Federation, in which the survey coverage was excessive and did not lead to a proportional increase in the number of identified patients with HIV infection, there was a need to optimize organizational approaches to conducting annual surveys, and to intensify measures aimed at attracting, first of all, persons from key high-risk groups to voluntary screening HIV infection, as well as persons who were in direct contact with them.

Conclusion. In recent years, in Russia, the annual increase in the proportion of the population examined for timely diagnosis of HIV infection has not led to an increase in the proportion of identified patients with HIV infection, especially in those subjects of the Russian Federation in which the incidence of HIV infection was at a low level and did not exceed 20 per 100 thousand population. In these subjects of the Russian Federation, an increase in the coverage of the population by the survey is economically unprofitable due to the multiplying costs of its implementation. An increase in the coverage of the population by the survey is justified only in those regions of the Russian Federation where the high incidence of HIV infection remains, exceeding 50 per 100 thousand population.

Keywords: HIV infection, diagnosis, immune blotting, incidence of HIV infection, newly diagnosed patients with HIV infection

*Contact: [Tsybikova Erzheny Batozhargalovna](mailto:TsybikovaErzhenyBatozhargalovna), erzheny2014@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Фадеева С.О., Фадеев П.А. Диагностика ВИЧ-инфекции в России: оценка эффективности и перспективы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 50–60, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-50-60>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu., Fadeeva S.O., Fadeev P.A. HIV diagnosis in Russia: evaluation of effectiveness and prospects // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 50–60, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-50-60>.

© Цыбикова Э.Б. и соавт., 2023

Введение. В России за последние годы наблюдалось постепенное улучшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции, обусловленное снижением заболеваемости ВИЧ-инфекцией, которая за период с 2017 по 2021 г. снизилась в 1,5 раза — с 52,8 до 36,4 на 100 тыс. Основным фактором, оказавшим позитивное влияние на снижение данного показателя, явилось увеличение охвата контингентов с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапией (АРВТ), доля которого за последние 5 лет возросла в 1,8 раза и в 2022 г. составляла 85,4% (2016 г. — 47,2%) [1–3]. Вместе с тем уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в субъектах Российской Федерации (РФ) носит мозаичный характер с формированием субъектов РФ с высоким, умеренным и низким уровнями заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что необходимо учитывать при анализе общей картины распространения ВИЧ-инфекции в целом по стране, субъектам РФ и федеральным округам [4].

В России основным методом диагностики ВИЧ-инфекции является иммунный блоттинг, сочетающий иммуноферментный анализ (ИФА) с предварительным электрофоретическим переносом на нитроцеллюлозную полоску антигенов вируса [5, 6]. В 2022 г. обследованием, направленным на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции, было охвачено 46 898 687 человек, что составило 32% от общей численности населения. Только своевременная диагностика ВИЧ-инфекции позволяет взять течение болезни под контроль и выбрать тактику лечения [7]. Кроме того, своевременная диагностика болезни в субъектах РФ с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции позволяет отслеживать изменения в группах повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией, а при широком распространении инфекции — увеличить охват населения обследованием в соответствующих субъектах РФ [8].

Таким образом, изучение вопросов, посвященных диагностике ВИЧ-инфекции в России, представляется своевременным и актуальным.

Цель: изучить эффективность мер, направленных на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции в России и субъектах Российской Федерации, за период с 2016 по 2022 г.

Материалы и методы. Для проведения исследования использованы сведения из форм федерального статистического наблюдения № 4 и № 61 и данные Росстата о среднегодовой численности населения России за период с 2016 по 2022 г.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе были рассчитаны следующие показатели: 1) доля населения России, обследованная для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции; 2) доля выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 B20-B24); 3) величина соотношения между обследованными лицами и выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией; 4) проведено сравнение доли обследованных лиц и выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией за 2016 и 2022 гг.; 5) заболеваемость ВИЧ-инфекцией за 2016–2022 гг.; 6) доля обследованных лиц и выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией из ключевых групп риска; 7) проведено сравнение обследованных лиц и выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией из ключевых групп риска за 2018 и 2022 гг.

Для сравнительного анализа результатов наблюдений применяли точный метод Фишера для сравнения таблиц 2×2 в программе StatTech v.2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

На втором этапе исследования проведен поиск взаимосвязей между показателями, характеризующими число лиц, охваченных обследованием, и числом выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, в 85 субъектах РФ за период с 2016 по 2022 г. В связи с отсутствием строгой линейной зависимости и наличием гетероскедастичности (неоднородность наблюдений, выражающаяся в неодинаковой (постоянной) дисперсии случайной ошибки регрессионной модели) между показателями, характеризующими число охваченных обследованием лиц

и число выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, было принято решение логарифмировать абсолютные значения обоих показателей и использовать их десятичный логарифм [9]. В таком случае связь между логарифмами стала отображать эластичность показателя численности выявленных в зависимости от охвата населения обследованием, а соотношение между анализируемыми показателями отображало уже связь их процентных величин. Методом градиентного спуска были подобраны точка пересечения b_0 и коэффициент b_1 в уравнение регрессии: $y(\text{впер_вич_ln}) = b_0 + b_1 \times x(\text{блот_тинг_ln})$, при этом значение b_0 составило $-3,28$, а b_1 было равно $1,07$.

При этом в качестве функции потерь использовали среднеквадратическую ошибку (MSE) =

$$= \frac{\sum_{i=1}^n (y(\text{факт}) - y(\text{средн}))^2}{n}.$$

Значение b_1 более 1 говорило о высокой эластичности показателя, характеризующего число выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом значение коэффициента детерминации (R^2) составляло $0,67$. На основании проведенных расчетов была построена линия тренда на графике.

В качестве ошибки предсказания использовали среднеквадратическую ошибку (RMSE), которая определялась по формуле:

$$= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y(\text{факт}) - y(\text{расчет}))^2}{n}},$$

где $y(\text{факт})$ была равна числу выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, а $y(\text{расчет})$ содержала значения, рассчитанные по формуле на основе числа сделанных обследований в субъекте РФ. Для нахождения границ допустимого интервала ошибки выше и ниже линии тренда строили границы: от предсказанного в данной точке значения тренда отнимали и добавляли значение ошибки предсказания умноженной на t .

При этом $t = 1,96$ (значение критерия Стьюдента для степеней свободы больше 120, при $\alpha = 0,05$). Значения, лежащие выше и ниже указанного интервала, относили к высказывающим. Отсутствие автокорреляции остатков определяли методом Дарбина–Ватсона (Statsmodels (0.13.5)), значение было равно $1,54$ [9].

Для работы с данными использовалась интерактивная вычислительная среда Jupiter Notebook (6.5.2) [9]. Для обработки и анализа данных и работы с датасетом (обработанная и структурированная

информация в табличном виде) использовалась программная библиотека Pandas (1.5.3), которая предоставляет готовые к использованию высокопроизводительные структуры данных и инструменты анализа данных. Для нахождения корреляционных коэффициентов методом Пирсона, Спирмена и t-Кендалла использовался модуль статистических функций Scipy (1.9.3). Для построения линии тренда и нахождения коэффициентов линейной регрессии применялись программные библиотеки scikit-learn (1.0.2) и Statsmodels (0.13.5).

Результаты и их обсуждение. В России для диагностики ВИЧ-инфекции проводят ежегодное обследование населения для выявления в крови антител к ВИЧ-инфекции (*обследование*), в том числе плановое и добровольное обследование, то есть по инициативе самого пациента. До начала пандемии COVID-19 (*пандемия*) в 2016–2019 гг. доля населения, охваченного обследованием, в том числе плановым и добровольным, возросла в 1,3 раза и в 2019 г. составила 28,5% от общей численности населения России (табл. 1). В первый год пандемии (2020 г.) доля населения России, охваченного обследованием, снизилась до 24,5%, что было в 1,2 раза ниже по сравнению с 2019 г. Подобная динамика была обусловлена введением ограничительных мер (*локдаун*) во время пандемии, следствием которых явилось сокращение сроков проведения обследования населения для диагностики ВИЧ-инфекции. Вместе с тем к концу второго года пандемии (2021 г.) значения данного показателя практически достигли уровня таковых в 2019 г. и составляли 28%, а после пандемии (2022 г.) превысили их в 1,1 раза и достигли 32% (табл. 1).

Несмотря на то, что до пандемии за период с 2016 по 2019 г. численность пациентов с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 B20-B24), выявленных при обследовании, возросла с 72 331 до 78 136 человек, их доля в структуре обследованных лиц сократилась с 0,23% до 0,19% (см. табл. 1). Суммарные темпы снижения были высокими и составляли 17,4%. Во время пандемии (2020–2021 гг.) данная тенденция сохранилась, и доля таковых снизилась до 0,15 и 0,13% соответственно, что было в 1,3 и 1,5 раза ниже по сравнению с 2019 г. Снижение значений данного показателя продолжилось и в 2022 г. и составляло 0,11% (см. табл. 1).

Сравнение доли лиц, обследованных в 2016 и 2022 гг., с долей выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 B20-B24) показало, что в 2022 г. доля обследованных лиц была достоверно

Таблица 1
Население, обследованное для диагностики ВИЧ-инфекции^a, и доля выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 B20–B24), Россия, 2016–2022 гг.

Table 1
Population, examination for the diagnosis of HIV infection, and the proportion of identified patients with HIV infection (ICD-10 B20-B24), Russia, 2016–2022

Наименование	Годы							p ^d
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Население, абс. ч.	146 674 541	146 842 413	146 830 569	146 764 655	146 459 803	146 171 015	146 424 729	p<0,01
из них, обследовано для диагностики ВИЧ-инфекции, абс. ч./%	32 057 976/ 21,9 ^b	35 005 336/ 23,8	39 404 593/ 26,8	41 900 729/ 28,5	35 825 417/ 24,5	40 985 954/ 28,0	46 898 687/ 32,0	
Темпы роста/снижения, %	—	8,7 ^c	12,6	6,3	–14,0	14,3	14,3	
Выявлено пациентов с ВИЧ-инфекцией, абс. ч./%	72 331/0,23	77 467/0,22	82 414/0,21	78 136/0,19	54 655/0,15	53 172/0,13	50 768/0,11	p<0,01
Величина соотношения между обследованными лицами и выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией	443	452	478	536	655	771	924	

Примечания: ^a — методом ИФА (иммуноферментного анализа); ^b — из строки 1; ^c — из строки 2; ^d — сравнение 2016 и 2022 гг.

выше по сравнению с таковой в 2016 г. ($p=0,001$), а доля выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, напротив, была достоверно ниже ($p=0,001$).

Таким образом, в России ежегодное возрастание доли населения, охваченного обследованием в период с 2016 по 2022 гг., не привело к возрастанию доли выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В России на протяжении последних 7 лет (2016–2022 гг.) наблюдается ежегодный прирост соотношения между числом обследованных лиц и впервые выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией (см. табл. 1). Если в 2016 г. для диагностики ВИЧ-инфекции у одного пациента требовалось обследовать 443 здоровых лиц, то в 2022 г. их число возросло в 2,1 раза, или до 924 лиц, то есть дополнительно потребовалось обследовать 481 здорового человека.

Сложившаяся ситуация была во многом обусловлена тем, что в России за последние годы (2016–2022 гг.), в том числе и во время пандемии (2020–2021 гг.), заболеваемость ВИЧ-инфекцией постепенно снижалась: за 2016–2022 гг. значения данного показателя снизились в 1,4 раза — с 49,3 до 34,7 на 100 тыс. населения, при этом суммарные темпы снижения составили 29,6% (рис. 1).

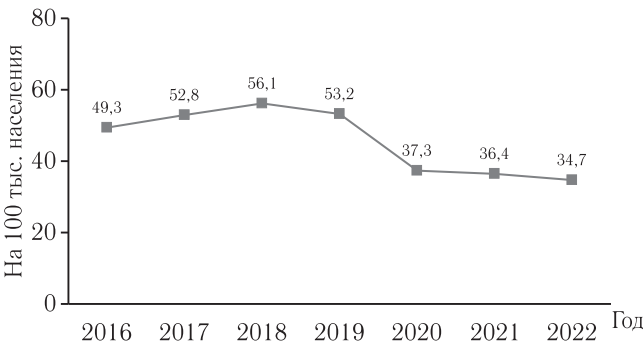


Рис. 1. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в России в 2016–2022 гг.

Fig. 1. The incidence of HIV infection in Russia in 2016–2022

В результате в течение данного периода времени в тех субъектах РФ, в которых уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией являлся наиболее низким и составлял менее 12 на 100 тыс. населения, был зарегистрирован самый высокий охват населения обследованием, направленным на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции. Например, в 2022 г. в 7 субъектах РФ, в которых уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией составлял менее 12 на 100 тыс. населения, для выявления одного пациента с ВИЧ-инфекцией было обследовано от 1515 до 5536 здоровых лиц (рис. 2).



Рис. 2. Величина соотношения между обследованными лицами и выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией в 7 субъектах РФ в 2022 г. (заболеваемость ВИЧ-инфекцией в диапазоне от 6 до 12,3 на 100 тыс. населения)

Fig. 2. The value of the ratio between the examined persons and identified patients with HIV infection in 7 subjects of the Russian Federation in 2022 (the incidence of HIV infection in the range from 6 to 12.3 per 100 thousand population)

В тех субъектах РФ, в которых наблюдался высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией (>70 на 100 тыс. населения), охват населения обследованием для диагностики ВИЧ-инфекции оставался на низком уровне, достигая самых низких значений в тех из них, где уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией являлся наиболее высоким (>80 на 100 тыс. населения). Например, в 7 субъектах РФ, в которых в 2022 г. уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией превышал 80 на 100 тыс. населения, для выявления одного пациента с ВИЧ-инфекцией было осмотрено лишь от 350 до 537 здоровых лиц (рис. 3).

Таким образом, за последние годы (2016–2022 гг.) в России в организации масштабного обследования населения, направленного на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции, сложилась

парадоксальная ситуация, в результате которой для выявления одного пациента с ВИЧ-инфекцией ежегодно приходилось обследовать все большее число

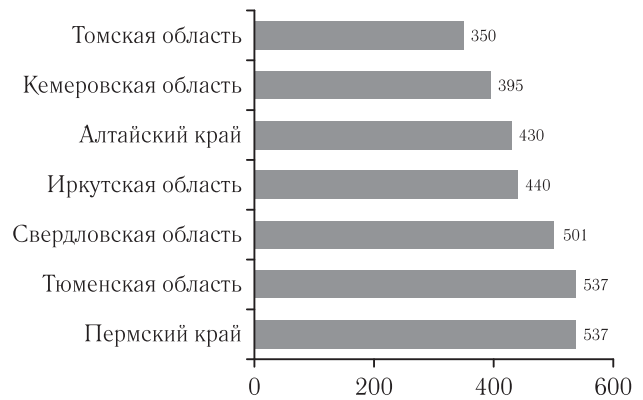


Рис. 3. Величина соотношения между обследованными лицами и выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией в 7 субъектах РФ в 2022 г. (заболеваемость ВИЧ-инфекцией в диапазоне от 70 до 100,7 на 100 тыс. населения)

Fig. 3. The value of the ratio between the examined persons and identified patients with HIV infection in 7 subjects of the Russian Federation in 2022 (the incidence of HIV infection in the range from 70 to 100.7 per 100 thousand population)

здоровых лиц. При этом наибольшее число таковых было зарегистрировано в тех субъектах РФ, в которых уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией был наиболее низким, в то время как в тех субъектах РФ, где имелся самый высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, охват населения обследованием, напротив, был наиболее низким.

Кроме того, обращает на себя внимание, что за последние годы в России (2018–2022 гг.) среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией доля таковых из ключевых групп риска заболевания ВИЧ-инфекцией, обследуемых добровольно, была крайне низкой и находилась в диапазоне от 2 до 2,5 %, в среднем составляя 2,3 % (табл. 2).

Лица из ключевых групп риска, обследованные добровольно для диагностики ВИЧ-инфекции^a в России в 2018–2022 гг.

Table 2

Наименование	Годы					p ^b
	2018	2019	2020	2021	2022	
Обследовано для диагностики ВИЧ-инфекции, абс. ч.	39 404 593	41 900 729	35 825 417	40 985 954	46 898 687	—
Из них из ключевых групп риска заболевания ВИЧ-инфекцией, абс. ч./%	972 579/ 2,5	1021870/ 2,4	826 640/ 2,3	953 078/ 2,3	919 768/ 2,0	<0,0001
Выявлено пациентов с ВИЧ-инфекцией, абс. ч.	82 414	78 136	54 655	53 172	50 768	<0,0001
Из них из ключевых групп риска заболевания ВИЧ-инфекцией, абс. ч./%	22 184/ 26,9	18 236/ 23,3	13 095/ 24,0	12 510/ 23,5	11 494/ 22,6	<0,0001

Примечание: ^a — методом ИФА (иммуноферментного анализа); ^b — сравнение 2018 и 2022 гг.

При этом доля пациентов с ВИЧ-инфекцией (МКБ-10 В20-В24), выявленных при обследовании лиц из ключевых групп риска, за этот же период, напротив, была высокой, находилась в диапазоне от 22,6 до 26,9% и в среднем составляла 24,1% от общего числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (см. табл. 2).

Сравнение общего числа обследованных лиц и таковых из ключевых групп риска в 2018 и 2022 гг. показало, что в 2022 г. общее число обследованных лиц достоверно возросло, а из ключевых групп риска, напротив, снизилось по сравнению с 2018 г. ($p<0,0001$). Сравнение доли пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе таковых из ключевых групп риска, выявленных в 2018 и 2022 гг. показало, что доля тех и других в 2022 г. достоверно снизилась по сравнению с таковыми в 2016 г. ($p<0,0001$) (см. табл. 2).

Обобщая вышесказанное, следует подчеркнуть, что увеличение охвата населения обследованием до повсеместного уровня является оправданным только в тех субъектах РФ, где сохраняется высо-

за счет увеличения доли лиц, обследуемых добровольно, то есть относящихся к ключевым группам повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией.

Для определения субъектов РФ, нуждающихся в увеличении охвата населения обследованием, и тех, в которых охват является высоким и имеется потребность в его оптимизации, проведен поиск взаимосвязей между показателями, характеризующими число лиц, охваченных обследованием, и числом выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией в 85 субъектах РФ за период с 2016 по 2022 г.

Результаты проведенного анализа показали, что в 15 субъектах РФ, расположенных выше верхней границы линии тренда, охват населения обследованием был недостаточным, особенно в начале анализируемого периода времени (2016–2017 гг.), и не соответствовал более быстрому приросту числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, то есть наблюдалась настоятельная потребность в увеличении охвата населения обследованием в связи с возрастанием риска позднего выявления пациентов с ВИЧ-инфекцией, когда течение болезни при-

Субъекты РФ, в которых охват населения обследованием^а в 2016–2021 гг. был низким, а прирост выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией — высоким

Таблица 3

Subjects of the Russian Federation in which the population coverage of the survey in 2016–2021 was low, and the increase in identified patients with HIV infection was high

Table 3

№	Наименование	Годы					
		2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	Новосибирская область	0,5	—	—	—	—	—
2	Тюменская область	0,51	0,51	—	—	—	—
3	Тверская область	0,54	—	—	—	—	—
4	Самарская область	0,56	0,54	—	—	—	1,33
5	Республика Хакасия	0,58	—	—	—	—	—
6	Ульяновская область	0,6	—	—	—	—	—
7	Пермский край	0,62	0,66	0,627	0,59	0,54	—
8	Кемеровская область	0,83	0,75	0,7	0,62	0,54	—
9	Томская область	—	0,52	—	—	—	—
10	Красноярский край	—	0,57	0,5	—	—	—
11	Иркутская область	—	0,63	0,633	—	—	—
12	Омская область	—	2,01	—	—	—	—
13	Забайкальский край	—	2,06	—	—	—	—
14	Свердловская область	—	—	0,63	0,53	—	—
15	Республика Карелия	—	—	0,87	0,56	—	—

Примечание: ^а — методом ИФА (иммуноферментного анализа).

кий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В тех же субъектах РФ, где зарегистрирован низкий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, необходимо повысить эффективность обследования

обретает тяжелый и порой необратимый характер (табл. 3). Среди них в двух субъектах РФ — Пермском крае и Кемеровской области — был зарегистрирован наиболее продолжительный

период, когда на протяжении 5 лет (2016–2020 гг.) охват населения обследованием оставался на низком уровне и не соответствовал приросту числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (см. табл. 3). В Самарской области подобная ситуация имела место в 2016–2017 гг. и была вновь зарегистрирована в 2021 г., в Тюменской области низкий охват в 2016–2017 гг., в Красноярском крае и Иркутской области — в 2017–2018 гг., а в Свердловской области и Республике Карелия — в 2018–2019 гг. (см. табл. 3, рис. 4).

В 11 субъектах РФ, расположенных ниже нижней границы линии тренда, преимущественно в конце анализируемого периода, напротив, охват населения обследованием был избыточным, поскольку не приводил к пропорциональному увеличению числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией (табл. 4, рис. 4).

Несмотря на то, что в Республике Калмыкия и Чеченской Республике на протяжении последних 5 лет (2017–2021 гг.) охват населения обследованием был высоким, это не привело к возрастанию числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией. В Москве и Республике Ингушетия подобная тенденция прослеживалась на протяжении последних 4 лет — с 2018 по 2021 гг., в Республике Тыва — в 2016–2017 и 2019–2021 гг., а в Республике Саха (Якутия) и Республике Дагестан — в течение 2 лет. В остальных трех субъектах РФ (Белгородская, Курская и Кировская области) подобная ситуация наблюдалась только в 2021 г. (см. табл. 4).

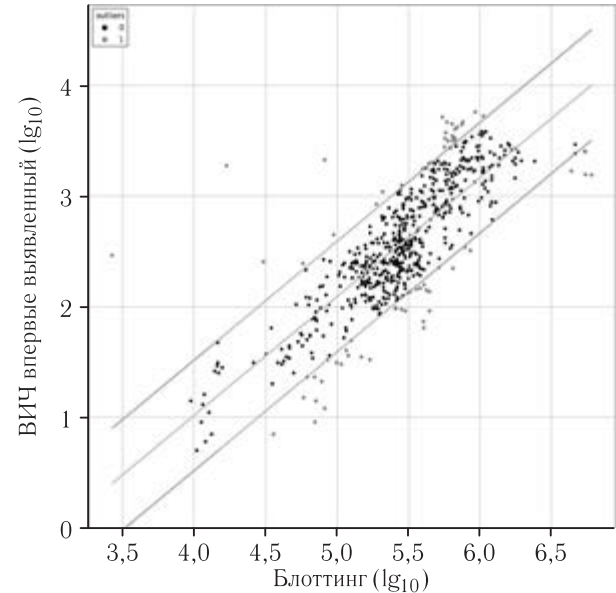


Рис. 4. Распределение субъектов Российской Федерации в зависимости от величины взаимосвязи между показателями, характеризующими число обследованных лиц и выявленными пациентами с ВИЧ-инфекцией, 85 субъектов РФ, 2016–2021 гг.

Fig. 4. Distribution of subjects of the Russian Federation depending on the magnitude of the relationship between the indicators characterizing the number of examined persons and identified patients with HIV infection, 85 subjects of the Russian Federation, 2016–2021

В остальных 62 субъектах РФ охват населения обследованием для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции был пропорционален числу выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако в тех субъектах РФ, которые непосредственно при-

Таблица 4

Субъекты РФ, в которых охват населения обследованием^а в 2016–2021 гг. был высоким, а прирост выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией — низким

Table 4

Subjects of the Russian Federation in which the population coverage of the survey in 2016–2021 was high, and the increase in identified patients with HIV infection was low

№	Наименование	Годы					
		2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	Республика Тыва	–0,97	–0,65	—	–0,49	–0,59	–0,64
2	Чувашская Республика	–0,54	—	—	—	—	—
3	Республика Калмыкия	—	–0,66	–0,5	–0,56	–0,77	–0,78
4	Чеченская Республика	—	–0,64	–0,61	–0,65	–0,93	–0,82
5	Республика Ингушетия	—	—	–0,56	–0,5	–0,62	–0,73
6	Республика Саха (Якутия)	—	—	–0,55	—	—	–0,6
7	Москва	—	—	–0,55	–0,556	–0,62	–0,76
8	Республика Дагестан	—	—	—	—	–0,615	–0,51
9	Белгородская область						–0,55
10	Курская область						–0,53
11	Кировская область						–0,5

Примечание. ^а — методом ИФА (иммуноферментного анализа).

мыкали или находились вблизи верхней границы верхней части тренда, имелся значительный риск перехода за ее пределы и присоединения к тем субъектам РФ, в которых охват населения обследованием был недостаточным и не соответствовал более быстрому приросту числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В тех же субъектах РФ, которые примыкали или находились вблизи нижней границы нижней части тренда, напротив, охват населения обследованием приближался к избыточному, что являлось основанием для принятия мер по его оптимизации.

Результаты проведенного исследования показали, что в России на протяжении последних семи лет (2016–2022 гг.), за исключением первого года пандемии (2020 г.), наблюдалось ежегодное возрастание доли населения, охваченного обследованием, направленным на своевременную диагностику ВИЧ-инфекции среди населения. Однако это не сопровождалось пропорциональным увеличением численности выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, доля которых, напротив, ежегодно снижалась и в 2022 г. достигла 0,11% среди общего числа обследованных лиц (в 2016 г. — 0,23%). При этом суммарные темпы снижения были высокими и составляли 29,8%. Сложившаяся ситуация во многом была обусловлена тем, что в России за последние годы наблюдалось постепенное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией, наблюдаемое даже в период пандемии [10]. Достижение столь значительных успехов в борьбе с ВИЧ-инфекцией было обусловлено последовательной реализацией федеральных программ, направленных на снижение распространения ВИЧ-инфекции среди населения. При этом основными направлениями федеральных программ, оказавшими позитивное влияние на динамику показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией, явились, с одной стороны, интенсификация мер, направленных на увеличение охвата населения обследованием для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции, а с другой — увеличение охвата контингентов с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапией (АРВТ), доля которого за последние 5 лет возросла в 1,8 раза и в 2022 г. составляла 85,4% (2016 г. — 47,2%) [11].

Вместе с тем ежегодное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России потребовало оптимизировать меры, направленные на обследование населения для диагностики ВИЧ-инфекции, поскольку для выявления одного пациента с ВИЧ-инфекцией приходилось обследовать все большее

число здоровых лиц, что приводило к возрастанию затрат для диагностики ВИЧ-инфекции у одного пациента. Кроме того, среди обследованных лиц была зарегистрирована крайне низкая доля таковых из ключевых групп повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией, которая в среднем за последние 5 лет (2018–2022 гг.) составляла 2,3%, тогда как доля выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией среди них была высокой и достигала 24,1% в 2022 г. Таким образом, в настоящее время в России каждый четвертый пациент с ВИЧ-инфекцией был выявлен среди ключевых групп повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией [12].

Сложившаяся ситуация диктует необходимость оптимизации существующей стратегии, направленной на расширение охвата обследованием населения РФ. Результаты проведенного исследования, охватывающего период с 2016 по 2022 гг., показали, что увеличение охвата населения обследованием являлось оправданным только в тех 15 субъектах РФ, в которых охват был низким и не соответствовал темпам прироста числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, что увеличивало риск позднего выявления пациентов с ВИЧ-инфекцией при их самостоятельном обращении в медицинские организации с клиническими проявлениями болезни [13].

В тех же 8 субъектах РФ, в которых охват населения обследованием был избыточным и не приводил к пропорциональному росту числа выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, существовала настоятельная потребность в оптимизации организационных подходов к проведению ежегодных обследований и активизации мер, направленных на привлечение к добровольному обследованию лиц из ключевых групп повышенного риска заболевания ВИЧ-инфекцией, а также лиц, находившихся с ними в непосредственном контакте [14–17].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения периодического мониторинга эффективности лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в субъектах РФ с разными уровнями заболеваемости ВИЧ-инфекцией для обеспечения экономически оправданных затрат, направленных на своевременное выявление болезни.

Заключение. За последние годы в России ежегодное увеличение доли населения, обследованного для своевременной диагностики ВИЧ-инфекции, не привело к увеличению доли выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно в тех субъектах РФ,

в которых уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией находился на низком уровне и не превышал 20 на 100 тыс. населения. В данных субъектах РФ увеличение охвата населения обследованием является экономически невыгодным из-за многократно воз-

растающих затрат на его проведение. Увеличение охвата населения обследованием является оправданным только в тех субъектах РФ, где сохраняется высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, превышающий 50 на 100 тыс. населения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Мониторинг безопасности антиретровирусных препаратов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 115–123. [Matveev A.V., Krashenninnikov A.E., Egorova E.A., Konyayeva E.I. Monitoring the safety of antiretroviral drugs in patients with HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2021, Vol. 13, No. 1, pp. 115–123 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-115-123>.
2. Eriksen J., Carlader C., Albert J., Flamholz L., Gisslen M. Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations. 2019 // *Infectious Diseases*. 2020. Vol. 52, No. 5. P. 295–329. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1707867>.
3. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Савченко М.А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 1. С. 84–89. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Savchenko M.A. Causes of deaths in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *HIV infection and immunosuppression*, 2015, Vol. 7, No. 1, pp. 84–89 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-1-84-89>.
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огурцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 7–26. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rosenthal V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiology of HIV infection. The place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation. *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 7–26 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26>.
5. О мерах по противодействию распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации: письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04 июля 2013 г. № 01/7570-13-32. [On measures to counteract the spread of the HIV epidemic in the Russian Federation: Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being dated July 04, 2013 No. 01/7570-13-32 (In Russ.)]. <http://docs.cntd.ru/document/499033896> (дата обращения: 07.04.2023).
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. С. 106–120. [On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: state report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 2018, pp. 106–120 (In Russ.)].
7. HIV/AIDS surveillance in Europe 2021–2020 data. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen. 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349680/9789289056397-eng.pdf> (дата обращения 07.04.2023).
8. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Колбин А.С., ДиКлементе Р.Д., Незнанов Н.Г., Тотолян А.А. Персонализированная ВИЧ-медицина. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 326 с.: ил. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Kolbin A.S., Di Clemente R.D., Neznanov N.G., Totolyan A.A. *Personalized HIV medicine*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2020. 326 p.: fig. (In Russ.)].
9. Педрегоса Ф., Вароко Г., Грамфор А., Мишель В., Тирион Б., Гризель О., Блондель М., Преттенхофер П., Вайс Р., Дюбур В. и др. Scikit-learn: Машинное обучение на Python // *JMLR*. 2011. Т. 85, № 12. С. 2825–2830. [Pedregosa F., Varonko G., Gramfor A., Michel V., Tyrion B., Grizel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V. et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *JMLR*, 2011, Vol. 85, No. 12, pp. 2825–2830 (In Russ.)]. https://scikitlearn.org/stable/modules/generated/sklearn.linear_model.LinearRegression.html.
10. Oyelade T., Alqahtani J.S., Hjadi A.M., Li A., Kamila A., Raya R.P. Global and Regional Prevalence and Outcomes of COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022. Vol. 7, No. 2. P. 22. doi: 10.3390/tropicalmed7020022. PMID: 35202217; PMCID: PMC8880028.
11. О введении ежемесячного мониторинга реализации мероприятий противодействия распространению ВИЧ-инфекции: Письмо Минздрава России от 29.12.2016 г. № 7759. Гарант: [сайт]. [On the introduction of monthly monitoring of the implementation of measures to counter the spread of HIV infection: Letter No. 7759 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2016. Guarantor: [website] (In Russ.)]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/465572981> (дата обращения: 07.04.2023).
12. Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Огурцова С.В., Беляков Н.А. Доминирующие причины повышенной заболеваемости ВИЧ-инфекцией, новая волна среди наркопотребителей в Вологодской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 83–89.

- [Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Ogurtsova S.V., Belyakov N.A. Predominant causes of increasing of HIV infection MORBIDITY rate, new wave among drug users in the Vologda region. *HIV infection and immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 83–89 (In Russ.)). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-83-89>.
13. Кондратова С.Е., Марченко А.Н., Петрова С.В., Нестерова О.А. Анализ структуры ВИЧ-инфицированных по полу, путям заражения, возрасту в регионе с высоким уровнем распространенности ВИЧ на примере Тюменской области // *Здоровье населения и среда обитания*. 2019. Т. 316, № 7. С. 44–49. [Analysis of the structure of HIV-infected persons according to sex, transmission routes of infection, age in the Region with high level of prevalence of HIV on the example of Tyumen Region. *Public Health and Environment*, 2019, Vol. 316, No. 7, pp. 44–49 (In Russ.)). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-316-7-44-49>.
14. Барнинова А.Н., Лебедева А.А., Ладная Н.Н., Тайц Б.М., Зайцева Е.Е., Леонова О.Н., Плавинский С.Л. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации // *Медицина*. 2021. Т. 9, № 2. С. 48–62. [Barinova A.N., Lebedeva A.A., Ladnaya N.N., Zaytseva E.E., Tayts B.M., Plavinskij S.L. Association of syndrome of substance abuse, violence and HIV-infection/AIDS (SAVA) with sexually transmitted infections (STI) and HIV-infection in injecting drug users in six cities in Russian Federation. *Medicine*, 2021, Vol. 9, No. 2, pp. 48–62 (In Russ.)). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-2-48-62>.
15. Logie C.H., Wang Y., Lator P., Williams D., Levermore K., Sherman S.G. Exploring associations between place of sex work and HIV vulnerabilities among sex workers in Jamaica // *Int. J. STD AIDS*. 2020. Vol. 31, No. 12. P. 1186–1194. <https://doi.org/10.1177/0956462420948408>.
16. Иевков С.А., Булыгин М.А., Кушнир А.В., Ершова К.О., Буланьков Ю.И., Беспалов А.В., Барчук А.А. ВИЧ-инфекция у бездомных людей в Санкт-Петербурге в 2021 году // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 86–93. [Ievkov S.A., Bulygin M.A., Kushnir A.V., Ershova K.O., Bulankov Yu.I., Bepalov A.V., Barchuk A.A. HIV infection among homeless people in St. Petersburg in 2021. *HIV infection and immunosuppression*, 2022, Vol. 14, No. 3, pp. 86–93 (In Russ.)). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-86-93>.
17. Олейник А.Ф., Фазылов В.Х. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. Т. 18, № 1. С. 101–108. [Oleinik A.F., Fazilov V.Kh. Importance of comorbidity in HIV infection. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2017, Vol. 18, No. 1, pp. 101–108 (In Russ.)). <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00028>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 10.05.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Э.Б. Цыбикова, М.Ю. Котловский. Вклад в сбор данных — М.Ю. Котловский, С.О. Фадеева, П.А. Фадеев. Вклад в анализ данных и выводы — Э.Б. Цыбикова, М.Ю. Котловский, С.О. Фадеева. Вклад в подготовку рукописи — Э.Б. Цыбикова, М.Ю. Котловский, П.А. Фадеев.

Сведения об авторах:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела общественного здоровья и демографии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: erzheny2014@yandex.ru; ORCID 0000–0002–9131–3584; SPIN 5215–2430;

Котловский Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научных основ организации здравоохранения федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: m.u.kotlovskiy@mail.ru; ORCID 0000–0002–1037–2567; SPIN 4604–1700;

Фадеева Светлана Олеговна — главный врач государственного казенного учреждения «Республиканский центр общественного здоровья и медицинской профилактики», ассистент кафедры медицинской кибернетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»; 364047, г. Грозный, Кемеровская ул., д. 12; e-mail: fadeeva-lana@inbox.ru; ORCID 0009–0003–5061–5361;

Фадеев Павел Александрович — кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения Чеченской Республики, Министерство здравоохранения Чеченской Республики; 364061, г. Грозный, ул. Чехова, д. 4; e-mail: fadeipavel@mail.ru; ORCID 0000–0002–8171–7497.

УДК 616.981.21/.958.7:578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72>

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИЧ-1 НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ЭПИДЕМИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: УВЕЛИЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФОРМ

¹А. А. Антонова*, ¹А. И. Кузнецова, ¹Е. Н. Ожмегова, ¹А. В. Лебедев, ¹Е. В. Казеннова, ¹К. В. Ким, ¹А. С. Туманов,
¹Л. Н. Глинкина, ²М. Р. Бобкова

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи,
Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

Цель. Оценка генетического разнообразия ВИЧ-1 и распространенности его рекомбинантных форм на современном этапе эпидемии в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследовании были использованы коллекции крови и ее компонентов, полученные от 3178 ВИЧ-инфицированных пациентов федеральных и региональных «Центров по профилактике и борьбе со СПИДом» в период с 2011 по 2020 г. Далее осуществляли экстракцию провирусной ДНК или вирусной РНК ВИЧ-1 с последующей амплификацией области гена *pol* и секвенированием продуктов амплификации. Затем проводили анализ полученных нуклеотидных последовательностей для определения их субтиповой принадлежности и оценивали распространенность рекомбинантных форм вируса.

Результаты. Установлено, что суб-субтип А6 остается доминирующим (82,9%) генетическим вариантом ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации. Вторым по частоте встречаемости являлся субтип В — 7,14%. На долю каждой из рекомбинантных форм ВИЧ-1 — CRF02_AG и CRF03_AB пришлось около 1% всех проанализированных образцов, CRF63_02A6 — около 3,59%. Помимо циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1, было идентифицировано 87 уникальных рекомбинантов (2,74%). Выявлено достоверное ($p < 0,001$) увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени. Наибольшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 выявлена на территории Сибирского (35,83%) и Северо-Западного (15,98%) федеральных округов, наименьшая — в Приволжском (1,99%) и Уральском (2,36%) федеральных округах.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о растущем генетическом разнообразии ВИЧ-1 на территории Российской Федерации, а также об увеличении частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 и их вовлеченности в эпидемический процесс с течением времени.

Ключевые слова: ВИЧ-1; генетическое разнообразие; рекомбинантные формы ВИЧ

*Контакт: Антонова Анастасия Александровна, aantonova1792@gmail.com

GENETIC DIVERSITY OF HIV-1 AT THE CURRENT STAGE OF THE EPIDEMIC IN THE RUSSIAN FEDERATION: AN INCREASE IN THE PREVALENCE OF RECOMBINANT FORMS

¹A. A. Antonova*, ¹A. I. Kuznetsova, ¹E. N. Ozhmegova, ¹A. V. Lebedev, ¹E. V. Kazennova, ¹K. V. Kim, ¹A. S. Tumanov,
¹L. N. Glinkina, ²M. R. Bobkova

¹N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim of the study: assessment of genetic diversity and prevalence of recombinant forms of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation.

Materials and methods. The study used collections of blood and its components obtained from 3178 HIV-infected patients of federal and regional «Centers for the Prevention and Control of AIDS» in the period from 2011 to 2020. Next, the extraction of proviral DNA or HIV-1 viral RNA was carried out, followed by amplification of the *pol* gene region and sequencing of the ampli-

fication products. Then, the obtained nucleotide sequences were analyzed to determine their subtype and the prevalence of recombinant forms of the virus was estimated.

Results and discussion. It was found that sub-subtype A6 remains the dominant (82.9%) genetic variant of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation. The second most common was subtype B — 7.14%. The share of each of the recombinant forms of HIV-1 — CRF02_AG and CRF03_AB accounted for about 1% of all analyzed samples, CRF63_02A6 — about 3.59%. In addition to circulating recombinant forms of HIV-1, 87 unique recombinants (2.74%) were identified. A significant ($p < 0.001$) increase in the frequency of occurrence of HIV-1 recombinant forms of over time was revealed. The largest proportion of recombinant forms of HIV-1 was detected in the Siberian (35.83%) and Northwestern (15.98%) federal districts, the smallest — in the Volga (1.99%) and Ural (2.36%) federal districts.

Conclusion. The results obtained indicate the growing genetic diversity of HIV-1 in the Russian Federation, along with the spread of HIV infection beyond vulnerable groups, as well as an increase in the frequency of occurrence of recombinant forms of HIV-1 over time and their involvement in the epidemic process.

Key words: HIV-1; genetic diversity; recombinant forms of HIV-1

*Contact: Antonova Anastasiia Aleksandrovna, aantonova1792@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антонова А.А., Кузнецова А.И., Ожмегова Е.Н., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Туманов А.С., Глинкина Л.Н., Бобкова М.Р. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации: увеличение распространенности рекомбинантных форм // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 61–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Antonova AA, Kuznetsova AI, Ozhmegova E.N., Lebedev AV, Kazennova E.V., Kim KV, Tumanov AS, Glinkina L.N., Bobkova M.R. Genetic diversity of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation: an increase in the prevalence of recombinant forms // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 61–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72>.

© Антонова А.А. и соавт., 2023 г.

Введение. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на конец 2021 г. общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составило 38,4 млн человек¹. В Российской Федерации данный показатель составил более 1 млн человек².

Одним из компонентов комплекса мер по слежению за ВИЧ-инфекцией является молекулярно-генетический мониторинг, позволяющий определить генетические варианты вируса, циркулирующие на определенной территории или в пределах групп риска. В настоящее время во всем мире отмечается рост генетического разнообразия ВИЧ, в том числе за счет его рекомбинантных форм [1].

Молекулярно-генетический мониторинг ВИЧ-1 на территории нашей страны проводится с момента

регистрации первого случая ВИЧ-инфекции у гражданина СССР, проживавшего на территории г. Москвы, в 1987 г. Основным путем передачи вируса в начальные годы эпидемии ВИЧ-инфекции были половые контакты, а в генетической структуре ВИЧ-1 доминировал субтип В, который выявлялся у 99% мужчин, практикующих секс с мужчинами, и в 23% случаев инфицирования гетеросексуальным путем. Порядка 29% всех зарегистрированных пациентов до 1996 г. были инфицированы вирусом субтипа G, вызвавшим нозокомиальную вспышку на территории города Элисты [2].

С 1995 г. отмечается резкое изменение эпидемиологической ситуации на территории Российской Федерации: основным путем инфицирования стал парентеральный путь при введении инъекционных наркотиков, на долю которого приходилось порядка 90% всех зарегистрированных случа-

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

² <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf> [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

ев ВИЧ-инфекции [3]. Тогда в среду потребителей инъекционных наркотиков попал вирус суб-субтипа А6 (ранее назывался IDU-А или А-FSU), который в короткие сроки распространился по всем регионам страны и не испытал при этом почти никаких генетических преобразований, что надолго определило генетическую однородность ВИЧ-1 на территории Российской Федерации [4, 5]. В настоящее время отмечается увеличение доли полового гетеросексуального пути распространения вируса до 67,8% в 2021 г., а также рост его генетического разнообразия [6].

Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-1 за период 1987–2015 гг. показал снижение доли суб-субтипа А6 с течением времени и увеличение доли других генетических вариантов вируса, в том числе его рекомбинантных форм [5]. Непосредственно на территории Российской Федерации были выявлены две циркулирующие рекомбинантные формы (CRFs) ВИЧ-1:

1) CRF03_AB — в конце 90-х годов XX века в Калининграде — является результатом рекомбинации между вирусами генетических вариантов А6 и В;

2) CRF63_02A6 — в 2009–2010 гг. на территории Сибири — представляет собой вторичный рекомбинант от CRF02_AG и вируса суб-субтипа А6 [7, 8].

Рекомбинация ВИЧ-1 может как способствовать изменению биологических свойств вируса, так и оказывать влияние на эффективность применяемой антиретровирусной терапии (АРТ). Ряд независимых исследований показал, что рекомбинация способна оказывать влияние на скорость прогрессирования заболевания. Так, высокая патогенность и скорость снижения числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов с более быстрым переходом к стадии СПИДа были отмечены для ВИЧ-1 рекомбинантных форм CRF01_AE (в когорте мужчин, практикующих секс с мужчинами, в Шанхае) и BF (в когорте ВИЧ-инфицированных в Бразилии) [9–11].

Перестройка вирусного генома путем рекомбинации может быть движущей силой в формировании лекарственной устойчивости ВИЧ-1, в том числе и множественной, за счет объединения ряда мутаций в пределах одного генома. В настоящее время порядка 85% всех выявленных циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1 содержат точки рекомбинации в области гена *pol*, кодирующего ферменты вируса — протеазу и обратную транс-

криптазу, которые являются основными мишенями АРТ; около 64% CRFs рекомбинированы в областях генома вируса, кодирующих его неструктурные белки¹. В совместном исследовании С. L. Althaus и S. Bonhoeffer (2005), а также в исследовании A. Carvajal-Rodriguez и соавт. (2007) было отмечено ускоряющее влияние рекомбинации на процесс формирования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 [12, 13]. Исследование когорты ВИЧ-инфицированных в г. Ухане (Китай) продемонстрировало преобладание ВИЧ-1 рекомбинантных форм и распространенность первичной лекарственной устойчивости 23,9% [14]. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости среди ВИЧ-1 уникальных рекомбинантных форм в провинции Юньнань (Китай) составила 56,9% [15].

Таким образом, увеличение доли рекомбинантных форм ВИЧ-1 может способствовать дальнейшей распространенности лекарственной устойчивости вируса, что, в свою очередь, усложняет процессы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, снижая эффективность АРТ. Все это требует систематического мониторинга и оценки.

Цель. Оценка генетического разнообразия ВИЧ-1 и распространенности его рекомбинантных форм на современном этапе эпидемии в Российской Федерации.

Материалы и методы. Материалом для данного исследования служили коллекции плазмы крови ($n=2502$), коллекции мононуклеарных клеток периферической крови (лимфоцитов) ($n=613$) и коллекция замороженной цельной крови ($n=63$), полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов федеральных и региональных «Центров по профилактике и борьбе со СПИДом» (далее — Центров СПИД) в рамках молекулярно-генетического мониторинга эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ в период с 2011 по 2020 г. Общий объем исследования составил 3178 образцов ВИЧ-1 и соответствующих им нуклеотидных последовательностей.

При сборе материалов исследования регистрировали следующие показатели: пол пациента, дату его рождения, дату забора клинического образца, регион постановки пациента на учет в медицинское учреждение с диагнозом «ВИЧ-инфекция», стадию заболевания, показатели вирусной нагрузки и количество $CD4^+$ -клеток, а также факторы риска и вероятные места инфицирования, выявляемые путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического

¹ <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crdb/crfs.comp> [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

анамнеза. Руководствуясь записями в амбулаторных картах, также регистрировали информацию об отсутствии или назначении пациентам антиретровирусной терапии, в случае последнего — информацию обо всех известных применяемых схемах лечения, причинах и датах их прерывания или замены.

Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов на основании Комитетов по биомедицинской этике: федерального государственного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора — протокол № 1 (от 30 марта 2010 г.), государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» — протокол № 06-13 (от 5 мая 2013 г.); федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации — протоколы № 2 (от 4 февраля 2016 г.), № 16 (от 8 февраля 2019 г.).

Процедуры забора клинического материала, получения лимфоцитов и плазмы крови осуществляли сотрудники федеральных и региональных Центров СПИД.

Экстракцию вирусной РНК проводили из 0,5 мл плазмы крови человека на ЭДТА в два этапа: на первом осуществляли реакцию лизиса, на втором — реакцию осаждения изопропанолом. Затем РНК очищали 70% этанолом, высушивали и расуспендировали в растворителе РНК.

Выделение провирусной ДНК ВИЧ-1 из клеток крови проводили с помощью автоматической

системы DNA/RNA Extractor Quicube (QUAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Для экстракции провирусной ДНК из замороженной цельной крови в лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» была разработана стандартная операционная процедура (СОП): «Метод экстракции геномной ДНК человека с интегрированной ДНК ВИЧ-1 из биологического материала». Согласно СОП, на первом этапе кровь размораживали при комнатной температуре в течение 30–60 мин. Затем размороженную кровь переносили в полипропиленовые пробирки на 15 мл и доводили объем 1-х буфером для лизиса эритроцитов RCL 5-х буфер: на 1 л — сахара — 548 г + деионизированная MilliQ вода — 700 мл, Тритон X-100 — 50 мл, 1М $MgCl_2 \times 6H_2O$ — 25 мл, 1М Tris-HCl, pH 7,5–8,0 — 60 мл, MilliQ вода — до объема 1000 мл, центрифугировали при 2500 g и комнатной температуре в течение 20 мин. По окончании процесса полученную суспензию отмывали до получения бесцветного осадка. Дальнейшее выделение провирусной ДНК осуществляли с помощью автоматической системы DNA/RNA Extractor Quicube или методом высаливания [16].

Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей вирусные ферменты — протеазу (PR) и часть обратной транскриптазы (RT). Для получения нуклеотидных последовательностей осуществляли амплификацию фрагментов гена *pol* методом «гнездовой» полимеразной цепной реакции (ПЦР) по двум схемам, представленным в табл. 1.

Схемы амплификации с характеристикой праймеров, использованных в работе

Таблица 1

Table 1

Amplification schemes with characterization of the primers used in the study

Схема амплификации	Используемые праймеры		Нуклеотидная последовательность праймеров (5'→3')
А (с получением единого фрагмента PR-RT)	1 раунд	RP1S RP1A	GAAAAAGGGCTGTTGGAATGTGGAA AAATTTAGGAGTCTTTCCCATATTACTATGC
	2 раунд	PROS2 RTOA	GCTAATTTTGTAGGGAAGATCTGGCCTT TGCCTCTGTTAATTGTTTTACATCATTAGTGTG
Б (с получением отдельных фрагментов, кодирующих PR и часть RT)	1 раунд	POM (PR) R2726 (PR) F2491 (RT) RT2A (RT)	CCCTAGGAAAAAGGGCTGTTGGA TGGAGTATTGTATGGATTTTCAGGC CCCCTGTCAACATAATTGGA TCTGTATATCATTGACAGTCCAGC
	2 раунд	F2111 (PR) polR1 (PR) RT1A (RT) R3271 (RT)	CAAAGGGAGGCCAGGAAATTT TCTCTTCTGTTAATGGCCATTGTTTAA GTTGACTCAGCTTGGTTGTAC ACTGTCCATTGTGTCAGGATG

В случае работы с РНК ВИЧ-1 на первой стадии проводили реакцию обратной транскрипции. Реакции обратной транскрипции и ПЦР осуществлялись в амплификаторах GeneAmp PCR System 2700 и 9700 («Applied Biosystem», США).

Секвенирование амплифицированных фрагментов осуществляли дидезокси-методом по Сэнгеру [17]. Последующая обработка полученных нуклеотидных последовательностей осуществлялась с помощью программного обеспечения DNA Sequencing Analysis Software v. 5.2 или ViroSeq HIV-1 Genotyping Software v. 3.0 («Applied Biosystems», США).

Редактирование последовательностей выполняли с использованием приложения SeqMan II (DNA-STAR Inc, США). Попарное и множественное выравнивание было выполнено с помощью модуля ClustalW, интегрированного в программный пакет AliView [18]. В случае выявления в алайментах проблемных участков было проведено их дополнительное выравнивание «вручную». Суммарная длина полученных после выравнивания фрагментов PR-RTpol составила не менее 919 нуклеотидных оснований (координаты для HXB2, регистрационный номер GenBank K03455: 2253–3171 и более).

Определение генетических вариантов ВИЧ-1 осуществляли с применением специализированных программ: COMET HIV-1 (<https://comet.luh.lu/>), HIVdbProgram Sequence Analysis, представленной на сайте Стэнфордского университета (<https://hivdb.stanford.edu/hivseq/by-patterns/>), и REGA HIV-1 Subtyping Tool (V3) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>) согласно схеме, представленной на рис. 1.

тидные последовательности подвергали дополнительному анализу. Сначала осуществляли поиск близкородственных им последовательностей с применением инструмента BLAST (https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html) — при нахождении нескольких схожих последовательностей с процентом идентичности 97–100% генетический вариант исследуемых последовательностей определяли как идентичный найденным.

Образцы с неопределенным генетическим вариантом подвергались дополнительному рекомбинационному анализу. Его проводили с применением программ jpHMM (http://jpymm.gobics.de/submission_hiv), RIP и Recombination Detection Program [19]. Событие рекомбинации в программе RDP4 считалось достоверным при ее идентификации двумя и более математическими моделями.

Нуклеотидные последовательности, определенные по результатам первичного генотипирования как «чистый» субтип А и рекомбинантные формы CRF02_AG и CRF63_02A6 подвергались дополнительному анализу с использованием программы Recombination Identification Program (RIP) для более точной их идентификации (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html>).

Статистический анализ данных и их визуализация были проведены с использованием языка программирования R (RStudio, Inc. Software, США) и программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для оценки частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в динамике были определены следующие критерии:

1) нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 должны быть получены не менее чем из 4 феде-

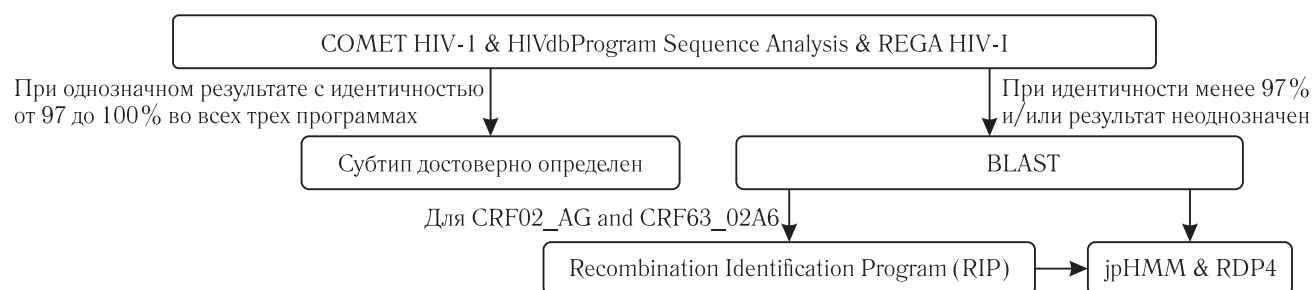


Рис. 1. Алгоритм определения генетических вариантов ВИЧ-1

Fig. 1. Algorithm for determining genetic variants of HIV-1

При однозначных и одинаковых результатах с процентом идентичности от 97 до 100% во всех трех программах генетический вариант считали достоверно определенным. При неоднозначных результатах и/или идентичности менее 97% исследуемые нуклео-

идные последовательности подвергали дополнительному анализу. Сначала осуществляли поиск близкородственных им последовательностей с применением инструмента BLAST

2) при несоблюдении данного критерия допускалось объединение данных за несколько лет или привлечение дополнительных нуклеотидных

последовательностей из международной базы данных Лос-Аламосской лаборатории (<https://www.hiv.lanl.gov>) с характеристиками, соответствующими исследуемым последовательностям (область гена *pol* — координаты для HXB2, регистрационный номер GenBank K03455: 2253–3554; минимальная длина последовательности — 919 нуклеотидных оснований).

Оцениваемые в работе категориальные данные представляли в виде долей и частот, их сравнение проводили с использованием критерия «хи-квадрат» (χ^2); в случае его неустойчивости (при

небольших объемах выборки и/или при значениях ожидаемых наблюдений < 5,0 более чем в 1 ячейке — для четырехпольных таблиц или более чем в 20% — для произвольных) применяли χ^2 с поправкой Йетса или двусторонний точный тест Фишера. Принятая в работе величина уровня значимости (p , probability) составляла 0,05 (или 5,0%); различия признавали значимыми $p < 0,05$.

Все полученные нуклеотидные последовательности были депонированы в международную базу данных GenBank (табл. 2).

Таблица 2

Регистрационные номера GenBank всех исследованных последовательностей ВИЧ-1

Table 2

GenBank registration numbers of all studied HIV-1 sequences

Город	Регистрационный номер GenBank
Архангельск	KU557639-KU557648, KU645849-KU645856, KU645858-KU645883, KU670321-KU670329, KU933329-KU933337, KU933339-KU933340
Барнаул	MK612415-MK612496
Благовещенск	KC254581-KC254615, KC156532-KC156533, KC208003-KC208005
Владивосток	KC701380-KC701384, KF205368-KF205369, KF205371-KF205374, KF205376-KF205391, KF971919-KF971945, KJ461969-KJ461976
Вологда	MN188025-MN188049, MN188051
Ижевск	MN235900-MN235941
Иркутск	KC254616-KC254643
Казань	KJ499552-KJ499592, KJ499609-KJ499622, KJ499625-KJ499626, KJ499628, KJ499630-KJ499636
Краснодар	MK795070-MK795125, OK474336-OK474757
Красноярск	MK589431-MK589711
Мурманск	KX432074-KX432139
Нижевартонск	MW115451-MW115458, MW115460-MW115466, MW115468-MW115482
Нижний Новгород	KJ722070-KJ722139
Пермь	KP659664-KP659684, KP659686-KP659736, KP659663, KP659685
Симферополь	MK606541, MK606543-MK606563, MK606565-MK606573, MK606575-MK606580, MK606583-MK606586, MK606588-MK606593, MK606595-MK606624
Сургут	MW115483-MW115527
Хабаровск	KC509837-KC509885, KC665916-KC665944, KF177159-KF177168
Ханты-Мансийск	MW115433-MN115450
Череповец	MN187975-MN188024
Южно-Сахалинск	MF124822-MF124874

Примечание: номера GenBank для нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 из Москвы и Московской области: MN666355-MN666433, MN666435-MN666454, MN666456-MN666510, MN666512-MN666645, MN666647-MN666648, MN666650-MN666683, MN666685-MN666703, MN666705-MN666726, MN666728-MN666768, MN666770-MN666777, MN666779-MN666797, MN666799-MN666809, MN666811-MN666828, MN666830-MN666831, MN666833-MN666842, MN666844-MN666870, MN666872-MN666897, MN666899-MN666901, MN666903-MN666931, MN666933, MN666935-MN666959, MN666961-MN667006, MN667008-MN667086, MN667088-MN667140, MN667142-MN667163, MN667165-MN667169, MN667171, MN667173-MN667200, MN667202-MN667223, MN667225-MN667238, MN667240-MN667241, MN667243-MN667255, KY857892-KY857904, KY857906-KY857907, KY857909-KY857913, KY857915, KY857918-KY857922, MW756383-MW756390, MW756393-MW756414, MW756416-MW756419, MW756421-MW756427, OL792300-OL792570, OL792574-OL792612; из г. Ноябрьска: OM049964-OM049965, OM049967, OM049969, OM049972-OM049973, OM049976-OM049979, OM049982-OM049984, OM049988-OM049990, OM049992-OM049997, OM050001-OM050006, OM050008-OM050009, OM050012, OM050014-OM050017, OM050019-OM050022, OM050025-OM050027, OM050031-OM050033, OM050035-OM050046, OM050049-OM050053, OM050056, OM050058-OM050061, OM050063-OM050064, OM050066, OM050068-OM050079, OM050081-OM050092, OM050094-OM050101, OM050103, OM050106-OM050111, OM050113-OM050115, OM050118-OM050121, KX517440-KX517441, KX517443, KX530764, KX530766, MT461102, MT461107.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования были проанализированы 3178 образцов ВИЧ-1, полученных в период с 2011 по 2020 г. от ВИЧ-инфицированных пациентов из регионов Российской Федерации. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 3 и отражают основные тенденции, характерные для ВИЧ-инфекции на территории РФ [3].

В половой структуре ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали лица мужского пола (55,89%; 95% ДИ 54,10–57,58). При этом соотношение мужчин и женщин составило 1,3:1, что говорит об увеличении вовлеченности женщин в эпидемический процесс по сравнению с предыдущим десятилетием [3, 6]. Возраст пациентов варьировал от 6 мес (0 лет) до 85 лет, средний возрастной показатель составил 35,0 лет. Также наблюдалось увеличение среднего возраста пациентов с течением времени: с 32,0 лет в 2011 г. до 39,0 — в 2019 г., что свидетельствует о «старении» популяции ВИЧ-инфицированных с преобладанием лиц активного трудоспособного возраста (от 23,0 до 48,6 года).

Преобладающим фактором риска инфицирования ВИЧ-1 в общей структуре исследуемой популяции являлись гетеросексуальные контакты — 51,67% (95% ДИ 49,92–53,42), что подтверждает «выход» ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп и ее широкое распространение в общей популяции. Стоит отметить, что доминирование данного фактора риска инфицирования наблюдалось с 2013 г., тогда как в период 2011–2012 гг. отмечалось незначительное преобладание риска инфицирования при потреблении инъекционных наркотиков. Также отмечена тенденция к росту инфицирования ВИЧ-1 при гомосексуальных контактах, что, скорее всего, можно объяснить формированием доверительных отношений и большей открытостью группы МСМ с врачами на этапе сбора эпидемиологического анамнеза.

Доля случаев передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку составила от 0,38 до 4,17 в разные годы. Для 65 пациентов (2,06%; 95% ДИ 1,60–2,62) фактор риска инфицирования не был точно установлен. В группу «Другие» были объединены 14 случаев (0,44%; 95% ДИ 0,25–0,76) заражения, которые включали в себя нозокомиальную инфекцию — 12, инфицирование при выполнении профессиональной медицинской деятельности — 1 и в процессе нанесения татуировки — 1.

Результаты анализа полученных нуклеотидных последовательностей с целью определения генетических вариантов ВИЧ-1 представлены на рис. 2.

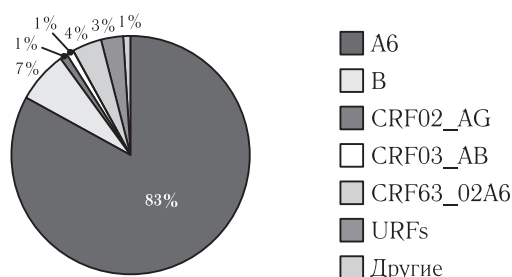


Рис. 2. Генетические варианты ВИЧ-1, выявленные на территории Российской Федерации (2011–2020 гг.)

Fig. 2. HIV-1 genetic variants identified in the Russian Federation (2011–2020)

Установлено, что суб-субтип A6 остается доминирующим (82,85%; 95% ДИ 81,48–84,14) генетическим вариантом ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации. Это можно объяснить «эффектом основателя», обусловленного проникновением в 90-х годах XX в. вируса суб-субтипа A6 в среду потребителей инъекционных наркотиков города Одессы и затем получившего свое широкое и повсеместное распространение на территории всего бывшего Советского Союза [20–23]. Вторым по распространенности является субтип В (7,14%; 95% ДИ 6,28–8,10), что отражает общие закономерности эпидемии ВИЧ-инфекции на территории России [5]. Очевидно, что совместная циркуляция вирусов разных субтипов на одной территории совместно с высокой мобильностью проживающего на ней населения благоприятствует формированию и дальнейшему распространению рекомбинантных форм ВИЧ-1. Проведенные исследования показали, что на долю каждой из рекомбинантных форм ВИЧ-1 — CRF02_AG и CRF03_AB приходится порядка 1% всех проанализированных образцов, CRF63_02A6 — около 3,59% (95% ДИ 2,98–4,31). Помимо циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1, было идентифицировано 87 уникальных рекомбинантов (2,74%; 95% ДИ 2,21–3,38). В группу «Другие» были объединены генетические варианты A1, C, D, F1, G и рекомбинантных форм CRF01_AE и CRF11_crx. Полученные результаты отражают высокое генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Российской Федерации.

Преобладание вируса суб-субтипа A6 наблюдалось среди пациентов, инфицированных в результате гетеросексуальных контактов — 84,35% (95% ДИ 82,48–86,06), субтипа В — в результате

Таблица 3
Table 3
Эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование
Epidemiological characteristics of patients included in the study

Год	Пол		Медиана [МКИ] возраста пациентов	Фактор риска инфицирования ВИЧ-1					Всего пациентов
	Мужчины, N (%)	Женщины, N (%)		ГТСК, n (%)	ПИН, n (%)	МСМ, n (%)	вертикальный, n (%)	не установлен, n (%)	
2011	107 (53,50)	93 (46,50)	32,0 [23,6-40,4]	88 (44,00)	99 (49,50)	5 (2,50)	3 (1,50)	4 (2,00)	200
2012	309 (48,66)	326 (51,34)	33,0 [23,3-42,7]	271 (42,68)	306 (48,19)	9 (1,42)	34 (5,35)	14 (2,20)	635
2013	183 (50,83)	177 (49,17)	34,0 [23,7-44,3]	189 (52,50)	134 (37,22)	10 (2,78)	10 (2,78)	15 (4,17)	360
2014	177 (55,14)	144 (44,86)	35,0 [24,3-45,7]	156 (48,60)	122 (38,01)	15 (4,67)	16 (4,98)	9 (2,80)	321
2015	237 (60,15)	157 (39,85)	35,0 [24,2-45,8]	200 (50,76)	147 (37,31)	18 (4,57)	22 (5,58)	6 (1,52)	394
2016	206 (59,37)	141 (40,63)	36,0 [25,3-46,7]	198 (57,06)	112 (32,28)	10 (2,88)	20 (5,76)	4 (1,15)	347
2017	235 (58,75)	165 (41,25)	36,0 [26,2-45,8]	223 (55,75)	147 (36,75)	18 (4,50)	6 (1,50)	5 (1,25)	400
2018	60 (56,07)	47 (43,93)	34,0 [23,0-45,0]	60 (56,07)	29 (27,10)	13 (12,15)	1 (0,93)	3 (2,80)	107
2019	164 (62,36)	99 (37,64)	37,0 [26,2-47,8]	168 (63,88)	64 (24,33)	28 (10,65)	1 (0,38)	1 (0,38)	263
2020	97 (64,24)	54 (35,76)	39,0 [29,4-48,6]	89 (58,94)	36 (23,84)	22 (14,57)	—	4 (2,65)	151
Итого	1775 (55,89)	1403 (44,11)	35,0 [24,6-45,4]	1642 (51,67)	1196 (37,63)	148 (4,66)	113 (3,56)	65 (2,05)	3178

гомосексуальных контактов — 49,32% (95% ДИ 41,06–57,62) (табл. 4).

Наибольшая суммарная доля ВИЧ-1 рекомбинантных форм (CRFs и URFs) отмечена в группе ПИН и составила 10,2% (95% ДИ 8,57–12,09), однако данные различия не являлись статистически значимыми. Преобладание вирусов рекомбинантных форм в среде потребителей инъекционных наркотиков легко объяснить наибольшей вероятностью двойной и суперинфекции при совместном неконтролируемом использовании нестерильного инструментария, игл и шприцов. В ряде исследований подчеркивалась важность двойной ВИЧ-инфекции для формирования новых рекомбинантных форм вируса, а также отмечалось снижение вероятности успеха терапии при суперинфекции [24, 25].

Далее была проведена оценка изменения соотношения генетических вариантов ВИЧ-1 в динамике (в период с 2011 по 2020 гг.) и по федеральным округам РФ (рис. 3).

По результатам проведенного исследования выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени: в коллекции образцов, полученных в период 2011–2012 гг. (n=835), рекомбинантные формы ВИЧ-1 были выявлены в 4,79% (95% ДИ 3,49–6,52), в коллекции образцов 2015–2016 гг. (n=741) — в 7,56% (95% ДИ 5,81–9,76), в коллекции образцов 2019–2020 гг. (n=1203) на долю рекомбинантов пришлось 25,44% (95% ДИ 23,02–28,02) (p<0,001). При этом отмечалось уменьшение доли суб-субтипа A6: с 96,3% в 2011 г. до 61,3% — в 2020 г. При визуальной оценке отмечался резкий подъем доли рекомбинантной формы CRF03_AB в период 2017–2018 гг., что может быть обусловлено включением в анализ последовательностей из города Череповца, для которого характерна высокая распространенность данного генетического варианта ВИЧ-1. Также отмечается резкий подъем доли CRF63_02A6, однако, несмотря на данные смещения выборки, общая достоверная тенденция к увеличению частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Российской Федерации сохраняется.

Наибольшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 была выявлена на территории Сибирского (35,83%; 95% ДИ 32,6–39,19) и Северо-Западного (15,98%; 95% ДИ 11,74–21,32) федеральных округов, что может быть результатом того, что данные округа являются центрами возникновения CRF03_AB и CRF63_02A6 на территории РФ,

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по путям передачи в исследуемых образцах

Table 4

Distribution of genetic variants of HIV-1 by transmission routes in the studied samples

Генетический вариант ВИЧ-1	Путь передачи						
	ГТСК, п (%)	ПИН, п (%)	МСМ, п (%)	вертикальный, п (%)	нозокомиальный, п (%)	другие, п (%)	не установлен, п (%)
A1	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
A6	1385 (84,35)	1010 (84,45)	62 (41,89)	104 (92,04)	9 (75,00)	1 (50,00)	62 (95,38)
B	97 (5,91)	55 (4,60)	73 (49,32)	1 (0,88)	0	0	1 (1,54)
C	13 (0,79)	8 (0,67)	0	0	0	0	1 (1,54)
CRF01_AE	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
CRF02_AG	20 (1,22)	13 (1,09)	3 (2,03)	0	0	0	0
CRF63_02A6	44 (2,68)	64 (5,35)	0	3 (2,65)	2 (16,67)	1 (50,00)	0
CRF03_AB	24 (1,46)	12 (1,00)	0	0	0	0	0
CRF11_cpx	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
D	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
F1	0	0	0	1 (0,88)	0	0	0
G	12 (0,73)	1 (0,08)	5 (3,38)	0	0	0	0
URFs	43 (2,62)	33 (2,76)	5 (3,38)	4 (3,54)	1 (8,33)	0	1 (1,54)
Итого	1642	1196	148	113	12	2	65

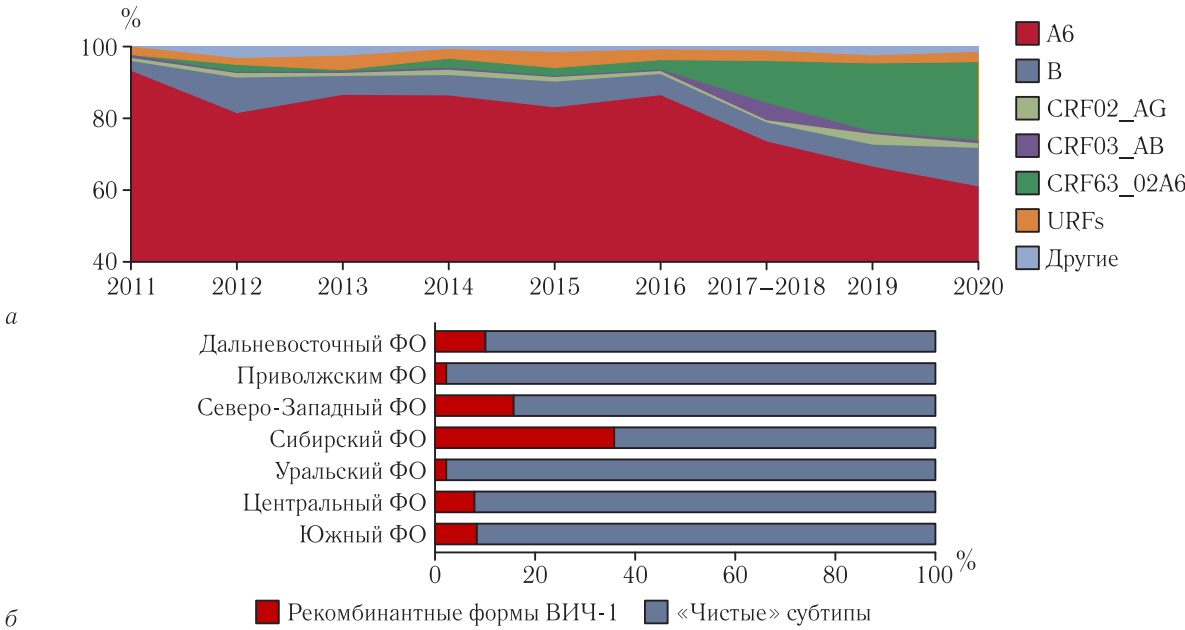


Рис. 3. Изменение соотношения (в %) генетических вариантов ВИЧ-1 в динамике (в период с 2011 по 2020 г.) (а) и по федеральным округам Российской Федерации (б)
Fig. 3. Change in the ratio (in %) of HIV-1 genetic variants over time (in the period from 2011 to 2020 years) (a) and by federal districts of the Russian Federation (b)

соответственно [7, 8, 26, 27]. В ранее проведенных исследованиях А. В. Лебедева и соавт. было показано, что общая распространенность CRF03_AB в Северо-Западном федеральном округе составляет 9,9% [28]. В работе В. В. Богачева отмечалась доминирующая роль CRF63_02A6 и «вытеснение» ею с ранее лидирующих позиций суб-субтипа А6 на территории Новосибирской области¹.

¹ Богачев В.В. Молекулярно-эпидемиологические особенности распространения ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2008–2012 гг.: дисс. канд. биол. наук: 03.01.03 / Богачев Владислав Викторович; науч. рук. Н. М. Гашникова; ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Кольцово, 2014. 128 с.

Наименьшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 отмечалась в Приволжском (1,99%; 95% ДИ 0,73–4,85) и Уральском (2,36%; 95% ДИ 0,96–5,32) федеральных округах, что может быть связано со внутренними миграционными процессами на территории Российской Федерации. Так, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в Приволжском федеральном округе наблюдался наибольший отток населения в другие регионы, чаще всего — в Центральный и Северо-Западный, для которых характерна высокая распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1¹.

Заключение. Проведенное исследование способствует пониманию основных тенденций эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Российской

Федерации, оценке ее биологических и социальных движущих сил, а также пониманию динамики изменения генетической структуры ВИЧ-1. Полученные результаты свидетельствуют о растущем генетическом разнообразии ВИЧ-1 на территории Российской Федерации вместе с выходом ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп и ее активном распространении в общей популяции, а также об увеличении частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени и их вовлеченности в эпидемический процесс.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23–15–00027, <https://rscf.ru/project/23-15-00027/>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *Lancet Infect Dis*. 2019. Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
2. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ладная Н.Н., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Покровский В.В. Субтипы ВИЧ-1 в России в 1987–1998 гг. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1999. Т. 1. С. 43–45. PMID: 10096200. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Ladnaia N.N., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Pokrovski V.V. Subtypes of HIV-1 in Russia 1987–1998. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*, 1999, Vol. 1, pp. 43–45. PMID 10096200 (In Russ.)].
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция наступает // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 79, № 4. С. 9–14. [Pokrovsky V.V. HIV-infection is spreading. *Ter. Arkh.*, 2004, Vol. 79, No. 4, pp. 9–14 (In Russ.)].
4. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобкова М.Р., Зазнобова Н.А., Ракина Ю.Н., Зарубин С.Н., Малых Л.П., Чернышева А.С., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки ВИЧ-инфекции в Иркутской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2001. Т. 4. С. 18–20. PMID 11569253. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Bobkova M.R., Zaznobova N.A., Rakina Yu.N., Zarubin S.N., Malykh L.P., Chernysheva A.S., Pokrovski V.V. Molecular and epidemiologic characteristics of HIV-infection outbreak in the Irkutsk region. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*, 2001, Vol. 4, pp. 18–20. PMID 11569253 (In Russ.)].
5. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Колмеев А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Ter. Arkh.*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
6. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В., Чекрыжова Д.Г., Киржанова В.В. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022. Т. 12. С. 12–18. [Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Chekryzhova D.G., Kirzhanova V.V. Prevalence of human immune deficiency virus infection in the territories of the Russian Federation in 2021. *Epidemiol. Infect. Dis. Curr. Items*, 2022, Vol. 12, pp. 12–18 (In Russ.)].
7. Liitsola K., Tashkinova I., Laukkanen T., Korovina G., Smolskaja T., Momot O., Mashkileysen N., Chaplinskis S., Brummer-Korvenkontio H., Vanhatalo J., Leinikki P., Salminen M.O. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad // *AIDS*. 1998. Vol. 12, No. 14. P. 1907–1919. doi: 10.1097/00002030-199814000-00023.
8. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
9. Leite T.C., Campos D.P., Coelho A.B., Teixeira S.L., Veloso V., Morgado M.G., Guimarães M.L. Impact of HIV-1 Subtypes on AIDS Progression in a Brazilian Cohort // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 1. P. 41–48. doi: 10.1089/AID.2016.0126.

¹ Федеральная служба государственной статистики. Демография: официальный сайт. 2023. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

10. Li X., Xue Y., Zhou L., Lin Y., Yu X., Wang X., Zhen X., Zhang W., Ning Z., Yue Q., Fu J., Shen F., Gai J., Xu Y., Mao J., Gao X., Shen X., Kang L., Vanham G., Cheng H., Wang Y., Zhuang M., Zhuang X., Pan Q., Zhong P. Evidence that HIV-1 CRF01_AE is associated with low CD4⁺T cell count and CXCR4 co-receptor usage in recently infected young men who have sex with men (MSM) in Shanghai, China // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 2. e89462. doi: 10.1371/journal.pone.0089462.
11. Tarosso L.F., Sanabani S.S., Ribeiro S.P., Sauer M.M., Tomiyama H.I., Sucupira M.C., Diaz R.S., Sabino E.C., Kalil J., Kallas E.G. Short communication: HIV type 1 subtype BF leads to faster CD4⁺ T cell loss compared to subtype B // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 2. P. 190–194. doi: 10.1089/AID.2012.0243.
12. Althaus C.L., Bonhoeffer S. Stochastic interplay between mutation and recombination during the acquisition of drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virol.* 2005. Vol. 79, No. 21. P. 13572–13578. doi: 10.1128/JVI.79.21.13572-13578.2005.
13. Carvajal-Rodríguez A., Crandall K.A., Posada D. Recombination favors the evolution of drug resistance in HIV-1 during antiretroviral therapy // *Infect Genet Evol.* 2007. Vol. 7, No. 4. P. 476–483. doi: 10.1016/j.meegid.2007.02.001.
14. Zhang Y., Luo Y., Li Y., Zhang Y., Wu W., Peng H., Han L., Chen Y., Ruan L., Yang R. Genetic Diversity, Complicated Recombination, and Deteriorating Drug Resistance Among HIV-1-Infected Individuals in Wuhan, China // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021. Vol. 37, No. 3. P. 246–251. doi: 10.1089/AID.2020.0142.
15. Deng X., Liu J., Li J., Yang B., Shu Y., Zhang M., Dong X. Prevalence of HIV-1 Drug-Resistance Genotypes Among Unique Recombinant Forms from Yunnan Province, China in 2016–2017 // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020. Vol. 36, No. 5. P. 389–398. doi: 10.1089/AID.2019.0041.
16. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Res.* 1988. Vol. 16, No. 3. P. 1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215.
17. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. Vol. 74, No. 12. P. 5463–5467. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463.
18. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets // *Bioinformatics*. 2014. Vol. 30, No. 22. P. 3276–3278. doi: 10.1093/bioinformatics/btu531.
19. Martin D.P., Murrell B., Golden M., Khoosal A., Muhire B. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes // *Virus Evol.* 2015. May; Vol. 1, No. 1. vev003. doi: 10.1093/ve/vev003.
20. Bobkov A., Cheingsong-Popov R., Selimova L., Ladnaya N., Kazennova E., Kravchenko A., Fedotov E., Saukhat S., Zverev S., Pokrovsky V., Weber J. An HIV type 1 epidemic among injecting drug users in the former Soviet Union caused by a homogeneous subtype A strain // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1997. Vol. 13, No. 14. P. 1195–201. doi: 10.1089/aid.1997.13.1195.
21. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev.* 2013. Vol. 15, No. 4. P. 204–212. PMID: 24192601.
22. Díez-Fuertes F., Cabello M., Thomson M.M. Bayesian phylogeographic analyses clarify the origin of the HIV-1 subtype A variant circulating in former Soviet Union's countries // *Infect. Genet. Evol.* 2015. Vol. 33. P. 197–205. doi: 10.1016/j.meegid.2015.05.003.
23. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A., Delgado E., Casado G., Muñoz M., Carmona R., Vega Y., Pérez-Alvarez L., Contreras G., Medrano L., Osmanov S., Nájera R. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemically transmitted viruses // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007. Vol. 23, No. 12. P. 1599–1604. doi: 10.1089/aid.2007.0166.
24. Лаповок И.А. Салеева Д.В., Кириченко А.А., Мурзакова А.В., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. Исследование частоты встречаемости двойной ВИЧ-инфекции в России // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 4. С. 138–148. [Lapovok I.A., Saleeva D.V., Kirichenko A.A., Murzakova A.V., Lopatukhin A.E., Kireev D.E. The study of dual HIV infection prevalence in Russia. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*, 2020, Vol. 18, No. 4, pp. 138–148 (In Russ.).] doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-138-148.
25. Smith D.M., Wong J.K., Hightower G.K., Ignacio C.C., Koelsch K.K., Petropoulos C.J., Richman D.D., Little S.J. HIV drug resistance acquired through superinfection // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 12. P. 1251–1256. doi: 10.1097/01.aids.0000180095.12276.ac.
26. Ожмегова Е.Н., Антонова А.А., Лебедев А.В., Мельникова Т.Н., Крылова Т.В., Казачек А.В., Ширяева Н.А., Кириллова И.Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль ВИЧ-1 в Вологодской области: доминирование CRF03_AB и быстрое распространение URFs // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 79–88. [Ozhmegova E.N., Antonova A.A., Lebedev A.V., Melnikova T.N., Krylova T.V., Kazachek A.V., Shiryayeva N.A., Kirillova I.L., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Genetic Profile of HIV-1 in the Vologda Region: Domination of CRF03_AB and Rapid Distribution of URFs. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 2, pp. 79–88 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-79-88>.
27. Lukashov V.V., Huismans R., Rakhmanova A.G., Lisitsina Z.N., Akhtyrskaya N.A., Vlasov N.N., Melnick O.B., Goudsmit J. Circulation of subtype A and gagA/envB recombinant HIV type 1 strains among injecting drug users in St. Petersburg, Russia, correlates with geographical origin of infections // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1999. Vol. 15, No. 17. P. 1577–1583. doi: 10.1089/088922299309874.

28. Lebedev A., Pasechnik O., Ozhmegova E., Antonova A., Blokh A., Grezina L., Sandyreva T., Dementeva N., Kazennova E., Bobkova M. Correction: Prevalence and spatiotemporal dynamics of HIV-1 Circulating Recombinant Form 03_AB (CRF03_AB) in the Former Soviet Union countries // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 2. e0247611. doi: 10.1371/journal.pone.0247611.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.07.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. А. Антонова, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова. Вклад в сбор данных — А. А. Антонова, А. И. Кузнецова, Е. Н. Ожмегова, А. В. Лебедев, Е. В. Казеннова, К. В. Ким, А. С. Туманов, Л. Н. Глинка, М. Р. Бобкова. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Антонова, М. Р. Бобкова. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Антонова.

Сведения об авторах:

Антонова Анастасия Александровна — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: anastaseika95@mail.ru (aantonova1792@gmail.com); ORCID 0000-0002-9180-9846; SPIN 9149-7167;

Кузнецова Анна Игоревна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: a-myznikova@list.ru; ORCID 0000-0001-5299-3081; SPIN 2821-0540;

Ожмегова Екатерина Никитична — научный сотрудник вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: belokopytova.01@mail.ru; ORCID 0000-0002-3110-0843;

Лебедев Алексей Владимирович — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: lebedevalesha236@gmail.com; ORCID 0000-0001-6787-9345; SPIN 3762-3285;

Казеннова Елена Валерьевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kazennova@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7912-4270; SPIN 4171-1578;

Ким Кристина Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kimsya99@gmail.com; ORCID 0000-0002-4150-2280;

Туманов Александр Сергеевич — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: desep@mail.ru; ORCID 0000-0002-6221-5678; SPIN 5393-9522;

Глинка Лариса Николаевна — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: laress77@bk.ru; ORCID 0009-0001-1647-0926;

Бобкова Марина Ридовна — доктор биологических наук, главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; консультант Научно-исследовательского института вирусологии; 100194, Ташкент, ул. Янгишахр, д. 7А; e-mail: mrbobkova@mail.ru; ORCID 0000-0001-5481-8957; SPIN 3912-8165.

УДК 616.981.21/.958.7:616-094

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-73-83>

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВИЧ-1 НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ САХА, ЯКУТИЯ

¹В. О. Котова*, ¹О. Е. Троценко, ¹Л. А. Балахонцева, ¹Е. А. Базыкина, ²Л. С. Соколова, ²В. Н. Кулагина, ²Р. Н. Федорова¹Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, Россия²Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, г. Якутск, Россия

Цель. Проведение молекулярно-генетического анализа вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия), включая анализ мутаций лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. Обследованы 123 пациента с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Мутации резистентности выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq». Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 7.0.

Результаты и их обсуждение. В обследованной группе преобладал характерный для России суб-субтип А6 (78,0%), в 4 случаях был обнаружен субтип В (3,3%), зафиксированы единичные случаи инфицирования субтипами С, G и суб-субтипом А7. В 16,2% случаев (n=20) были обнаружены рекомбинантные формы вируса. Мутации лекарственной устойчивости (ЛУ), а значит, и необходимость замены терапии были выявлены у 65 пациентов (52,8%), получающих антиретровирусную терапию (АРТ).

Заключение. Результаты исследования выявили изменения в генетическом профиле вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в последние годы на территории Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: Республика Саха (Якутия), ВИЧ-инфекция, субтипы ВИЧ-1, филогенетический анализ, лекарственная устойчивость, антиретровирусная терапия (АРТ)

*Контакт: Котова Валерия Олеговна, kotova.valeriya@mail.ru

GENETIC PROFILE OF HIV-1 IN THE REPUBLIC SAKHA, YAKUTIA

¹V. O. Kotova*, ¹O. E. Trotsenko, ¹L. A. Balakhontseva, ¹E. A. Bazykina, ²L. S. Sokolova, ²V. N. Kulagina, ²R. N. Fedorova¹Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russia²Yakutsk republican center for prevention and combat against AIDS, Yakutsk, Russia

Aim. To perform molecular-genetic analysis of HIV-1 variants circulation in the Republic Sakha (Yakutia) and analysis of drug resistance mutations.

Materials and methods. 123 patients diagnosed with HIV infection were examined. Mutations of drug resistance were detected via sequencing of amplified fragments of *pol* gene that is coding protease and a part of reverse transcriptase of HIV-1 using «Amplisens® HIV-Resist-Seq» test-system. Phylogenetic analysis was performed with software MEGA version 7.0.

Results and discussion. Sub-subtype A6 that is prevalent in the Russian Federation was revealed most frequently (78.0%) in the examined group. Subtype B was detected in four cases (3.3%). Isolated cases of infection due to subtypes C, G and sub-subtype A7 were revealed. Recombinant forms of the virus were found in 16.2% of the patients (n=20). Drug resistance mutations were revealed in 65 patients (52.8%) that were undergoing antiretroviral therapy (ART) which dictates a necessity of changing ART drugs.

Conclusion. The results of the research state changes in the genetic profile of HIV-1 variants that were circulating during the last years in the Republic Sakha (Yakutia).

Keywords: Republic Sakha (Yakutia), HIV-infection, HIV-1 subtypes, phylogenetic analysis, drug resistance mutations, anti-retroviral therapy (ART)

*Contact: Kotova Valeriya Olegovna, kotova.valeriya@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонтцева Л.А., Базыкина Е.А., Соколова Л.С., Кулагина В.Н., Федорова Р.Н. Генетический профиль ВИЧ-1 на территории Республики Саха, Якутия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 73–83, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-73-83>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A., Sokolova L.S., Kulagina V.N., Fedorova R.N. Genetic profile of HIV-1 in the Republic Sakha, Yakutia // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 73–83, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-73-83>.

© Котова В.О. и соавт., 2023 г.

Введение. По оценкам ВОЗ, с начала пандемии во всем мире заразились ВИЧ 84,2 млн человек, при этом совокупное число погибших от болезней, связанных с ВИЧ, превысило в 2021 г. 40 млн¹. На 31 декабря 2021 г. в Российской Федерации проживали 1 137 596 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключая 424 974 больных, умерших за весь период наблюдения (27,2%)².

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО), как и в целом по стране, с каждым годом продолжает увеличиваться число лиц, инфицированных ВИЧ. Со времени начала обследования населения ДФО на ВИЧ-инфекцию общее количество случаев, подтвержденных в иммунном блоте, по состоянию на 01.01.2022 г. достигло 51 892. Из них в 2021 г. выявлено 3016 новых случаев. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ДФО составил в 2021 г. 37,2, а пораженности — 437,4 на 100 тыс. населения округа (в 2020 г. — 34,4 и 414,6 соответственно). Превышение среднероссийского показателя заболеваемости, составившего в 2021 г. 49,1 на 100 тыс. населения, выявлено в Приморском крае (49,6), Чукотском автономном округе (ЧАО) (60,3) и Республике Бурятия (57,8). Наибольшая пораженность ВИЧ-инфекцией, как и в предыдущие годы, отмечена в Приморском (642,7) и Забайкальском краях (511,6), Республике Бурятия (773,9), в РФ показатель пораженности в 2021 г. составил 778,9 на 100 тыс. населения³.

ВИЧ отличается значительной генетической вариативностью. На сегодняшний день ВИЧ-1 группы М,

ответственные за глобальную пандемию ВИЧ-инфекции, подразделяются на 10 подтипов (A–D, F–H и J–L), установлены 132 циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) и множество уникальных рекомбинантных форм (URF, unique recombinant form) [1, 2]⁴.

Доминирующим геновариантом ВИЧ-1, циркулирующим в субъектах Российской Федерации (РФ), является суб-субтип A6, также называемый IDU-A (Injecting Drug Users), или A-FSU (former Soviet Union countries), который ранее классифицировали как A1, но в связи со значимыми отличиями в строении и распространении от других вариантов суб-субтипа A1 ВИЧ-1 был выделен в отдельную группу [2, 3]. Данный геновариант распространен в настоящее время не только среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), но и в основной группе населения [4–6]. Результаты молекулярно-эпидемиологического мониторинга показали, что среди вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в период 1987–2015 гг., на долю суб-субтипа A6 приходилось более 80% всех исследуемых образцов, при этом с 2000 г. отмечается постепенное снижение доли данного суб-субтипа и более частое выявление ранее не встречавшихся (или редко встречавшихся) генетических вариантов вируса (субтипы C, D, рекомбинантные формы — CRF 02_AG, CRF 63_02 A1, CRF 03_AB, CRF 01_AE, CRF06_cpx, CRF11_cpx) [7–10].

Мониторинг распространения вариантов ВИЧ-1 на территории РФ проводится с самого начала эпидемии ВИЧ-инфекции в стране и с каждым годом охватывает все больше новых регионов.

¹ UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics-Fact Sheet. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 25.01.2023).

² Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г.», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022, <http://www.hivruussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii>.

³ Информационный бюллетень № 47 «ВИЧ-инфекция», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020, <http://www.hivruussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij>.

⁴ Los Alamos Database. Available online: <http://www.hiv.lanl.gov/> (accessed on 13 November 2020).

Проведенные ранее молекулярно-эпидемиологические исследования на некоторых территориях, входящих в состав ДФО, выявили значительное разнообразие в генетическом профиле циркулирующих вариантов ВИЧ-1. Так, в Хабаровском крае, наряду с суб-субтипом А6, были обнаружены подтипы вируса В, С, G, рекомбинантные формы CRF02_AG, CRF63_02A1, CRF01_AE [11, 12]. На территории Приморского края, где отмечаются наиболее высокие в ДФО уровни заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией, установлено явное преобладание восточноевропейского варианта вируса подтипа В [13]. В Сахалинской области обнаружены единичные случаи инфицирования рекомбинантными формами CRF11_srx, CRF03_AB и уникальной рекомбинантной формой URF02_AG [12, 14, 15]. Наибольшая распространенность циркулирующих рекомбинантных форм отмечена на территориях Еврейской автономной (ЕАО) и Амурской областей [12, 16].

Республика Саха (Якутия) — самый крупный по площади субъект Российской Федерации, входящий в состав ДФО. Якутия расположена в северо-восточной части Сибири и граничит на востоке с Чукотским автономным округом, Магаданской областью, на юго-востоке — с Хабаровским краем, на юге — с Амурской областью и Забайкальским краем, на юго-западе — с Иркутской областью, на западе — с Красноярским краем. Исследования по изучению распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 на территории Якутии ограничиваются 2007 годом. На тот период среди обследованных пациентов выявлена циркуляция двух субтипов — А6 (93,3%) и В (6,7%) [17]. Высокий уровень миграции, как внутренней, так и внешней, особенности географического положения могут способствовать расширению спектра циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1 в Республике, а также появлению новых рекомбинантных форм вируса.

Цель: проведение молекулярно-генетического анализа вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия), включая анализ мутаций лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. В работе была использована коллекция образцов плазмы крови от 123 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые в 2016–2022 гг. были направлены ГБУ Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» в лабораторию Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, расположенного на базе ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микро-

биологии» Роспотребнадзора. Все пациенты были зарегистрированы с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 1999 по 2021 гг. Получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании и одобрение Комитета по этике ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 18.03.2015 и № 4 от 15.04.2019). Сбор образцов плазмы крови осуществлен на базе ГБУ «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» в 2016–2022 гг. Генотипирование ВИЧ было выполнено в рамках НИР «Молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в ДФО» (рег. № АААА-А16-116122310035-5) и «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией (в том числе в сочетании с другими социально-значимыми инфекциями) в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации на основе молекулярно-генетических методов исследования» (рег. № 121052600116-1).

Выделение РНК ВИЧ-1 из плазмы крови и секвенирование амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253–3368 н.п. относительно HXB-2, номер GenBank K03455), осуществляли с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя. Секвенирование очищенных фрагментов проводилось с помощью генетического анализатора Applied Biosystems 3500 GeneticAnalyzer (Life Technologies, США). Обработку полученных последовательностей осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (АО «РМБит», Россия).

Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9. Оценку подтиповой принадлежности первоначально проводили с применением специализированной онлайн-программы COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu/>). Анализ выявленных мутаций осуществляли с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 9.1) (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Для идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 7.0, путем построения филогенетических деревьев методом «ближайших соседей»

(Neighbor-joining) [18]. Нуклеотидные дистанции рассчитывали по методу Кимуры. Для оценки достоверности филогенетических связей использовали бутстрэп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического древа. В качестве референс-штаммов для анализа были взяты варианты ВИЧ-1 из GenBank (<http://www.hiv.lanl.gov>).

Результаты и их обсуждение. Республика Саха (Якутия) входит в состав ДФО и относится к территориям с низкими показателями заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Первый случай инфицирования в Республике Саха (Якутия) зафиксирован в 1996 г. и имел завозной характер. В 1997 г. зарегистрировано уже 11 ВИЧ-инфицированных пациентов, 9 из которых также были приезжими. Можно констатировать, что развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Якутии на начальном этапе определялось внешними обстоятельствами. Лишь с 1998 г. среди ВИЧ-инфицированных лиц стали преобладать граждане РФ, постоянно проживающие на территории Республики. Сегодня Якутия занимает пятое место в ДФО по количеству ВИЧ-инфицированных. В последние годы в Якутии, как и в целом по РФ, наблюдается рост новых случаев ВИЧ-инфекции. На 01.01.2023 г. на ее территории зарегистрировано 2345 ВИЧ-инфицированных пациентов¹. В 2022 г. показатель заболеваемости составил 16,4 (ДФО — 34,1), а показатель пораженности — 132,1 (ДФО — 425,1 на 100 тыс. населения).

В половой структуре ВИЧ-инфицированных в Республике преобладают лица мужского пола (63,6%). В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных основную долю составляют лица старше 40 лет (61,2%). В целом по Республике преобладает половой путь инфицирования, его удельный вес среди новых случаев в 2022 г. составил 86,9%.

На конец 2022 г. на диспансерном учете в Республике состояло 96,0% от всех ВИЧ-инфицированных. Доля получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) среди лиц, состоящих на диспансерном учете в 2022 г., составила 89,5%.

Наиболее высокий показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди населения отмечается на территории 9 административных делений Республики, которые являются промышленными центрами с развитой инфраструктурой горноруд-

ной и нефтегазовой промышленности с интенсивными внутренними и внешними миграционными процессами (трудовая миграция). Кроме того, в некоторых из этих районов ранее сформировался большой резервуар инфекции среди потребителей наркотических препаратов, от которых реализуется половой путь передачи².

В период 2016–2022 гг. в лаборатории Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД было проведено генотипирование 123 образцов плазмы крови, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Якутии. Средний возраст пациентов составил $38,2 \pm 1,0$ год. Среди обследованных было 63 мужчины (51,2%) и 60 женщин (48,8%). Все пациенты имели опыт АРТ. Среди всех пациентов, принявших участие в исследовании, преобладал гетеросексуальный путь передачи ВИЧ (89 из 123, $72,4 \pm 4,0\%$), что отражает реальную картину распределения ВИЧ-инфицированных в Республике по путям передачи инфекции. Доля парентерального (наркотического) пути передачи составила $19,5 \pm 3,4\%$ ($n=24$), вертикального (от матери к ребенку) — $4,9 \pm 1,9\%$ ($n=6$). Было зафиксировано по одному случаю гомосексуального пути передачи ($0,8 \pm 0,8\%$) и бытового парентерального контакта с ВИЧ-инфицированным ($0,8 \pm 0,8\%$), в двух случаях ($1,6 \pm 1,3\%$) путь заражения установить не удалось. 17 из 123 охваченных наблюдением человек ($13,8 \pm 3,1\%$) предположительно заразились за пределами Республики Саха (Якутия).

Все полученных нуклеотидные последовательности по области гена *pol* были подвергнуты предварительному анализу с целью определения генетического варианта ВИЧ-1 с помощью онлайн-программы COMET HIV-1. По результатам предварительного субтипирования было установлено, что на территории Республики Саха (Якутия), как и на большинстве субъектов РФ, продолжает доминировать субтип А, который был представлен двумя суб-субтипами — А6 (96 из 123; $78,0 \pm 3,7\%$) и А7 (1 из 123; $0,8 \pm 0,8\%$). Субтип В определен в 4 образцах ($3,3 \pm 1,6\%$). На территории Якутии зафиксировано по 1 случаю инфицирования ($0,8 \pm 0,8\%$) субтипами С и G. В 20 пробах ($16,3 \pm 3,3\%$) обнаружены

¹ Данные получены из ГБУ «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» по запросу ФБУН «Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора.

² Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации по Республике Саха (Якутия) в 2021 году», <https://14.rosпотребнадзор.ru/content/1338/94829>

рекомбинантные формы вируса. Так, в 13 случаях ($10,6 \pm 2,8\%$) определена рекомбинантная форма CRF63_02A1, в 6 — рекомбинантная форма CRF02_AG ($4,9 \pm 1,9\%$). В одном случае были выявлен рекомбинант CRF01_AE ($0,8 \pm 0,8\%$). Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Республике Саха (Якутия) по предполагаемым путям заражения приведено в табл. 1.

сти генома, выделенными в разные годы в разных регионах Российской Федерации и СНГ, поддерживаны бутстрэп-значением 98%. Таким образом, для популяции ВИЧ-1 субтипа IDU-A, циркулирующей на территории Республики Саха (Якутия), характерна высокая генетическая гомогенность.

Филогенетический анализ показал, что каждый из четырех вариантов субтипа В, выделенных

Таблица 1

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 Республике Саха (Якутия) по предполагаемым путям (способам) заражения

Table 1

Distribution of HIV-1 genetic variants in the Republic Sakha (Yakutia) according to implicated routs of infection

Генетический вариант	Путь (способ) заражения					
	употребление инъекционных наркотиков	гетеросексуальные контакты	МСМ	вертикальный	другой	н/у
A (n=97)	21	68	0	6	0	2
B (n=4)	0	4	0	0	0	0
C (n=1)	0	1	0	0	0	0
G (n=1)	0	1	0	0	0	0
CRF_AE (n=1)	0	0	1	0	0	0
CRF02_AG (n=6)	0	5	0	0	1	0
CRF63_02A6 (n=13)	3	10	0	0	0	0
Всего (n=123)	24	89	1	6	1	2

Примечание: МСМ — мужчины, имеющие секс с мужчинами; н/у — путь заражения не установлен.

Для подтверждения результатов предварительного генотипирования, выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Якутии, был проведен филогенетический анализ 123 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующего протеазу и обратную транскриптазу (рис. 1). Для подбора образцов последовательностей ВИЧ-1 в качестве групп сравнения использовали базу данных Лос-Аламосской национальной лаборатории (ЛАНЛ), США (https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html).

При проведении филогенетического анализа, который подтвердил результаты предварительного субтипирования, все исследуемые образцы кластеризовались между собой и с референс-штаммами известных субтипов и циркулирующих рекомбинантных форм (CRF) и поддерживаны бутстрэп-значением не менее 70%.

В результате проведенного исследования все анализируемые нуклеотидные последовательности, принадлежавшие суб-субтипу A6, объединились на одной ветви филогенетического древа с ранее полученными последовательностями той же обла-

от пациентов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), инфицированных в результате половых контактов, сформировал единую ветвь с референс-штаммами ВИЧ-1 данного субтипа, представленными в GenBank из разных регионов мира. Так, образцы № 3005 и 3105, оказались наиболее близки к восточноевропейскому варианту вируса подтипа В, который уже встречался ранее на некоторых территориях ДФО (в Приморском и Хабаровском краях, Амурской и Сахалинской областях), а также с образцами, выделенными в 2016 г. в Чехии (GenBank EU672555) и в 2005 г. в Люксембурге (GenBank GQ399256) [15, 19]. Образец № 75905 с высоким уровнем bootstrap-поддержки (96%) образовал самостоятельный кластер, который был наиболее близок к вариантам ВИЧ-1 субтипа В, изолированным в группе мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), в 2009 г. в Санкт-Петербурге (GenBank KX446881), а образец № 68505 сгруппировался со штаммами, выделенными в 2008 и 2015 гг. в Краснодарском крае (GenBank OK474405, HQ424154).

Полученные результаты свидетельствуют, что в Якутии циркулируют генетически разнородные

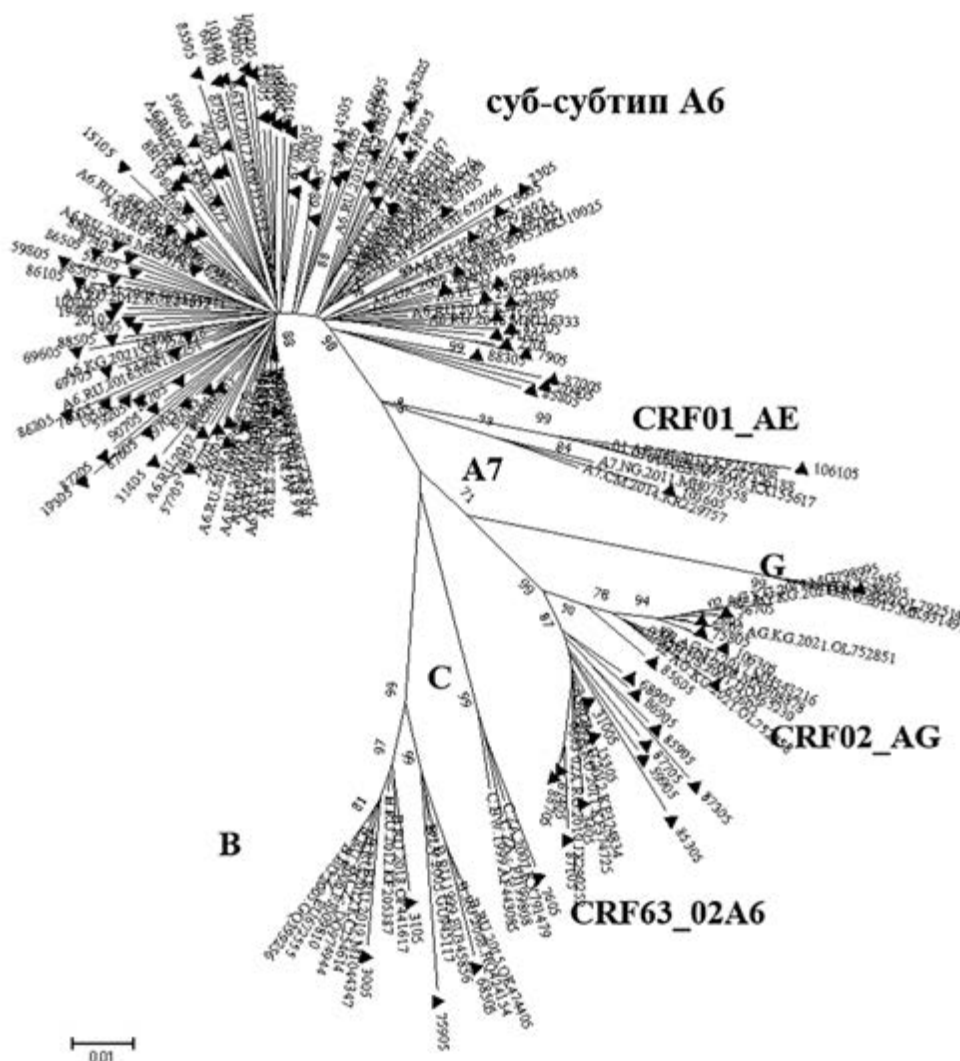


Рис. 1. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия). Примечание: филогенетическое дерево построено с помощью метода Neighbor-joining. Последовательности ВИЧ-1, изученные в данной работе, выделены черными треугольниками. Обозначение референс-последовательностей ВИЧ-1 соответствует коду GenBank. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70

Fig. 1. Results of phylogenetic analysis of HIV-1 *pol* gene nucleotide sequences isolated from residents of the Republic Sakha (Yakutia). Note: phylogenetic tree was constructed with Neighbor-joining method. HIV-1 sequences that were studied in the research are tagged with black triangles. HIV-1 reference sequences correspond with GenBank code. Bootstrap indices exceeding 70 are specified

варианты субтипа В ВИЧ-1. Это можно объяснить независимыми отдельными заносами субтипа В ВИЧ-1 на территорию Республики.

При проведении генотипирования зафиксированы единичные случаи инфицирования вариантами ВИЧ-1, которые ранее не выявлялись. Так, при филогенетическом анализе образец № 103605 от пациентки с диагнозом «ВИЧ-инфекция», установленным в 2010 г., заразившейся половым путем, с высоким уровнем bootstrap-поддержки (100%) образовал единую ветвь с нуклеотидными последовательностями, принадлежащими суб-субтипу А7 из Камеруна (KR229757) и Нигерии (KR229757). Вариант 7605 от ВИЧ-инфицирован-

ной пациентки из Республики Саха (Якутия) был родственен вирусам субтипа С из Ботсваны (1999 г., AF443085) и Южной Африки (2007 г., KX791479, FJ199808). Образец № 86405, полученный от ВИЧ-инфицированного пациента 1968 г.р., предположительно инфицированного в 2014 г. в Санкт-Петербурге половым путем, объединился с вариантами субтипа G, выделенными в других регионах России в 2015, 2020 гг. (GenBank MK931497, OL792514).

Следует отметить, что на территориях ДФО, помимо субтипов А, В и С, в последние годы регистрируется появление циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1.

В настоящем исследовании для 20 проб, полученных из Якутии, которые по результатам предварительного генотипирования были отнесены к рекомбинантным вариантам вируса, проведен дополнительный филогенетический анализ (рис. 2).

Так, образец № 106105 от мужчины 1986 г.р., инфицированного при гомосексуальном контакте, с высокой достоверностью (100%) сформировал общую ветвь с образцами рекомбинантной формы CRF01_AE из Таиланда (GenBank KF745406), Кувейта (GenBank KX155617), Испании (GenBank GU326188).

Генетические варианты ВИЧ-1, отнесенные по результатам предварительного субтипирования к рекомбинантным вариантам CRF02_AG и CRF63_02A6, распределились на филограмме на 2 группы. В первую группу вошли 6 проб, которые оказались наиболее близки к генетическим вариантам CRF02_AG ВИЧ-1, но при этом образовали три кластера. Один был сформирован нуклеотидной последовательностью (67605), полученной от пациентки 2002 г.р., предположительно инфицированной в Республике Кыргызстан в результате бытового парентерального контакта с ВИЧ-инфицированным. Во второй кластер вошли 4 последовательности от пациентов, инфицированных в результате гетеросексуальных контактов в Республике Саха (Якутия). Данная группа оказалась наиболее генетически близка к штаммам ВИЧ-1, выделенным в 2017 и 2021 гг. в Республике Кыргызстан (GenBank MG798995, OL752848, OL752852). Образец № 85605 сформировал единую ветвь с образцами, выделенными в 2013 году в Мурманске (GenBank KX432120) и в 2015 г. в Узбекистане (GenBank MF497152.1).

Тринадцать образцов образовали единый кластер с образцами циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1 CRF63_02A1, выделенными в разные годы на территориях Сибирского федерального округа, где данный геновариант имеет существенное значение в эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции, и Южного федерального округа. В данный кластер также вошли нуклеотидные последовательности вирусных штаммов из рабочей коллекции лаборатории ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, сформированной в 2016–2019 гг., в частности, из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов Амурской области и Хабаровского края. Самое раннее инфицирование вирусом варианта CRF63_02A6 было зафиксировано в 2000 году у пациента, который являлся потребителем инъекционных наркотиков.

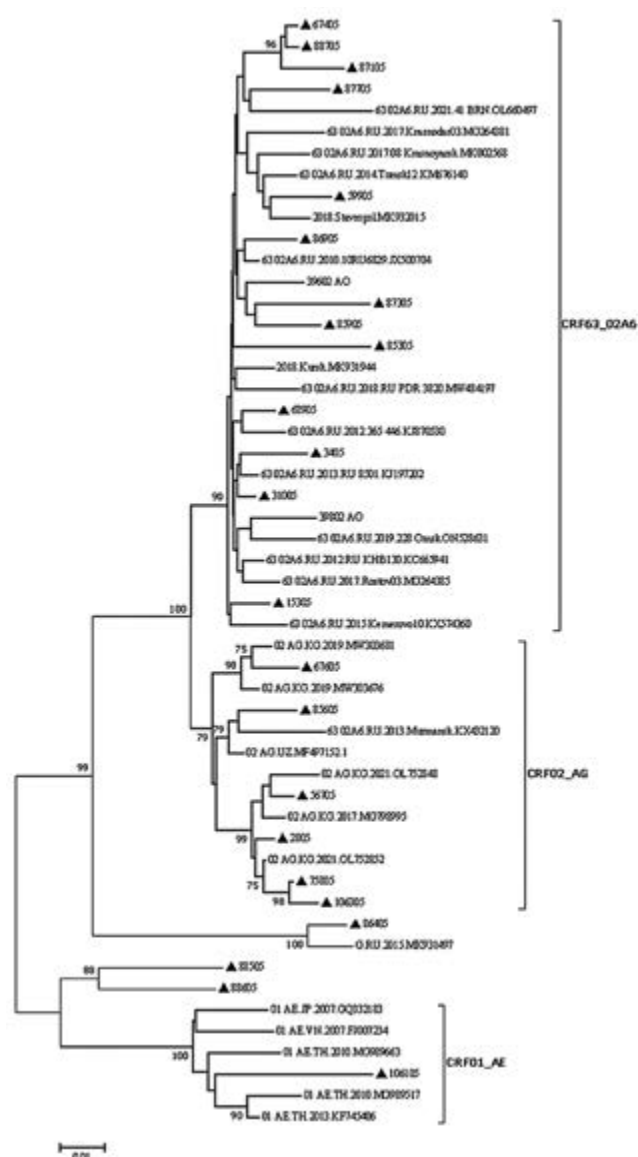


Рис. 2. Результаты филогенетического анализа рекомбинантных вариантов ВИЧ-1, выявленных на территории Республики Саха (Якутия). Примечание: филогенетическое дерево построено с помощью метода Neighbor-joining.

Последовательности ВИЧ-1, изученные в данной работе, выделены черными треугольниками. Обозначение референс-последовательностей ВИЧ-1 соответствует коду GenBank.

Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70
Fig. 2. Results of phylogenetic analysis of HIV-1 recombinant variants detected in the Republic Sakha (Yakutia). Note: phylogenetic tree was constructed with Neighbor-joining method. HIV-1 sequences that were studied in the research are tagged with black triangles. HIV-1 reference sequences correspond with GenBank code. Bootstrap indices exceeding 70 are specified

Проведенное исследование показало, что на фоне продолжающегося преобладания суб-суб-типа A6 в Республике Саха (Якутия) в последние годы увеличивается доля других генетических форм вируса (субтип B, субтип G, субтип C, рекомбинантные формы CRF02_AG, CRF63_02A6, CRF01_AE), которые ранее получили распростра-

нение в других регионах России и странах ближнего и дальнего зарубежья.

Помимо определения типовой и субтиповой принадлежности возбудителей у пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих в Республике Саха (Якутия), проведен анализ резистентности к антиретровирусным препаратам (АРВП) — ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ, ННИОТ).

устойчивость одновременно к трем классам АРВП (ИП+НИОТ+ННИОТ).

Спектр первичных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП, выявленных среди обследованных пациентов, представлен в табл. 2.

Как видно из представленных данных, наиболее распространенной мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ являлась замена M184V ($41,5 \pm 4,4\%$), связанная со снижением чувствительности к ламивудину (ЗТС), эмтрицитабину (ФТС) и абакавиру

Таблица 2

Выявленные мутации лекарственной устойчивости среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Саха (Якутия), получавших АРВП (n=123)

Table 2

Detected drug resistance mutations that were revealed among examined HIV-infected patients undergoing ART in the Republic Sakha (Yakutia) (n=123)

Мутации к НИОТ	Абс. число	%	Мутации к ННИОТ	Абс. число	%	Мутации к ИП	Абс. число	%
M41L	1	0,8	L100I	2	1,6	M46I	3	2,4
K65R	13	10,6	K101E/P	14	11,4	F53L	1	0,8
D67N/G/E	4	3,3	K103N	12	9,8	I54V	1	0,8
K70R/E	5	4,1	Y181C	10	8,1	G73S	1	0,8
L74V/I	3	2,4	Y188H/C	2	1,6	V82A	1	0,8
Y115F	4	3,3	G190S	20	16,3	I84V	1	0,8
M184V	51	41,5	P225H	2	1,6	—	—	—
T215F/Y	4	3,3	M230L	1	0,8	—	—	—
K219Q/E	8	6,5	—	—	—	—	—	—

Все 123 обследованных пациента имели опыт АРТ. Показатели вирусной нагрузки на момент проведения исследования варьировали от 1400 до 1 000 040 копий РНК/мл. При проведении АРВП чаще использовали следующие схемы: абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС), зидовудин/ламивудин (AZT/ЗТС), тенофовир/ламивудин (TDF/ЗТС). Третьим препаратом схемы были либо эфавиренз (EFV), либо лопинавир/ритонавир (LPV/r), либо ралтегравир (RAL). Первичные мутации лекарственной устойчивости из перечня Стэнфордской базы данных были выявлены у 65 пациентов, получающих АРВП (65/123, $52,8 \pm 4,5\%$).

Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к препаратам группы ИП, обнаружены у 1 человека ($1,5 \pm 1,5\%$), к препаратам НИОТ — у 15 человек ($23,1 \pm 5,2\%$), к препаратам группы ННИОТ — у 9 пациентов ($13,8 \pm 4,3\%$).

Лекарственная устойчивость (ЛУ) одновременно к двум классам препаратов была обнаружена у 37 ($56,9 \pm 6,1\%$) пациентов к НИОТ+ННИОТ, у 2 ($3,1 \pm 2,1\%$) — к ИП+НИОТ. У 1 ($1,5 \pm 1,5\%$) ВИЧ-инфицированного выявлена лекарственная

(АВС). Особенность этой мутации состоит в том, что, придавая вирусу устойчивость к перечисленным выше препаратам, она повышает восприимчивость к зидовудину (AZT, ZDV) и тенофовиру (TDF), что обуславливает целесообразность сохранения указанных комбинаций препаратов в текущей схеме терапии [20]. У 13 ($10,6 \pm 2,8\%$) пациентов обнаружена мутация K65R, снижающая восприимчивость к TDF, АВС, ЗТС, ФТС и повышающая чувствительность к AZT. Данная мутация имеет большое клиническое значение, так как при наличии ее сочетания с мутацией M184V/I рекомендовано менять схему терапии, включающую АВС, d4T, TDF и ЗТС [21].

Среди мутаций, вызывающих высокий уровень ЛУ к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), чаще встречалась мутация G190S, которая является самой распространенной мутацией к ННИОТ и возникает при приеме NVP и EFV, вызывая к ним резистентность. Следующими по распространенности мутаций к ННИОТ, ассоциированных с ЛУ различного уровня к ним, были мутации в положении 101 и 103.

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ИП, обнаружены только у 4 ($3,3 \pm 1,6\%$) пациентов, что может быть связано с более высоким генетическим барьером у препаратов данной группы. Самой распространенной мутацией была M46I, оказывающая влияние на чувствительность к препаратам ИП: дарунавиру (DRV/r), атазанавиру (ATV/r), лопинавиру (LPV/r).

Резистентность высокого уровня наиболее часто выявлялась к эмтрицитабину (НИОТ), ламивудину (НИОТ), невирапину (ННИОТ), эфавирензу (ННИОТ) (рис. 3).

Среди мутаций полиморфизма можно отметить замену K20I в гене протеазы, которая характерна для вариантов вируса G и CRF02_AG. Данная мутация была обнаружена во всех образцах, принадлежащих к рекомбинантным формам CRF02_AG, CRF63_02A1 и субтипу G. Компенсаторная мутация A62V, характерная для субтипа A, встречалась у 49 из 123 ($39,8 \pm 4,4\%$) обследуемых пациентов. Эта мутация связана с развитием устойчивости только при наличии мутации Q151M и описана ранее как естественный полиморфизм генома ВИЧ-1.

Отсутствие первичных мутаций лекарственной устойчивости у 26 ($52 \pm 4,5\%$) пациентов, получающих АРТ, может свидетельствовать о низкой приверженности к лечению. Данный факт требует проведения дальнейших углубленных исследований.

Полученные результаты использованы в практической работе специалистами ГБУ «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» с целью установления причины вирусологической и/или иммунологической неэффективности АРВТ и подбора схем терапии.

Заключение. Проведенное молекулярно-генетическое исследование ВИЧ-инфекции на территории Республики Саха (Якутия), входящей в состав Дальневосточного федерального округа, показало, что среди обследованных в 2016–2022 гг. ВИЧ-инфицированных пациентов продолжает доминировать суб-субтип A6, который был зарегистрирован у 78% обследованных. На территории Республики также зафиксированы субтипы B, C и G, которые были выявлены в 3,3%, 0,8% и 0,8% случаев соответственно. В 16,2% случаев были обнаружены

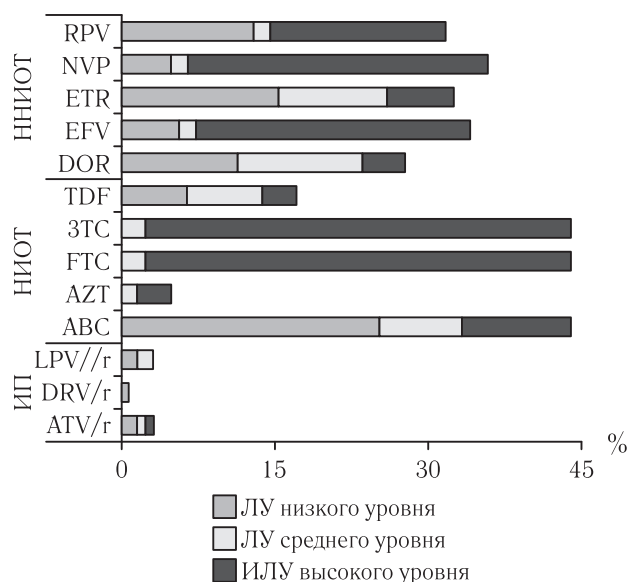


Рис. 3. Частота возникновения и уровень лекарственной устойчивости к АРВП классов НИОТ, ННИОТ и ИП среди ВИЧ-инфицированных пациентов Республики Саха (Якутия), получавших АРВТ

Fig. 3. Prevalence and level of drug resistance to NRTIs, NNRTIs and PI ART drugs among HIV-infected patients undergoing ART residing in the Republic Sakha (Yakutia)

рекомбинантные формы вируса. Таким образом, результаты исследования выявили изменения в генетическом профиле вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ-1), циркулирующих в последние годы на территории Республики Саха (Якутия).

У ВИЧ-инфицированных больных, получавших АРВТ в период 2016–2022 гг., первичные мутации резистентности к какому-либо классу препаратов установлены в 52,8% случаев.

Подтверждена актуальность использования современных молекулярно-генетических методов диагностики в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, проводимых с целью мониторинга циркуляции геновариантов ВИЧ, понимания их эволюции и эпидемиологических особенностей ВИЧ-инфекции на различных территориях.

Все полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank: №MT044348-MT044354, MZ733705, MK512422-MK512425, MK512434-MK512440, MG969354-MG969356, OM827180-OM827212, OQ297613-OQ297672, OQ241517-OQ241519, OQ676438-OQ676441.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthreshle L., Cloherty G.A., Berg M.G., Rodgers M.A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020. Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246.

2. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.
3. Schlösser M., Kartashev V.V., Mikkola V.H., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., Suladze A., Tverdokhlebova T., Hutt K., Heger E., Knops E., Böhm M., Di Cristanziano V., Kaiser R., Sönnnerborg A., Zazzi M., Bobkova M., Sierra S. HIV-1 Sub-Subtype A6: Settings for Normalised Identification and Molecular Epidemiology in the Southern Federal District, Russia // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 4. v12040475. doi: 10.3390/v12040475.
4. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev.* 2013. Vol. 15, No. 4. P. 204–212.
5. Diez-Fuertes F., Cabello M., Thomson M.M. Bayesian phylogeographic analyses clarify the origin of the HIV-1 subtype A variant circulating in former Soviet Union's countries // *Infect. Genet. Evol.* 2015. Vol. 33. P. 197–205. doi: 10.1016/j.meegid.2015.05.003.
6. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A., Delgado E., Casado G., Munoz M., Carmona R., et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemically transmitted viruses // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 2007. Vol. 23. P. 1599–1604. doi: 10.1089/aid.2007.0166.
7. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV Type 1 Genetic Variant Spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
8. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеец А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
9. Антонова А.А., Туманов А.С., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Глинкина Л.Н., Кулагин В.В., Шемшюра А.Б., Лебедев П.В., Хотелева Л.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль и характеристика мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 20–30. [Antonova A.A., Tumanov A.S., Lebedev A.V., Kozyennova E.V., Glinkina L.N., Kulagin V.V., Shemshura A.B., Lebedev P., Khoteleva L.V., Bobkova M.R. Genetic profile and characteristics of HIV-1 drug resistance mutation in the Krasnodar region over the 2014 to 2019. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 2, pp. 20–30 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-20-30>.
10. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Найденова Е.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Чурина М.А., Виролайн П.А., Тотоян А.А. Генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в Калининградской области // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 4. С. 310–321. [Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Naidenova E.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Churina M.A., Virolainen P.A., Totolian A.A. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-119.
11. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Рукавицын Д.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Ракчеева О.В., Васильева А.В., Туманов А.С., Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Лойфман Е.А., Старухина И.Н., Кустова О.И., Половица Н.В., Липская Н.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // *Вопросы вирусологии*. 2014. Т. 59, № 4. С. 31–36. [Kazennova E.V., Neshumayev D.A., Rukavitsyn D.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Rakcheeva O.V., Vasilyeva A.V., Tumanov A.S., Vorontsova G.A., Kuznetsova A.V., Loyfman E.A., Staruchina I.N., Kustova O.I., Polovica N.V., Lipskaya N.A., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of the HIV infection in the Blagoveshchensk and Khabarovsk Area (Russian Far East). *Problems of Virology*, 2014, Vol. 59, No. 4, pp. 31–36 (In Russ.)].
12. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Циркулирующие рекомбинантные формы ВИЧ-1 на территориях Дальневосточного федерального округа // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2021. № 40. С. 79–87. [Kotova V.O., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A., Trotsenko O.E. Circulating recombinant forms of HIV-1 in constituent entities of the far eastern federal district. *The Far eastern Journal of Infectious Pathology*, 2021, No. 40, pp. 79–87 (In Russ.)].
13. Казеннова Е.В., Лага В.Ю., Громов К.Б., Санков М.Н., Попова Е.С., Игумнова Е.Г., Опарина Е.Н., Сорокина Т.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции в северных портовых городах России // *Вопросы вирусологии*. 2017. Т. 62, № 4. С. 154–161. [Kazennova E.V., Laga V.Y., Gromov K.B., Sankov M.N., Popova E.S., Igumnova E.G., Oparina E.N., Sorokina T.A., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of HIV infection in Northern seaports of Russia). *Problems of Virology*, 2017, Vol. 62, No. 4, pp. 154–161 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0507-4088-2017-62-4-154-161.
14. Туманов А.С., Казеннова Е.В., Громов К.Б., Ломакина Е.А., Зозуля Е.Ю., Берсенева П.Г., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции в Сахалинской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 3. С. 113–120. [Tumanov A.S., Kazennova E.V., Gromov K.B., Lomakina E.A., Zozulya E.Yu., Berseneva P.G., Bobkova M.R. The Molecular epidemiological analysis of HIV infection in Sakhalin region, Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 113–120 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-113-120.

15. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, выделенных в субъектах Дальневосточного федерального округа // *Вопросы вирусологии*. 2019. Т. 64, № 2. С. 79–89. [Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A. Molecular genetic characteristics of HIV-1 variants isolated in the subjects of the Russian Far East. *Problems of Virology*, 2019, Vol. 64, No. 2, pp. 79–89 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-2-79-89.
16. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Янович О.А., Щищанов Ю.В., Павлова М.Н., Шмакова Т.И. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Еврейской автономной области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. № 4. С. 90–99. [Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A., Yanovich O.A., Schikanov Yu.V., Pavlova M.N., Shmakova T.I. Molecular-epidemiological characteristics of HIV-1 variants circulating in the Jewish Autonomous Region territory. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, No. 4, pp. 90–99 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-90-99.
17. Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Гришечкин А.Е., Лага В.Ю., Саламов Г.Г., Туманов А.С., Парыгина О.А., Рузаева Л.А., Грезина Л.А., Серкина Т.П., Кауфман О.А., Ооржак Н.Д., Лукашов В.В., Бобкова М.Р. Генетические варианты ВИЧ-1 в азиатской части России (2005–2010) // *Вопросы вирусологии*. 2013. Т. 58, № 4. С. 28–35. [Kazennova E.V., Vasilyev A.V., Lapovok I.A., Grishchkin A.E., Laga V.Yu., Salamov G.G., Tumanov A.S., Parygina O.V., Ruzaeva L.A., Grezina L.A., Serkina T.P., Kaufman O.A., Oordjak N.D., Lukashov V.V., Bobkova M.R. HIV-1 Genetic Variants in the Asian Part of Russia: a Study (2005–2010). *Problems of Virology*, 2013, Vol. 58, No. 4, pp. 28–35 (In Russ.)].
18. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // *Mol. Biol. Evol.* 2016. Vol. 33, No. 7. P. 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
19. Kazennova E., Laga V., Lapovok I., Glushchenko N., Neshumayev D., Vasilyev A., Bobkova M. HIV-1 Genetic Variants in the Russian Far East // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 8. P. 742–752. doi: 10.1089/aid.2013.0194.
20. Melikian G.L., Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J., Kaufman D., Towner W., Troia-Cancio P.V., Zolopa A., Robbins G.K., Kagan R., Israelski D., Shafer R.W. Standardized Comparison of the Relative Impacts of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Mutations on Nucleoside RT Inhibitor Susceptibility // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. No. 5. P. 2305–2313. doi: 10.1128/aac.05487-11.
21. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Лаповок И.А., Салеева Д.В., Кравченко А.В., Покровский В.В. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11, № 3. С. 53–62. [Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Lapovok I.A., Saleeva D.V., Kravchenko A.V., Pokrovsky V.V. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on art in Russia in 2013–2021. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*, 2021, Vol. 11, No. 3, pp. 53–62 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2021.11.3.53-62.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 06.07.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — В. О. Котова. Вклад в сбор данных — Л. С. Соколова, В. Н. Кулагина, Р. Н. Федорова. Вклад в анализ данных и выводы — В. О. Котова, Л. А. Балахонцева, Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко. Вклад в подготовку рукописи — В. О. Котова, О. Е. Троценко.

Сведения об авторах:

Котова Валерия Олеговна — заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvaid@mail.ru; ORCID 0000-0001-9824-7025; SPIN 5424-8491;

Троценко Ольга Евгеньевна — доктор медицинских наук, директор федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: adm@hniiem.ru; ORCID 0000-0003-3050-4472; SPIN 1088-8195;

Балахонцева Людмила Анатольевна — руководитель Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvaid@mail.ru; ORCID 0000-0002-3209-7623;

Базыкина Елена Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvaid@mail.ru; ORCID 0000-0002-5695-6752; SPIN 7281-5407;

Соколова Лариса Степановна — врач-лаборант высшей квалификационной категории централизованной клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД»; 677005, г. Якутск, ул. Стадхуина, д. 81/8; e-mail: aids2001@mail.ru; ORCID 0009-0006-2918-8678;

Кулагина Валентина Николаевна — врач-терапевт государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД»; 677005, г. Якутск, ул. Стадхуина, д. 81/8; e-mail: aids2001@mail.ru; ORCID 0009-0006-3678-892X;

Федорова Регина Николаевна — врач-терапевт государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД»; 677005, г. Якутск, ул. Стадхуина, д. 81/8; e-mail: aids2001@mail.ru; ORCID 0009-0007-4090-9285.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.21

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-84-94>

ХРОНОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ ЭВОЛЮЦИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ В СТРУКТУРЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

^{1,2}Т. Ю. Курганова, ¹С. В. Огурцова, ^{1,3}Е. В. Боева*, ¹М. А. Матвеева, ²Т. Н. Мельникова, ^{1,3}Н. А. Беляков¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Вологодский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Вологда, Россия³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определить общие закономерности и отличительные особенности формирования эпидемии ВИЧ-инфекции в хронологии на различных административных территориях Вологодской области.

Материалы и методы. Проведен анализ данных карт эпидемиологического обследования очагов ВИЧ-инфекции, отчетов «Причины смертности инфицированных ВИЧ», статистических наблюдений: формы № 61 «Сведения о контингенте больных ВИЧ-инфекцией», формы № 4 федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН), формы Вологодского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, материалов Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД. Выполнены динамическое наблюдение за эпидемией ВИЧ-инфекции в Вологодской области (с 1995 г.) и оценка результативности национального проекта по борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Результаты и их обсуждение. На территории Вологодской области сохраняется тенденция устойчивости показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Увеличивается пораженность населения, сопровождающаяся выявлением больных на поздних стадиях с проявлением вторичных заболеваний. В регионе эпидемия ВИЧ-инфекции соответствует основным тенденциям течения эпидемического процесса в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) с некоторыми отличиями. Доминирующими путями передачи являются парентеральный (39,9% в 2021 г.) и гетеросексуальный. За последние 5 лет наметилась тенденция роста гомосексуальной передачи инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), доля которой увеличилась в 2021 г. в 2 раза по сравнению с 2017 г. и составила 3,1%. Показатель выявляемости в 2021 г., рассчитанный на 100 тыс. обследованных, в Вологодской области составлял 111,3 (в СЗФО — 160,1). Наиболее высокая выявляемость ВИЧ-инфекции отмечалась среди МСМ — 14,3% (в СЗФО — 4,1%), среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) — 1,0% (в СЗФО — 1,1%), среди лиц, находящиеся в местах лишения свободы, — 1,8% (в СЗФО — 1,8%). Одной из основных причин смертности ВИЧ-инфицированных пациентов является позднее выявление заболевания и начало антиретровирусной терапии (АРТ). За весь период наблюдения наиболее интенсивно эпидемия протекала в г. Череповце и Вологде, с 2000 г. отмечалось постепенное распространение инфекции с вовлечением в процесс в сельской местности.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют важность реализации отличных друг от друга моделей основных этапов диагностики, профилактики и лечения людей в городской и сельской местности, что входит в развиваемую концепцию персонализированной ВИЧ-медицины. Необходимо проведение дополнительных мероприятий по активному выявлению и постановке на диспансерный учет пациентов, формированию приверженности к диспансерному наблюдению и терапии, своевременному назначению АРТ, внедрению новых подходов оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в районах области.

Ключевые слова: эпидемический процесс, ВИЧ-инфекция, пути передачи, заболеваемость, распространенность, смертность

*Контакт: Боева Екатерина Валериевна, kathrine.boeva@yandex.ru

CHRONOLOGY AND PROBLEMS OF THE EVOLUTION OF HIV INFECTION IN THE VOLOGDA REGION IN THE STRUCTURE OF THE NORTH-WEST OF THE RUSSIAN FEDERATION

^{1,2}T. Yu. Kurganova, ¹S. V. Ogurtsova, ^{1,3}E. V. Boeva*, ¹M. A. Matveeva, ²T. N. Melnikova, ^{1,3}N. A. Belyakov

¹St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

²Vologda Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Vologda, Russia

³Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Aim. To determine the general patterns and distinctive features of the formation of the HIV epidemic in chronology in various administrative territories of the Vologda Region.

Materials and methods. The data of the epidemiological survey maps of HIV infection foci, reports «Causes of mortality of HIV-infected», statistical observations were analyzed: form No. 61 «Information on the contingent of HIV-infected patients», form No. 4 of the Federal State Statistical Observation, forms of the Vologda Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, materials of the North-Western District Center for the Prevention and Control of AIDS. Dynamic monitoring of the HIV epidemic in the Vologda Region (since 1995) and evaluation of the effectiveness of the national project to combat HIV infections were carried out.

Results and discussion. On the territory of the Vologda Region, the trend of stability of the indicator of HIV infection remains. The prevalence of the population is increasing, accompanied by the identification of patients at late stages with the manifestation of secondary diseases. In the region, the HIV epidemic corresponds to the main trends of the epidemic process in the North-Western Federal District (NWFD) with some differences. The dominant transmission routes are parenteral (39.9% in 2021) and heterosexual. Over the past 5 years, there has been an upward trend in homosexual transmission of infection among men who have sex with a men (MSM), the share of which increased in 2021 by 2 times compared to 2017 and amounted to 3.1%. The detection rate in 2021, calculated for 100 thousand surveyed, in the Vologda Region was 111.3 (in the NWFD — 160.1). The highest detection rate of HIV infection was observed among MSM — 14.3% (in the NWFD — 4.1%), among injecting drug users (IDUs) — 1.0% (in the NWFD — 1.1%), among persons in prison — 1.8% (in the NWFD — 1.8%). One of the main causes of death in HIV-infected patients is the late detection of the disease and the initiation of antiretroviral therapy (ART). During the entire period of observation, the epidemic was most intense in Cherepovets and Vologda, since 2000 there has been a gradual spread of infection with involvement in the process in rural areas.

Conclusion. The results obtained demonstrate the importance of implementing different models of the main stages of diagnosis, prevention and treatment of people in urban and rural areas, which is included in the developing concept of personalized HIV medicine. It is necessary to carry out additional measures for the active identification and registration of dispensary patients, the formation of adherence to dispensary monitoring and therapy, the timely appointment of ART, the introduction of new approaches to providing medical care to HIV-infected patients in the districts of the region.

Keywords: epidemic process, HIV infection, transmission routes, morbidity, prevalence, mortality

*Contact: Ekaterina Valerievna Boeva, kathrine.boeva@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курганова Т.Ю., Огурцова С.В., Боева Е.В., Матвеева М.А., Мельникова Т.Н., Беляков Н.А. Хронология и проблемы эволюции ВИЧ-инфекции в Вологодской области в структуре Северо-Западного региона Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 84–94, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-84-94>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kurganova T.Yu., Ogurtsova S.V., Boeva E.V., Matveeva M.A., Melnikova T.N., Belyakov N.A. chronology and problems of the evolution of HIV infection in the Vologda region in the structure of the North-West of the Russian Federation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 84–94, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-84-94>.

© Курганова Т.Ю. и соавт., 2023.

Введение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) неоднократно обращала внимание специа-

листов на то, что на фоне определенных успехов в мире Восточная Европа, страны бывшего СССР,

некоторые центральные и южные территории Африки имеют худшие показатели по ВИЧ-инфекции [1].

В Вологодской области от момента выявления первого случая ВИЧ-инфекции прошло более 25 лет. За весь период развития эпидемического процесса, с учетом рекомендаций и имеющихся инструментов, неоднократно проводились системные и локальные программы и мероприятия, направленные на противодействие распространению инфекции. Вместе с тем ситуация по-прежнему остается нестабильной, проблемы ВИЧ-инфекции сохраняют свою актуальность и значимость [2, 3].

Цель. Определение общих закономерностей и различий формирования эпидемии ВИЧ-инфекции в хронологии на различных административных территориях Вологодской области с оценкой эпидемической ситуации и причин неравномерного распространения инфекции на территориях региона и влияния отдельного субъекта на ситуацию в округе.

Материалы и методы. Проведен анализ данных карт эпидемиологического обследования очагов ВИЧ-инфекции, отчетов «Причины смертности инфицированных ВИЧ», статистических наблюдений: формы № 61 «Сведения о контингенте больных ВИЧ-инфекцией», формы № 4 федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН), формы Вологодского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, материалов Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД.

В рамках исследования проведено динамическое наблюдение за эпидемией ВИЧ-инфекцией в Вологодской области, начиная с 1995 г., с выявлением изменений в лучшую или худшую сторону, сравнением городской и сельской местностей, и аналитических выводов, используя формы официального и традиционного статистического учета на территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) [2]. Сопоставлены эпидемиологические данные Вологодской области, отдельных районов области и двух городских структур — г. Вологды и г. Череповца, СЗФО и Российской Федерации (РФ) в целом.

Дополнительно проведена оценка результативности и достижения целей национального проекта по борьбе с ВИЧ-инфекцией на исследуемой территории.

Результаты и их обсуждение. Вологодская область входит в состав СЗФО РФ. Численность населения региона составляет 1 138 694 чел., и по данному показателю он занимает 42-е место

по России. Административно регион разделен на 26 муниципальных образований и 2 городских округа (г. Вологда и г. Череповец). В городских округах проживает 616 тыс. чел. — 54,1% общей численности населения области [4].

Вологодская область является территорией с уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией ниже среднероссийского, регион занимает 61-е место в рейтинге субъектов РФ по данному показателю и седьмое место по СЗФО [5].

Кумулятивное число лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в области на конец 2021 г. составляло 3760 чел. Показатель пораженности населения равен 310,9 на 100,0 тыс. населения, что в 2,5 раза ниже среднероссийского уровня (763,8). Всего за весь период наблюдения зарегистрировано 5059 случаев ВИЧ-инфекции, из них 1299 (25,6%) с летальным исходом.

С 2019 г. отмечается снижение частоты выявления новых случаев ВИЧ-инфекции. В 2021 г. зарегистрировано 358 новых случаев ВИЧ-инфекции (в 2020 г. — 365), заболеваемость на протяжении последних трех лет остается на уровне 31,8 на 100 тыс. населения.

Ситуация по ВИЧ-инфекции в Вологодской области имеет те же тенденции развития эпидемического процесса как в СЗФО и РФ и в целом производит достаточно благоприятное впечатление, поскольку уровень пораженности и заболеваемости ниже средних по РФ и СЗФО (рис. 1). Вместе с тем в перспективе развития процесса и скорости распространения болезни линейная кривая имеет тенденцию к росту (рис. 1) [6, 7].

По данным аналитического обзора «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации в 2020 году» показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (число новых случаев на 100 тыс. населения) на территориях СЗФО в 2020 г. уменьшился по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. и составлял 36,3 на 100,0 тыс. населения (–11,5%), в Вологодской области показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией также уменьшился в 2020 г. и составлял 31,7 на 100 тыс. населения (–8,2%) [8]. В 2021 г. показатель заболеваемости в области не изменился, в СЗФО — увеличился на 5%. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, рассчитанная на 100 тыс. жителей, в Вологодской области ниже, чем средняя по СЗФО, на 12 единиц (табл. 1).

В структуре случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в СЗФО за весь период наблюдения

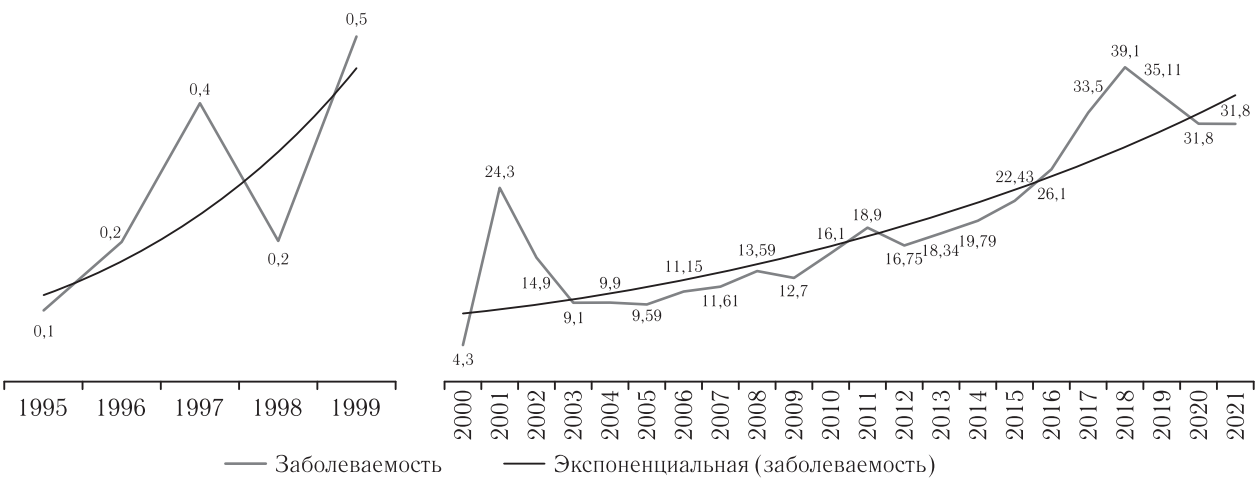


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Вологодской области, СЗФО и России
Fig. 1. Dynamics of the incidence of HIV infection in the Vologda Region, NWFD and Russia

Сравнительная оценка основных показателей по ВИЧ-инфекции в Вологодской области и в СЗФО в 2021 г.

Table 1
Comparative assessment of the main indicators on HIV infection in the Vologda Region with the indicators of the NWFD in 2021

Показатель	СЗФО	Вологодская область	Сравнение, %
Заболееваемость на 100,0 тыс. населения	36,1	31,7	-12,2
Пораженность на 100,0 тыс. населения	813,4	310,9	-61,7
Охват скрининговыми исследованиями на ВИЧ-инфекцию, %	23,7	28,2	+18,9
Выявляемость ВИЧ-инфекции на 100,0 тыс. обследованных, код 102	1064,0	1004,1	-5,6
Выявляемость ВИЧ-инфекции на 100,0 тыс. обследованных, код 103	4111,2	14 285,7	+247,5
Выявляемость ВИЧ-инфекции на 100,0 тыс. обследованных, код 104	287,9	129,6	-54,9
Выявляемость ВИЧ-инфекции на 100,0 тыс. обследованных, код 112	1801,7	1809,8	+0,4
В структуре путей передачи доля внутривенного введения наркотиков, %	26,4	39,9	+51,1%
Доля ВИЧ+ из числа ПИН, зарегистрированных в наркослужбе, %	36,9	20,7	-43,9%
Охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов, %	85,6	92,4	+7,9%
Охват АРТ от состоящих на диспансерном учете, %	77,2	92,0	+19,2%

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; код 102 — лица, употребляющие психоактивные вещества; код 103 — мужчины, имеющие секс с мужчинами (МСМ); код 104 — лица с подозрением или подтвержденным диагнозом инфекций, передаваемых половым путем; код 112 — лица, находящиеся в местах лишения свободы.

на конец 2021 г., на область приходилось 3,3%. Наиболее вовлеченными в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в области и в СЗФО в целом являются лица в возрасте 30–44 лет, их доля в возрастной структуре ВИЧ-инфицированных в Вологодской области составляла 67,0%, в СЗФО — 58,1%. Среди ВИЧ-инфицированных преобладали мужчины. Передача вируса осуществлялась преимущественно при гетеросексуальных контактах (в Вологодской области — 57,0%, в СЗФО — 68,4%).

В Вологодской области в распространении ВИЧ-инфекции имеет большое значение передача вируса при внутривенном употреблении наркотиков (новая волна ВИЧ среди наркопотребителей в 2017 г., когда доля парентерального пути переда-

чи составила 49,4%) [9]. В 2021 г. в области о внутривенном употреблении наркотиков сообщили 39,9% вновь выявленных ВИЧ-инфицированных, в СЗФО — 26,4% (+51,1%). Такая картина определяет некоторые различия эпидемической ситуации ВИЧ-инфекции в Вологодской области. Немаловажным показателем, формирующим эпидемический процесс, является распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), стоящих на учете в наркологической службе. При высоком уровне зарегистрированных ПИН в Вологодской области (177,0 на 100 тыс. населения в 2020 г. при 105,8 в СЗФО и 116,1 в 2021 г. при 93,1 в СЗФО) остается низким удельный вес ВИЧ-позитивных из числа зарегистрированных ПИН в наркослужбе

(19,2% в 2020 г. при 36,9% в СЗФО и 20,7% в 2021 г. при 36,9% в СЗФО). Такая картина, по-видимому, свидетельствует о скрыто протекающей эпидемии ВИЧ-инфекции среди наркопотребителей, когда факт употребления психоактивных веществ (ПАВ) внутривенно часто устанавливается при проведении эпидемиологического расследования специалистами Центра СПИД Вологодской области, при этом под наблюдение наркологической службы данные пациенты не попадают.

В регионе на постоянной основе проводится целенаправленная работа по раннему выявлению

4,1%), среди ПИН — 1,0% (в СЗФО — 1,1%), среди лиц, находящиеся в местах лишения свободы, — 1,8% (в СЗФО — 1,8%).

Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в Вологодской области, согласно результатам проведенного ретроспективного анализа многолетней динамики заболеваемости, прошел два периода развития: предэпидемический (1995–1999 гг.) и период эпидемии (2000–2021 гг.) (рис. 2).

В течение периода с 2000 по 2021 г. отмечено вовлечение в эпидемический процесс всех муниципальных образований региона, возрастных и соци-

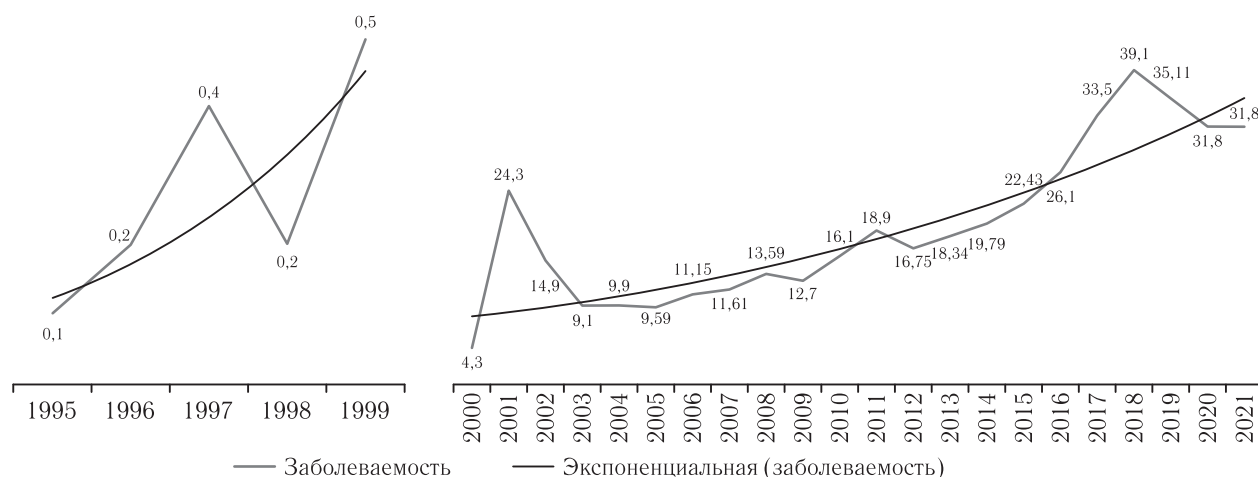


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Вологодской области в 1995–1999 гг. и 2000–2021 гг.
Fig. 2. Dynamics of the incidence of HIV infection in the Vologda Region, 1995–1999 and 2000–2021

ВИЧ-инфекции. По уровню охвата населения в 2021 г. тестированием на ВИЧ-инфекцию Вологодская область находилась на более высоком уровне, чем в среднем по округу. В структуре скринингового обследования на антитела к ВИЧ в Вологодской области в 2021 г., как и в предыдущие годы, преобладали лица, обследованные по клиническим показаниям (в области — 39,2%, в СЗФО — 31,8%), отмечается наиболее высокая доля беременных женщин, обследованных в области — 11,5% (в СЗФО — 7,8%). Наименьший удельный вес в структуре обследований в 2021 г., как и в округе, занимали такие группы, как МСМ (0,02%), лица, занимающиеся оказанием коммерческих сексуальных услуг (0,01%), потребители психоактивных веществ (1,3%) и лица, находящиеся в местах лишения свободы (0,8%).

Показатель выявляемости в 2021 г., рассчитанный на 100 тыс. обследованных, в Вологодской области составлял 111,3 (в СЗФО — 160,1). Наиболее высокая выявляемость ВИЧ-инфекции отмечалась среди МСМ — 14,3% (в СЗФО —

альных групп населения. Наиболее вовлеченным в эпидемию стал г. Череповец, данная территория с самого начала развития эпидемии ВИЧ-инфекции существенно влияла на общие тенденции в регионе.

В целом по районам тенденции роста заболеваемости были близки, но уровень был значительно ниже, чем по области (рис. 3).

Вместе с тем ВИЧ-инфекция распространялась среди жителей сельской местности. К 2005 г. в эпидемический процесс постепенно вошли все районы области. Внедрение лабораторной диагностики и увеличение частоты скрининговых исследований на ВИЧ-инфекцию способствовало ежегодному приросту выявления новых пациентов в период до 2004 г. в среднем в 10 районах области, до 2009 г. — 16, до 2014 г. — 17, до 2019 г. — 22. В структуре новых случаев ВИЧ-инфекции за период с 2000 по 2021 г. на сельские территории приходилось 29,2%.

Таким образом, на территории региона за весь период наблюдения наиболее интенсивно эпидемия протекала в городах Череповец и Вологда, в сельской местности отмечалось постепенное рас-

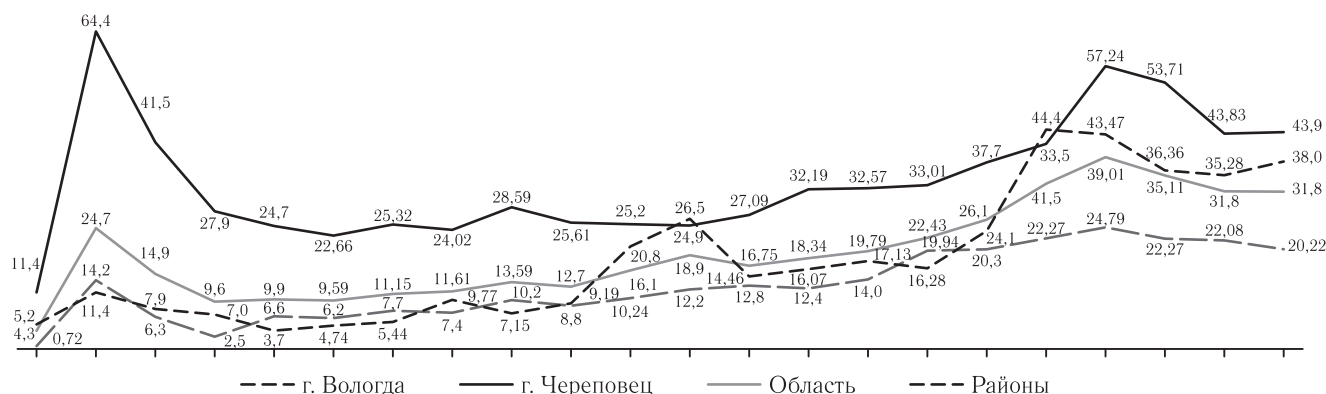


Рис. 3. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в г. Череповце, г. Вологде и районах области

Fig. 3. Dynamics of the incidence of HIV infection in Cherepovets, Vologda and districts of the region

пространение инфекции с вовлечением в процесс всех районов.

В Вологодской области инфекция реализуется всеми путями, характерными для вируса (рис. 4).

Доминирующими путями передачи являются парентеральный и гетеросексуальный. Преобладание парентерального пути передачи в 2000–2002 и 2010–2011 гг. способствовало выражению

и дальнейшему распространению вируса в популяции. В последние годы по мере снижения инъекционного употребления ПАВ уменьшалась роль парентерального пути инфицирования ВИЧ с перераспределением в сторону роста удельного веса полового пути передачи и увеличением числа женщин в общей структуре выявленных случаев ВИЧ-инфекции (табл. 2).

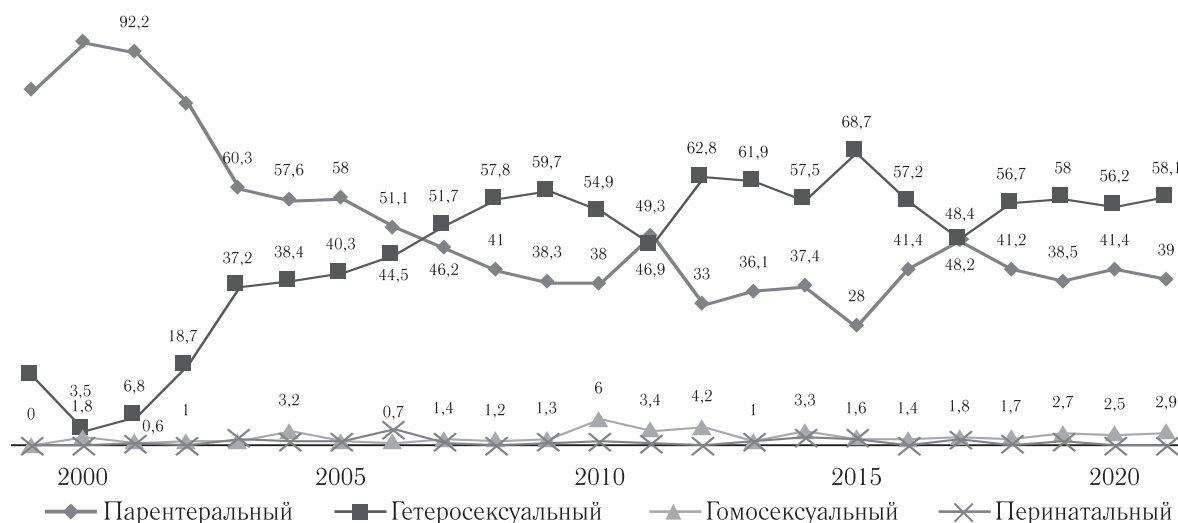


Рис. 4. Структура путей передачи ВИЧ-инфекции в Вологодской области 1995–2021 гг. (без учета неустановленных случаев)

Fig. 4. The structure of HIV transmission routes in the Vologda Region, 1995–2021 (excluding unspecified cases)

му росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Несмотря на рост статистических показателей выявления больных, зависимых от ПАВ, доля нерегистрируемого потребления наркотиков остается высокой. Превалирующее большинство тех, кто пробовал или употребляет ПАВ, не проходили лечение от наркомании и курс реабилитации. Данные пациенты оставались вне поля зрения медицинских специалистов, не обследовались на наличие ВИЧ-инфекции, что способствовало все большему накоплению источников заболева-

За последние 5 лет наметилась тенденция роста частоты гомосексуальной передачи инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), доля которой увеличилась в 2021 г. в 2 раза по сравнению с 2017 г. и составила 3,1%. Данный признак является неблагоприятным и свидетельствует о продолжающейся скрытой эпидемии в этой группе лиц. Ранее обращали внимание на неоднородность распространения гомосексуального полового пути по СЗФО, где доминировали городские образования, и процент этого пути

Таблица 2

Структура наркотического и полового путей передачи ВИЧ-инфекции в разрезе административных территорий Вологодской области (%)

Table 2

The structure of drug and sexual transmission of HIV infection in the context of the administrative territories of the Vologda Region (%)

Территория	Наркотический путь						Половой путь					
	2000	2005	2010	2015	2020	2021	2000	2005	2010	2015	2020	2021
г. Череповец	97,3	64,3	36,3	24,7	34,1	39,4	2,7	34,7	53,4	54,3	44,9	47,4
г. Вологда	87,5	35,7	48,2	37,7	56,2	43,3	12,5	64,3	46,4	56,6	38,4	53,3
Районы	75	54,2	21,1	21,5	19,1	21,8	15	45,8	69,2	59,8	67,8	63,3
Область в целом	94,6	57,9	35,7	25,9	35,7	39,9	5,4	41,2	55,6	58,6	58,2	57,0

среди ВИЧ-инфицированных мужчин был самый высокий в Санкт-Петербурге (до 10%) [10].

Вологодская область является территорией со средним уровнем пораженности населения, в целом 0,31% населения инфицированы ВИЧ, выше среднеобластного уровня пораженности отмечается на 2 муниципальных образованиях: г. Череповец и Чагодощенском районе (табл. 3).

Данные две территории, характеризующиеся значительными показателями заболеваемости и высокой пораженностью населения, имели уро-

охвата диспансерным наблюдением и АРТ высоким остается удельный вес пациентов на стадии вторичных проявлений (4А, 4Б, 4В), который увеличился в 2,4 раза в сравнении с 2005 г. В 2021 г. на старте АРТ 23,5% начали прием препаратов с количеством CD4-лимфоцитов <200 кл/мкл. Из числа наивных пациентов, начавших прием АРТ, 28,6% прервали лечение, в том числе по причине выбытия из региона (58,1%) и смерти (6,7%).

В период пандемии, вызванной новым коронавирусом (COVID-19), заболеваемость ВИЧ-инфек-

Таблица 3

Сравнительные показатели в разрезе территорий Вологодской области в 2021 г.

Comparative indicators by territories of the Vologda Region in 2021

Table 3

Территория	Заболеваемость на 100,0 тыс. населения	Пораженность на 100,0 тыс. населения	Охват тестированием (%) 2022	Смертность на 100,0 тыс. населения на	% наркотического пути	% полового пути
г. Череповец	43,9	442,8	33,44	142,59	52,0	40,5
г. Вологда	38	271,6	31,78	50,4	43,3	44,4
Чагодощенский район	61,4	526,1	29,09	341,99	7,6	75,6
Шекснинский район	45,3	290,1	26,27	138,99	44,8	45,6
Область в целом	31,4	310,3	28,2	83,49	39,9	57,0

вень смертности среди ВИЧ-инфицированных, превышающий средний по региону, за исключением города Вологды, который позднее вступил в эпидемию ВИЧ-инфекции.

Значительный период развития эпидемии во времени обусловил выраженную тенденцию роста показателей смертности ВИЧ-позитивных людей. В табл. 4 представлены основные эпидемиологические черты, характеризующие течение эпидемии ВИЧ-инфекции в Вологодской области в разные годы.

Одной из причин смертности ВИЧ-инфицированных пациентов является позднее выявление заболевания и несвоевременное начало антиретровирусной терапии (АРТ). На фоне увеличения

в Вологодской области была стационарно высокой, что расходилось с наблюдениями в других регионах, вероятнее всего, связано с сохранением числа первичных лабораторных исследований на ВИЧ в субъекте [11, 12].

Анализ ведущих эпидемиологических критериев позволяет сделать вывод о том, что мы еще далеки от намеченного успеха и достижения цели стратегии объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) «95–95–95» [13]. Как следует из публикаций, вышедших из других субъектов и федеральных округов, отставание или невозможность достигнуть намеченных ЮНЭЙДС успехов с имеющимися ресурсами, возможностями и организацией службы в настоящее

Таблица 4

Основные эпидемиологические характеристики течения ВИЧ-инфекции в Вологодской области за 2005–2021 гг.

Table 4

The main epidemiological characteristics of the course of HIV infection in the Vologda Region for 2005–2021

Показатель	2005	2010	2015	2020	2021
Число зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ	119	196	268	369	366
Заболеваемость на 100 тыс. населения	9,6	16,1	20,9	31,7	31,4
Количество ЛЖВ	813	1008	1625	2778	2999
Число ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете	580	929	1495	2614	2708
Состоят на диспансерном учете на стадии вторичных проявлений (4А, 4Б, 4В):	145	255	671	1103	1599
удельный вес от числа ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете, %	25,0	27,4	44,9	42,2	59,0
Количество пациентов с ВИЧ, получавших АРТ:	21	275	675	2004	2223
от нуждавшихся в АРТ, %	100	97,9	60,9	71,8	76,0
от состоящих на диспансерном учете, %	3,6	29,6	45,2	76,7	82,1
от числа ЛЖВ, %	2,6	27,3	41,5	72,1	74,1
Число летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных пациентов	29	46	82	124	120
Смертность ВИЧ-инфицированных на 100 тыс. населения	2,3	4,2	6,9	10,9	10,4
Летальность от числа ЛЖВ, %	3,6	4,6	5,0	4,5	4,0

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия; ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ.

время крайне проблематично, особенно в свете последствий пандемии COVID-19 [14]. В большей мере эти программы продолжают оставаться обоснованным стимулом для развития ВИЧ-медицины в большинстве стран мира.

Приведем обобщенные данные по анализу эпидемии из серии отчетов, опубликованных совместно

Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) и Европейским региональным бюро ВОЗ, в которых с 2007 г. обобщаются данные о ВИЧ и СПИДе в Европейском регионе ВОЗ и в Европейском союзе и Европейской экономической зоне (HIV/AIDS surveillance in Europe, 2021) (табл. 5) [15].

Таблица 5

Характеристики новых диагнозов ВИЧ-инфекции и СПИДа, зарегистрированных в Европейском регионе ВОЗ, а также в западной, центральной и восточной части Европейского региона ВОЗ, 2020 г. [15]

Table 5

Characteristics of new HIV and AIDS diagnoses reported in the WHO European Region, the EU/EEA and the western, central and eastern parts of the WHO European Region, 2020 [15]

Показатель	Европейский регион ВОЗ	Запад	Центр	Восток	ЕС/ЕЭЗ
Подающие сведения страны/кол-во стран*	46/53	20/23	13/15	13/15	29/30
Количество новых диагнозов ВИЧ-инфекции, абс.	104 765	15 782	4427	84 556	14 971
Частота диагностики ВИЧ на 100 тыс. населения**	11,8	3,7	2,3	32,6	3,7
В возрасте 15–24 года, %	5,4	9,5	15,0	4,2	9,9
В возрасте 50+ лет, %	14,4	22,9	13,8	12,9	20,9
Соотношение мужчины: женщины	1,9	3,0	5,3	1,6	3,2
Путь передачи					
Секс между мужчинами, %	9,4	39,2	28,0	2,9	38,8
Гетеросексуальная передача (мужчины), %	29,7	14,5	19,2	33,1	14,1
Гетеросексуальная передача (женщины), %	27,9	16,9	8,1	31,0	15,5
Потребление инъекционных наркотиков, %	22,4	3,3	2,2	27,0	3,8
Передача от матери ребенку, %	0,4	0,6	0,6	0,4	0,6
Неизвестен, %	10,0	25,0	41,9	5,6	26,9
СПИД и поздняя диагностика ВИЧ-инфекции					
Процент новых диагнозов ВИЧ-инфекции с CD4 <350 кл/мм, %	36,1	51,1	45,6	34,4	51,0
Количество новых диагнозов СПИДа***	7721	1549	467	5705	1760
Частота новых диагнозов СПИДа на 100 тыс. населения	1,2	0,5	0,2	5,0	0,5

Обращает на себя внимание, что выявленные эпидемические закономерности последних лет в Вологодской области совпадают с таковыми по СЗФО и корреспондируются с данными Евробюро ВОЗ по странам Восточной Европы, резко отличаясь от Центральной и Западной Европы по более высокой заболеваемости ВИЧ-инфекцией, числу случаев парентерального инфицирования ВИЧ, частоте новых диагнозов СПИДа на 100 тыс. населения. Эти отличия от стран и территорий Центральной и Западной Европы отмечаются с начального периода эпидемии. Это можно объяснить тем, что на всей указанной территории в географических масштабах Советского Союза у людей стойко сохраняются в течение трех десятилетий близкие поведенческие проявления, обуславливающие менее благоприятные формы течения эпидемии ВИЧ-инфекции.

Заключение. В СЗФО наиболее пораженным является городское население, однако возрастает роль сельского населения в дальнейшем развитии эпидемии. Эта особенность менее характерна для

Европейских стран, где существуют отличия от России в силу различных исторических, этниче-

ских и экономических причин. Территории с высоким уровнем пораженности оказывают негативное влияние на близлежащие районы и способствуют распространению инфекции. Несмотря на значительные показатели охвата диспансерным наблюдением и лечением ВИЧ-инфицированных пациентов, по-прежнему фиксируются летальные исходы среди пациентов на фоне АРТ, в том числе и по причине поздней диагностики основного заболевания и несвоевременного назначения терапии.

Сложившаяся ситуация предполагает необходимость более активного выявления и постановки на диспансерный учет пациентов, формирования у них приверженности к диспансерному наблюдению и терапии, своевременного назначения АРТ, внедрения новых подходов оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в районах области [16]. В этой связи априори можно говорить о необходимости реализации отличных между собой моделей основных этапов диагностики, профилактики и лечения людей в городской и сельской местностях, что входит в развиваемую концепцию персонализированной ВИЧ-медицины [17, 18].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита, человека в России и стратегии борьбы с ней // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11, № 3. С. 6–12. [Pokrovsky V. V. Infection caused by the human immunodeficiency virus in Russia and strategies to combat it. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*, 2021, Vol. 11, No. 3, pp. 6–12 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2021.11.3.6-12.
2. Беляков Н.А., Боева Е.В., А.Д. Бушманова и др. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2018 году: Аналитический обзор*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2019. 56 с. [Belyakov N.A., Boeva E.V., Bushmanova A.D. et al. *HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal District of the Russian Federation in 2018: An analytical review*. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Pasteur, 2019. 56 p. (In Russ.)].
3. Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Ковалев Н.Ю., Огурцова С.В., Симакина О.Е., Загдын З.М., Беляков Н.А. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза — в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 7–16. [Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Kovalev N.Yu., Ogurtsova S.V., Simakina O.E., Zagdyn Z.M., Belyakov N.A. Epidemiology of three coinfections: HIV, viral hepatitis and tuberculosis in the Vologda region as a model of infection development in the northwestern federal district. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, Vol. 13, No. 1, pp. 7–16 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-7-16>.
4. Шабунова А.А., Калачикова О.Н., Короленко А.В., Будилов А.П., Гордиевская А.Н. *Демографическая ситуация и демографическое поведение населения Вологодской области: I региональный демографический доклад / под ред. А. А. Шабуновой*. Вологда: ВолНИЦ РАН, 2020. 122 с. [Shabunova A.A., Kalachikova O.N., Korolenko A.V., Budilov A.P., Gordievskaya A.N. *Demographic situation and demographic behavior of the Vologda Oblast population: I regional demographic report / ed. by A. A. Shabunova*. Vologda: VolSC RAS, 2020. 122 p. (In Russ.)].
5. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 года № 3468-р. [The State strategy for countering the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period up to 2030, approved by the Decree of the Government of the Russian Federation of December 21, 2020. No. 3468-R (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496>.
6. Покровская А.В., Соколова Е.В., Покровский В.В. Особенности системы учета случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11, № 3. С. 13–18. [Pokrovskaya A.V., Sokolova E.V.,

- Pokrovsky V.V. Features of the system of accounting for cases of HIV infection in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*, 2021, Vol. 11, No. 3, pp. 13–18 (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2021.11.3.13-8.
7. Симакина О.Е., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Халезова Н.Б. Наркомания в распространении и формировании эпидемии ВИЧ-инфекции // *Морская медицина*. 2020. Т. 6, № 2. С. 7–24. [Simakina O.E., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Khalezova N.B. Drug use in the spread and forming of epidemic of hiv infection. *Marine Medicine*, 2020, Vol. 6, No. 2, pp. 7–24 (In Russ.). doi: 10.22328/2413-5747-2020-6-2-7-24.
8. Беляков Н.А., Боева Е.В., Иброхимова А.Д. и др. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2020 году: Аналитический обзор*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2021. 60 с. [Belyakov N.A., Boeva E.V., Ibrokhimova A.D. et al. *HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal District of the Russian Federation in 2020: An analytical review*. St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Pasteur, 2021. 60 p. (In Russ.). ISBN 978-5-904405-54-0.
9. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 7–26. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rosenthal V.V. et al. Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and forecasting of the situation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 7–26 (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-7-26.
10. Виноградова Т.Н., Пантелеева О.В., Дементьева Н.Е., Беляков Н.А. и др. О ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в российском мегаполисе. Три подхода в изучении проблемы (обобщение собственных исследований) // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014. Т. 6, № 3. С. 95–104. [Vinogradova T.N., Panteleeva O.V., Dement'yeva N.Y., Sizova N.V., Belyakov N.A. About HIV infection among men who have sex with men in the Russian metropolis. Three approaches to the study of the problem (a generalization of our own researches). *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2014, Vol. 6, No. 3, pp. 95–104 (In Russ.). EDN SUKRP. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-3-95-104>.
11. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021. 410 p. (In Russ.). ISBN 978-5-6041808-8-4.
12. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. *Последствия пандемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 463 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Trofimova T.N. et al. *Consequences of the COVID-19 pandemic*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2022. 463 p. (In Russ.). ISBN 978-5-6045822-5-1.
13. UNAIDS Understanding Fast-Track. Accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030 [Internet]. UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2015), p. 12. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf [accessed 20.05.23].
14. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М., Эсауленко Е.В., Лioзнов Д.А., Симакина О.Е. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит с и туберкулез // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 4. С. 639–650. [Belyakov N.A., Boeva E.V., Zagdyn Z.M., Esaulenko E.V., Lioznov D.A., Simakina O.E. Epidemiology and course of infectious diseases during the COVID-19 pandemic. Report 1. HIV infection, hepatitis c and tuberculosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, No. 4, pp. 639–650 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-EAC-195.
15. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022–2021 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. 91 p. doi: 10.2900/818446/. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf.
16. Рассохин В.В., Огурцова С.В., Бобрешова А.С. Экономика ВИЧ-медицины в 2016 г. Как распределить ограниченные ресурсы? // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т. 16, № 1. С. 102–105. [Rassokhin V.V., Ogurtsova S.V., Bobreshova A.S. Economics of HIV medicine in 2016 How to allocate limited resources? *Medical Academic Journal*, 2016, Vol. 16, No. 1, pp. 102–105 (In Russ.).
17. Азовцева О.В., Бакулина Е.Г., Беляков Н.А. и др. *Персонализированная ВИЧ-медицина* / под ред. Н. А. Белякова. Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 326 с. [Azovtseva O.V., Bakulina E.G., Belyakov N.A. et al. *Personalized HIV medicine* / Edited by N. A. Belyakov. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2020. 326 p. (In Russ.). ISBN 978-5-6041808-6-0.
18. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Сизова Н.В., Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Боева Е.В., Халезова Н.Б., Гутова Л.В., Огурцова С.В., Ковеленов А.Ю., Пантелеев А.М., Леонова О.Н., Азовцева О.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Бузунова С.А., ДиКлименте Р. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 7–34. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V., Sizova N.V., Samarina A.V., Yastrebova E.B., Boeva E.V., Khalezova N.B., Gutova L.V., Ogurtsova S.V., Kovelenov A.Yu., Pantelev A.M., Leonova O.N., Azovtseva O.V., Melnikova T.N., Kurganova T.Yu., Buzunova S.A., DiKlimenta R. Personalized treatment of patients with HIV-infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 7–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-7-34>.

Авторство: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Вклад в концепцию и план исследования — Т. Ю. Курганова, С. В. Огурцова, М. А. Матвеева, Т. Н. Мельникова, Н. А. Беляков. Вклад в сбор и анализ данных — Т. Ю. Курганова, С. В. Огурцова, М. А. Матвеева, Т. Н. Мельникова. Вклад в подготовку рукописи — Т. Ю. Курганова, С. В. Огурцова, Е. В. Боева, М. А. Матвеева, Т. Н. Мельникова, Н. А. Беляков.

Сведения об авторах:

Курганова Татьяна Юрьевна — главный внештатный специалист-эпидемиолог департамента здравоохранения Вологодской области, главный врач бюджетного учреждения здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 160002, г. Вологда, ул. Щетинина, д. 17а; e-mail: antispid@vologda.ru;

Огурцова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, врач-эпидемиолог отделения эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургского научно-исследовательский институт НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: epid aids@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0002-7604-9703;

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронических вирусных инфекций, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kathrine.boeva@yandex.ru; ORCID 0000-0003-0452-7478;

Матвеева Мария Александровна — аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: epid aids@pasteurorg.ru;

Мельникова Татьяна Николаевна — главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции департамента здравоохранения Вологодской области, врач-методист бюджетного учреждения здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 160002, г. Вологда, ул. Щетинина, д. 17а; e-mail: antispid@vologda.ru;

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2006-2255.

СТРУКТУРА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ НЕКОТОРЫХ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ЛИЦ ИЗ ПЕНИТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

¹Е. В. Ануфриева*, ¹Е. Н. Серикова, ¹Ю. В. Останкова, ¹А. Н. Щемелев, ¹В. С. Давыденко, ¹Д. Э. Рейнгардт, ¹Е. Б. Зуева,
^{1,2}Арег А. Тотолян

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования являлась оценка встречаемости серологических и молекулярно-генетических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С среди лиц, пребывающих в следственном изоляторе.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 138 образцов плазмы крови, полученных от мужчин, пребывающих в следственном изоляторе Санкт-Петербурга.

Пациенты были обследованы методом ИФА на наличие серологических маркеров ВИЧ-инфекции (Аг/Ат ВИЧ), вирусных гепатитов В (HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcore IgG) и С (анти-HCV IgG). Определение РНК ВИЧ и ВГС, а также ДНК ВГВ проводили методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». ДНК ВГВ с низкой вирусной нагрузкой выявляли при помощи методики, разработанной во ФБУН НИИЭМ им. Пастера.

Результаты и их обсуждение. При оценке общей распространенности серологических маркеров, маркеры ВИЧ-инфекции были обнаружены у 55 (39,86%) пациентов, гепатита В — у 73 (52,90%), гепатита С — у 83 (60,14%). Одновременно маркеры ВИЧ-инфекции и ГВ выявлены у 6 (4,35%) обследованных, ВИЧ-инфекции и ГС у 17 (12,32%), ГВ и ГС у 22 (15,94%) лиц, ко всем трем инфекциям в 26 (18,84%) случаев. У 22 (15,94%) человек не обнаружено ни одного из анализируемых маркеров. РНК ВИЧ была выявлена у 23,19%, РНК ВГС — у 46,38%, ДНК ВГВ — у 10,14% обследованных. При этом ДНК ВГВ с низкой вирусной нагрузкой (менее 50 МЕ/мл) была обнаружена в 7,97% случаев, включая 6,52% серонегативных образцов. Одновременно РНК ВИЧ и ВГС выявлены у 6,52%, РНК ВГС и ДНК ВГВ у 2,17% пациентов. Молекулярно-биологические маркеры всех трех инфекций обнаружены у 1,45% пациентов. Обследованная группа была ранжирована по возрастам на следующие подгруппы: 21–30 лет (12,32%), 31–40 лет (34,78%), 41–50 лет (37,68%) и старше 51 года (15,22%). Определены достоверные различия в распространенности и распределении анализируемых серологических и молекулярно-биологических маркеров между возрастными группами, наибольшая частота показана для групп 31–40 и 41–50 лет.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов В и С среди лиц, осужденных и ожидающих этапирования в следственном изоляторе. Пристальное внимание необходимо обратить на поступающих в пенитенциарные учреждения, так как многие осужденные не осведомлены о своем заболевании и могут стать источником инфицирования. Регулярные обследования заключенных в динамике, включающие лабораторную диагностику с использованием высокочувствительных молекулярно-биологических методов, при поступлении в пенитенциарное учреждение, а затем ежегодно и при выходе на свободу, должны рассматриваться как необходимые меры профилактики заражения ВИЧ, ВГВ, ВГС.

Ключевые слова: ВИЧ, ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В, серологические маркеры, молекулярно-биологические маркеры, ключевые группы населения, заключенные

*Контакт: Ануфриева Екатерина Владимировна, kate.an21@yandex.ru

THE STRUCTURE OF SOME BLOOD-BORNE INFECTIONS DISTRIBUTION AMONG PERSONS FROM PENITENTIARY INSTITUTIONS THE MARKERS

¹E. V. Anufrieva*, ¹E. N. Serikova, ¹Yu. V. Ostankova, ¹A. N. Shchemelev, ¹V. S. Davydenko, ¹D. E. Reingardt, ¹E. B. Zueva, ^{1,2}A. A. Totolian

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to assess the occurrence of serological and molecular genetic markers of HIV infection, viral hepatitis B and C among persons in pre-trial detention.

Materials and methods. The material of the study identified 138 samples of blood sequences obtained from men in the pre-trial detention center in St. Petersburg.

Patients were examined by ELISA for the presence of serological markers of HIV infection (Ag/Ab HIV), HBV (HBsAg, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG) and HCV (anti-HCV IgG). Determination of HIV and HCV RNA, as well as HBV DNA by PCR with hybridization-fluorescence detection in «real time» mode. HBV DNA with a low viral form was detected using a technique developed at the Saint-Petersburg Pasteur Institute.

Results and discussion. With the prevalence of the general prevalence of serological markers, markers of HIV infection were detected in 55 (39.86%) patients, HBV — in 73 (52.90%), HCV — in 83 (60.14%). the same markers of HIV infection and HBV were detected in 6 (4.35%) examined, HIV infection and HCV in 17 (12.32%), HBV and HCV in 22 (15.94%) persons, to all three infections in 26 (18.84%) cases. In 22 (15.94%) people did not notice any of the analyzed markers. HIV RNA was found in 23.19%, HCV RNA — in 46.38%, HBV DNA — in 10.14% of the examined. At the same time, HBV DNA with a low viral form (less than 50 IU/ml) was detected in 7.97% of cases, including 6.52% of seronegative samples. Simultaneously, HIV and HCV RNA were detected in 6.52%, HCV RNA and HBV DNA in 2.17% of patients. Molecular biological markers of all three indicators were found in 1.45% of patients. The examined group was ranked by age into the following subgroups: 21–30 years old (12.32%), 31–40 years old (34.78%), 41–50 years old (37.68%) and older than 51 years old (15.22%). Certain differences in the prevalence and distribution of the analysis of serological and molecular biological markers between age markers, the highest frequency was found for groups of 31–40 and 41–50 years.

Conclusion. The results obtained indicate a high prevalence of HIV infections and parenteral viral hepatitis B and C among persons convicted and awaiting a stage in a pre-trial detention center. Careful attention must be paid to their admission to penitentiary institutions, since many convicts are not aware of their morbidity and may become infected. Regular conclusions, concluded in dynamics, including laboratory diagnostics using highly sensitive molecular biological methods, upon admission to a penitentiary institution, and then annually and upon release, should be taken into account as measures to prevent infection with HIV, HBV, HCV.

Keywords: HIV, HBV, HCV, HIV infection, hepatitis C, hepatitis B, serological markers, molecular biological markers, key population, prisoners

*Contact: Anufrieva Ekaterina Vladimirovna, kate.an21@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ануфриева Е.В., Серикова Е.Н., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Давыденко В.С., Рейнгарт Д.Э., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Структура распределения маркеров некоторых гемоконтактных инфекций среди лиц из пенитенциарных учреждений // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 3. С. 95–104, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-95-104>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Anufrieva E.V., Serikova E.N., Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Davydenko V.S., Reingardt D.E., Zueva E.B., Totolian Areg A. The structure of some blood-borne infections distribution among persons from penitentiary institutions the markers // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 95–104, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-95-104>.

© Ануфриева Е.В. и соавт., 2023 г.

Введение. Гемоконтактные инфекции, вызванные парентеральными вирусами гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остаются одной из глобальных проблем

мирового здравоохранения. Хронические инфекции, вызванные ВГВ, ВГС, а также коинфекции ВИЧ-ВГВ и ВИЧ-ВГС, являются основными причинами заболеваний печени во всем мире [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2021 г. в мире 38,4 млн человек проживало с ВИЧ-инфекцией [2], 296 млн человек — с хроническим гепатитом В (ХГВ) [3] и 58 млн человек — с хроническим гепатитом С (ХГС) [4]. ВИЧ, ВГВ и ВГС имеют общие эпидемиологические характеристики, в том числе и пути передачи вследствие обмена биологическими жидкостями парентеральным, перинатальным и половым путями. Заражение одним из данных вирусов является индикатором возможного коинфицирования другими, инфекции преобладают в одних и тех же группах риска — потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), работники секс-бизнеса (РСБ), мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) и лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы [5].

Среди различных слоев населения, лица, отбывающие наказание в местах лишения свободы, подвергаются более высокому риску инфицирования ВИЧ, ВГВ и ВГС, так как сочетают риски характерные для ПИН и МСМ. Так, нахождение в местах лишения свободы является предиктором для неблагоприятных условий для здоровья из-за переполненности тюрем и ограниченного доступа к медицинским услугам. Кроме того, фоновые инфекции, суровая социальная среда, возможное недоедание, а также случаи негативного отношения некоторых сотрудников исправительных учреждений к заключенным, способствуют ухудшению физического и психологического состояния здоровья во время и после отбывания наказания [6, 7].

Несмотря на недавние правовые реформы, количество лиц, пребывающих в местах лишения свободы в России, по-прежнему остается одним из самых высоких в мире. Согласно данным литературы, для РФ, как и для многих других стран, характерны неблагоприятные условия исправительных учреждений, приводящие к ухудшению здоровья заключенных, в том числе к высоким рискам заражения ВИЧ и другими инфекционными заболеваниями [8]. Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДОМ в 2021 г. с ВИЧ-инфекцией проживало около 2% заключенных [9]. Данные о количестве заключенных, инфицированных вирусными гепатитами, противоречивы: распространенность ГВ и/или ГС, по различным исследованиям, варьирует

от 1–2 до 90%, в зависимости от анализируемой выборки и используемых диагностических методов. Учитывая расхождения в отчетах, практически невозможно оценить реальную численность инфицированных, очевидно, что ресурсов для лабораторного тестирования и оказания медицинской помощи в тюрьмах недостаточно [10].

Количество научных статей, посвященных изучению распространенности гемоконтактных инфекций в тюрьмах России, незначительно. В то время как «Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом» ежегодно формируют бюллетени о распространенности ВИЧ в разных группах риска и среди населения в целом, в том числе среди заключенных, данные о заболеваемости вирусными гепатитами в учреждениях пенитенциарной системы ограничены. Следует отметить, что в тюрьмах отбывают наказания лица из разных регионов и слоев населения, что может приводить к обмену вирусами и их генетическими вариантами, при этом большинство заключенных в итоге вернется в общество, поэтому здоровье заключенных тесно связано со здоровьем населения в целом [11]. В результате для достижения глобальных целей ВОЗ в борьбе с ВИЧ-инфекцией и парентеральными вирусными гепатитами, любая комплексная национальная и международная стратегия по профилактике, ранней диагностике и лечению, должна включать связанные с исправительными учреждениями программы [7]. Необходим постоянный мониторинг и эпидемиологическое наблюдение за распространенностью инфекций, в том числе пристальное внимание должно быть уделено лицам, потенциально способным стать источником заражения.

Цель: оценить встречаемость серологических и молекулярно-генетических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С среди лиц, отбывающих наказание в местах лишения свободы.

Материалы и методы. Материалом исследования служили 138 образцов плазмы крови, полученных от мужчин, осужденных и ожидающих этапирования в следственном изоляторе в Санкт-Петербурге. Все обследованные отрицали ВИЧ-инфекцию и/или вирусные гепатиты в анамнезе. На проведение данного исследования было получено согласие локального Этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование пациентов на наличие серологических маркеров ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов заключалось в качественном определении методом ИФА Аг/Ат ВИЧ, HBsAg, антител анти-HBs IgG, анти-HBcore IgG и анти-HCV IgG с использованием коммерческих наборов (ЗАО «Вектор-Бест», НПО «Диагностические системы», Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Обследование на молекулярно-биологические маркеры проводили с предварительным выделением тотального препарата ДНК/РНК с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Определение РНК ВИЧ и ВГС, а также ДНК ВГВ, проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью тест-системы «АмплиСенс® HCV/HBV/HIV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия), согласно инструкции производителя. Чувствительность тест-системы составляет 100 МЕ/мл для ВГС, 50 МЕ/мл для ВГВ и 200 копий/мл для ВИЧ-1. В дальнейшем для выявления ДНК ВГВ с низкой вирусной нагрузкой все образцы были дополнительно проанализированы с использованием разработанной во ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» методики, позволяющей выявлять в том числе HBsAg-негативный (скрытый) ХГВ (скГВ). Чувствительность составляет 3 МЕ/мл при экстракции ДНК из 500 мкл плазмы крови [12].

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ MS Excel, Prizm 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных варьировал от 21 до 62 и в среднем составил 41 год.

При оценке общей распространенности серологических маркеров, маркеры ВИЧ-инфекции были обнаружены у 55 пациентов, что составило 39,86% (95% ДИ 31,6–48,5%), ГВ у 73 обследованных, то есть у 52,90% (95% ДИ 44,2–61,5%),

ГС выявлены у 83 человек, что составило 60,14% (95% ДИ 51,5–68,4%). Одновременно маркеры ВИЧ-инфекции и ГВ выявлены у 6 обследованных (4,35%; 95% ДИ 1,6–9,2%), ВИЧ-инфекции и ГС у 17 пациентов (12,32%; 95% ДИ 7,3–19,0%), ГВ и ГС у 22 человек (15,94%; 95% ДИ 10,3–23,1%), маркеры ко всем трем инфекциям выявлены в 26 случаях (18,84%; 95% ДИ 12,7–26,4%). У 22 (15,94%; 95% ДИ 10,3–23,1%) человек не обнаружено ни одного из анализируемых маркеров. Результаты анализа распространенности и распределения серологических маркеров ВИЧ-инфекции, ГВ и ГС представлены в табл. 1.

Обследованная группа была ранжирована по возрастам на следующие подгруппы: 21–30 лет (12,32%), 31–40 лет (34,78%), 41–50 лет (37,68%) и старше 51 года (15,22%).

Результаты анализа распространенности и распределения серологических маркеров ВИЧ-инфекции, ГВ и ГС в зависимости от возраста представлены в табл. 2 и 3.

При проведении сравнительного анализа распространенности серологических маркеров между возрастными группами показаны достоверные различия между группой лиц 31–40 лет с пациентами 51 года и старше: $\chi^2 = 12,198$ при $p = 0,0322$, df (degrees of freedom, число степеней свободы) = 5.

Обнаружено достоверное различие в распределении выявленных анализатов между группой лиц 31–40 лет с пациентами старше 51 года: $\chi^2 = 24,109$ при $p = 0,0041$, $df = 9$, а также между группой 41–50 лет и старше 51 года: $\chi^2 = 19,366$ при $p = 0,0223$, $df = 9$. Различий между группами лиц 31–40 лет и 41–50 лет нет, поэтому группы были объединены, при этом показано различие в распределении серологических маркеров между группами 31–50 лет и лицами 51 года и старше: $\chi^2 = 25,676$ при $p = 0,0042$, $df = 10$.

При обследовании образцов на наличие нуклеиновых кислот целевых патогенов РНК ВИЧ была выявлена в 32 образцах (23,19%; 95% ДИ 16,4–31,1%), РНК ВГС — в 64 образцах (46,38%; 95% ДИ 37,9–55,1%), ДНК ВГВ — в 14 образцах (10,14%; 95% ДИ 5,7–16,4%). При этом ДНК ВГВ с низкой вирусной нагрузкой (менее 50 МЕ/мл) была обнаружена в 12 случаях (7,97%; 95% ДИ 4,1–13,8%), включая 9 серонегативных образцов (6,52%; 95% ДИ 3,0–12,0%). Результаты анализа распространенности и распределения молекулярно-генетических маркеров, ранжированные по возрастным группам, представлены в табл. 4.

Таблица 1
Распространенность и распределение серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С в обследованной группе

Table 1

Prevalence and distribution of serological markers of HIV, HBV and HCV in the examined group

Выявленные серологические маркеры в плазме крови	Обследованная группа (n=138) (95%, ДИ)
Распространенность серологических маркеров	
ag/at HIV	n=55 (39,86%, 31,6–48,5%)
anti-HCV	n=83 (60,14%, 51,5–68,4%)
HBsAg	n=5 (3,20%, 1,2–8,3%)
anti-HBs IgG	n=46 (33,33%, 25,5–41,9%)
anti-HBcore IgG	n=52 (37,68%, 29,6–46,3%)
Распределение серологических маркеров	
ag/at HIV изолированные	n=6 (4,35%, 1,6–9,2%)
anti-HCV изолированные	n=18 (13,04%, 7,9–19,8%)
anti-HBs IgG изолированные	n=11 (7,97%, 4,1–13,8%)
anti-HBcore IgG изолированные	n=2 (1,45%, 0,2–5,1%)
HBsAg, anti-HBcore IgG	n=2 (1,45%, 0,2–5,1%)
anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG	n=6 (4,35%, 1,6–9,2%)
ag/at HIV, anti-HCV	n=19 (13,77%, 8,5–20,7%)
ag/at HIV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBcore IgG	n=4 (2,90%, 0,8–7,3%)
ag/at HIV, anti-HCV, anti-HBs IgG	n=3 (2,17%, 0,5–6,2%)
ag/at HIV, anti-HCV, anti-HBcore IgG	n=9 (6,52%, 3,0–12,0%)
ag/at HIV, anti-HCV, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG	n=10 (7,25%, 3,5–12,9%)
ag/at HIV, anti-HBs IgG	n=4 (2,90%, 0,8–7,3%)
ag/at HIV, anti-HBcore IgG	n=1 (0,72%, 0,0–4,0%)
ag/at HIV, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG	n=1 (0,72%, 0,0–4,0%)
anti-HCV, HBsAg, anti-HBcore IgG	n=1 (0,72%, 0,0–4,0%)
anti-HCV, anti-HBs IgG	n=1 (0,72%, 0,0–4,0%)
anti-HCV, anti-HBcore IgG	n=12 (8,70%, 4,6–14,7%)
anti-HCV, anti-HBs IgG, anti-HBcore IgG	n=4 (2,90%, 0,8–7,3%)

При сравнительном анализе распространенности молекулярно-биологических маркеров между возрастными группами достоверные различия показаны между группами 21–30 лет и 31–40 лет ($\chi^2=11,606$ при $p=0,0089$, $df=3$), 21–30 лет и 41–50 лет ($\chi^2=40,237$ при $p<0,0001$, $df=3$), 31–40 лет

Таблица 2
Распространенность серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С в обследованной группе

Table 2

Prevalence of serological markers of HIV, HBV and HCV in the examined group

Выявленные серологические маркеры в плазме крови	Возрастные группы (95% ДИ)			
	21–30 лет (n=17)	31–40 лет (n=48)	41–50 лет (n=52)	51 год и старше (n=21)
ag/at HIV	n=6 (35,29%, 14,2–61,7%)	n=20 (41,67%, 27,6–56,8%)	n=23 (44,23%, 30,5–58,7%)	n=6 (28,57%, 11,3–52,2%)
anti-HCV	n=6 (35,29%, 14,2–61,7%)	n=34 (70,83%, 55,9–83,1%)	n=34 (65,38%, 50,9–78,0%)	n=9 (42,86%, 21,8–66,0%)
HBsAg	n=0	n=2 (4,17%, 0,5–14,3%)	n=3 (5,77%, 1,2–16,0%)	n=0
HBs IgG	n=9 (52,94%, 27,8–77,0%)	n=14 (29,17%, 17,0–44,1%)	n=17 (32,69%, 20,3–47,1%)	n=6 (28,57%, 11,3–52,2%)
HBcore IgG	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=11 (22,92%, 12,0–37,3%)	n=29 (55,77%, 41,3–69,5%)	n=10 (47,62%, 25,7–70,2%)
Серонегативные	n=1 (5,88%, 0,2–28,7%)	n=6 (12,50%, 4,7–25,3%)	n=6 (11,54%, 4,4–23,4%)	n=9 (42,86%, 21,8–66,0%)

Таблица 3

Распределение серологических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С в обследованной группе

Table 3

Distribution of serological markers of HIV, HBV and HCV in the examined group

Выявленные серологические маркеры в плазме крови	Возрастные группы (95% ДИ)			
	21–30 лет (n=17)	31–40 лет (n=48)	41–50 лет (n=52)	51 год и старше (n=21)
ag/at HIV изолированные	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=1 (2,08%, 0,1–11,1%)	n=1 (1,92%, 0,1–10,3%)	n=2 (9,52%, 1,2–30,4%)
anti-HCV изолированные	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=11 (22,92%, 12,0–37,3%)	n=5 (9,62%, 3,2–21,0%)	n=0
HBsAg	n=0	n=1 (2,08%, 0,1–11,1%)	n=1 (1,92%, 0,1–10,3%)	n=0
anti-HBs IgG и/или anti-HBcore IgG	n=4 (23,53%, 6,1–50,0%)	n=5 (10,42%, 3,5–22,7%)	n=8 (15,38%, 6,9–28,1%)	n=2 (9,52%, 1,2–30,4%)
ag/at HIV, anti-HCV	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=10 (20,83%, 10,47–35,0%)	n=6 (11,54%, 4,4–23,4%)	n=1 (4,76%, 0,1–23,8%)
ag/at HIV, anti-HCV, HBsAg	n=0	n=0	n=2 (3,85%, 0,5–13,2%)	n=0
ag/at HIV, anti-HCV, anti-HBs IgG и/или anti-HBcore IgG	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=8 (16,67%, 7,5–30,2%)	n=12 (23,08%, 12,5–36,8%)	n=0
ag/at HIV, anti-HBs IgG и/или anti-HBcore IgG	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=1 (2,08%, 0,1–11,1%)	n=2 (3,85%, 0,5–13,2%)	n=1 (4,76%, 0,1–23,8%)
anti-HCV, HBsAg	n=0	n=1 (2,08%, 0,1–11,1%)	n=0	n=0
anti-HCV, anti-HBs IgG и/или anti-HBcore IgG	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=4 (8,33%, 2,3–20,0%)	n=9 (17,31%, 8,2–30,3%)	n=6 (28,57%, 11,3–52,2%)
Серонегативные	n=1 (5,88%, 0,2–28,7%)	n=6 (12,50%, 4,7–25,3%)	n=6 (11,54%, 4,4–23,4%)	n=9 (42,86%, 21,8–66,0%)

и 41–50 лет ($\chi^2=12,501$ при $p=0,0058$, $df=3$), 41–50 лет и старше 51 года ($\chi^2=22,263$ при $p<0,0001$, $df=3$). Наибольшая встречаемость молекулярно-биологических маркеров инфекций показана в группах 31–40 и 41–50 лет.

Согласно данным литературы, лица в возрасте 31–50 лет являются группой повышенного риска заражения парентеральными вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Связано это как с высокой половой активностью, так и со сравнительной финансовой обеспеченностью. Полученные нами данные соотносятся с результатами популяционных исследований. Так, при оценке пораженности населения ВИЧ в различных возрастных группах в России, наиболее инфицированными оказались пациенты следующих возрастов: от 35 до 39 лет (2,25%) и от 40 до 44 лет (2,73%) [9]. Обзор литературы с 2005 по 2015 год показал, что глобальная распространенность ВИЧ, ВГВ и ВГС среди заключенных составляла 3,8%, 4,8% и 15,1%, соответственно [6]. В 2014 году в России было зарегистрировано 59 532 ВИЧ-положительных заключенных, что составляет 6,2% от 907 607 россиян проживающих с ВИЧ-инфекцией. В Санкт-

Петербурге на 2021 г. было зарегистрировано 171 (2,77%) заключенных, инфицированных ВИЧ [9]. По некоторым оценкам, каждый четвертый заключенный в Ленинградской области ВИЧ-положительный. По другим, более поздним данным, полученным в первой половине 2015 года, из 1000 заключенных 60,2% инфицированы ВИЧ [10].

Распространенность инфекции ГС среди заключенных колеблется от 22% до 40%. Многие заключенные заражаются еще до поступления в тюрьму [6]. Метаанализ 30 исследований проведенный группой ученых показал, что у заключенных, употребляющих инъекционные наркотики, вероятность заразиться ВГС в 24 раза выше, чем у тех, кто не употреблял наркотики в анамнезе [13]. По результатам другого исследования, проведенного у заключенных, было показано, что инфекция ГС является основным фактором риска, связанным с ВИЧ-инфекцией [14]. В Таджикистане в 2008–2011 гг. проводили дозорное эпидемиологическое расследование, включающее 1504 человек, из которых 704 находились в пенитенциарных учреждениях Республики и 800 — на свободе. По результатам данного обзора, распространенность ГС в местах

Таблица 4

Распространенность и распределение молекулярно-генетических маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С в обследованной группе

Table 4

Prevalence and distribution of molecular genetic markers of HIV, HBV and HCV in the examined group

Молекулярно-генетические маркеры	Возрастные группы (95% ДИ)			
	21–30 лет (n=17)	31–40 лет (n=48)	41–50 лет (n=52)	старше 51 (n=21)
Распространенность молекулярно-генетических маркеров				
РНК ВИЧ	n=2 (11,76%, 1,5–36,4%)	n=11 (22,92%, 12,0–37,3%)	n=15 (28,85%, 17,1–43,1%)	n=4 (19,05%, 5,5–41,9%)
РНК ВГС	n=5 (29,41%, 10,3–56,0%)	n=23 (47,92%, 33,3–62,8%)	n=29 (55,77%, 41,3–69,5%)	n=7 (33,33%, 14,6–57,0%)
ДНК ВГВ	n=0	n=4 (8,33%, 2,3–20,0%)	n=8 (15,38%, 6,9–28,1%)	n=2 (9,52%, 1,2–30,4%)
Негативные	n=12 (70,59%, 44,0–89,7%)	n=10 (20,83%, 10,5–35,0%)	n=0	n=8 (38,10%, 18,1–61,6%)
Распределение молекулярно-генетических маркеров				
РНК ВИЧ	n=1 (5,88%, 0,2–28,7%)	n=4 (8,33%, 2,3–20,0%)	n=3 (5,77%, 1,2–16,0%)	n=4 (19,05%, 5,5–41,9%)
РНК ВГС	n=4 (23,53%, 6,8–49,9%)	n=16 (33,33%, 20,4–48,4%)	n=15 (28,85%, 17,1–43,1%)	n=6 (28,57%, 11,3–52,2%)
ДНК ВГВ	n=0	n=4 (8,33%, 2,3–20,0%)	n=4 (7,69%, 2,1–18,5%)	n=1 (4,76%, 0,1–23,8%)
РНК ВИЧ, РНК ВГС	n=1 (5,88%, 0,2–28,7%)	n=7 (14,58%, 6,1–27,8%)	n=10 (19,23%, 9,6–32,5%)	n=0
РНК ВГС, ДНК ВГВ	n=0	n=0	n=2 (3,85%, 0,5–13,2%)	n=1 (4,76%, 0,1–23,8%)
РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ	n=0	n=0	n=2 (3,85%, 0,5–13,2%)	n=0
Негативные	n=12 (70,59%, 44,0–89,7%)	n=10 (20,83%, 10,5–35,0%)	n=0	n=8 (38,10%, 18,1–61,6%)

лишения свободы составила 31%, тогда как распространенность среди ПИН, находящихся на свободе, равна 28,5% [15]. В США распространенность инфекции ГС среди заключенных колеблется от 9,6% до 41%, тогда как среди населения в целом, этот показатель равен 1–2% [16].

Некоторое количество социально-экологических факторов в тюрьмах способствует более высокой передаче ВИЧ, ВГВ и ВГС среди ВИЧ-положительных заключенных. К таким факторам относят: перенаселенность тюрем, татуирование, инъекции наркотических препаратов и небезопасное сексуальное поведение [7, 17, 18]. Одновременно РНК ВИЧ и ВГС выявлены у 18 пациентов (6,52%; 95% ДИ 3,0–12,0%). РНК ВГС и ДНК ВГВ обнаружены у 3 обследованных (2,17%; 95% ДИ 0,5–6,2%). Молекулярно-биологические маркеры всех трех инфекций обнаружены у 2 пациентов (1,45%; 95% ДИ 0,2–5,1%). РНК ВИЧ в сочетании с ДНК ВГВ обнаружены не были. Полученные результаты не противоречат данным литературы, согласно которым коинфекция ВИЧ/ВГС среди заключен-

ных встречается чаще, чем ВИЧ/ВГВ, ВГС/ВГВ, ВИЧ/ВГС/ВГВ [19]. Распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС у лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях, может достигать 62% [6], что значительно выше, чем в иных группах риска, в том числе среди ПИН (51%) [15] и MSM (6,4%) [20].

В нашем исследовании встречаемость молекулярно-генетических маркеров ВГС (64 образца, 46,38%) оказалась выше, чем ВГВ (14 образцов, 10,14%). Можно предположить, что более высокий уровень ВГС, чем ВГВ, в данном случае связан с путями передачи инфекции. В частности, среди обследованных нами заключенных, более 70% ВИЧ-, ВГС- и ВИЧ/ВГС-инфицированных пациентов относились к ПИН или к бывшим ПИН, для которых характерно преобладание инфицирования ВГС по сравнению с ВГВ. Отсутствие вакцинации против ГС также повышает риск заражения [21]. Поскольку выявление инфекций в настоящем исследовании первичное, для определения хронизации ГС необходимо дальнейшее динамическое наблюдение пациентов.

В нашем исследовании выявленный уровень распространенности HBsAg среди заключенных составил 3,62%, что чуть ниже, чем в исследованиях начала XXI века, согласно которым распространенность ВГВ среди заключенных составляет 4,8% [6]. Определенный нами с помощью коммерческого набора «АмплиСенс® HCV/HBV/HIV-FL» уровень распространенности ДНК ВГВ (1,45%), почти вдвое ниже уровня распространенности HBsAg (3,62%) в группе. Таким образом, для 2,17% образцов была выявлена ДНК ВГВ с вирусной нагрузкой >50 МЕ/мл, при отсутствии HBsAg. Случаи, когда уровни ДНК ВГВ сопоставимы с теми, которые обычно выявляют на фазах серологически явной инфекции ГВ, могут представлять собой «ложный» скГВ, связанный с инфицированием генетическими вариантами ВГВ с мутациями в S-гене, так называемыми мутациями генетического ускользания. В этом случае S-ген продуцирует модифицированный HBsAg, который не распознается коммерческими доступными тест-системами [22, 23]. При использовании разработанного в ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» метода выявления ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке была выявлена в 8,70% случаях, что существенно выше, чем при использовании коммерческого набора. Отметим, что некоторые из выявленных случаев скрытого ГВ связано с коинфекцией с ВИЧ и/или ВГС, которые, как известно, подавляют репликацию ВГВ, способствуя развитию ХГВ с низкой вирусной нагрузкой. Сходная ситуация — высокая встречаемость скрытого ГВ — характерна и для других групп риска. Так, например, распространенность HBsAg-негативного ГВ составила 43,8% и 57,89% случаев среди ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью АРТ

в г. Архангельске и в Великом Новгороде, соответственно, 12,75% случаев у пациентов с впервые выявленной инфекцией ВИЧ [24].

Регулярные обследования заключенных, включающие лабораторную диагностику для своевременного выявления инфицированных лиц, должны рассматриваться как необходимые меры профилактики заражения ВИЧ, ВГВ, ВГС. В том числе потому, что, хотя большинство заключенных были инфицированы ВИЧ до поступления в тюрьму, о своем ВИЧ-статусе они не были осведомлены до лабораторного тестирования в исправительном учреждении [25], что подтверждают полученные нами результаты. Решающее значение для диагностики, лечения и предотвращения передачи этих вирусов в тюрьмах имеют программы эпидемиологического надзора, санитарное просвещение и консультирование как заключенных, так и персонала [26].

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов В и С среди лиц, осужденных и ожидающих этапирования в следственном изоляторе. В качестве профилактики заражения ВИЧ, ВГВ и ВГС необходимы регулярные обследования заключенных, включая лабораторную диагностику с использованием высокочувствительных молекулярно-биологических методов для выявления патогенов. Для предотвращения передачи вирусов в исправительных учреждениях необходимо осуществлять программы эпидемиологического надзора, санитарное просвещение и консультирование заключенных и работников тюрем. Для достижения глобальной цели ВОЗ по ликвидации ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С необходимо включать в национальные стратегии по борьбе с данными вирусами пенитенциарные учреждения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Easterbrook P.J., Roberts T., Sands A., Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis // *Current Opinion HIV and AIDS*. 2017. Vol. 12, No 3. P. 302–314. doi: 10.1097/COH.0000000000000370.
2. World Health Organization. HIV. Key facts. HIV (who.int).
3. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. Hepatitis B (who.int).
4. World Health Organization. Hepatitis C. Key facts. Hepatitis C (who.int).
5. Global H.I.V. *AIDS statistics-2018 fact sheet*. Geneva: UNAIDS. 2019. Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet | UNAIDS.
6. Gharaei H.A., Fararouei M., Mirzazadeh A., Sharifnia G., Rohani-Rasaf M., Bastam D., Rahimi J., Kouhestani M., Rezaian S., Dianatinasab M. The global and regional prevalence of hepatitis C and B co-infections among prisoners living with HIV: a systematic review and meta-analysis // *Infectious diseases of poverty*. 2021. Vol. 10, No. 1. P. 1–17. doi: 10.1186/s40249-021-00876-7.
7. Ireland G., Delpech V., Kirwan P., Croxford S., Lattimore S., Sabin C., Porter K., Mandal S., Simmons R. Prevalence of diagnosed HIV infection among persons with hepatitis C virus infection: England, 2008–2014 // *HIV medicine*. 2018, Vol. 19, No. 10. P. 708–715. doi: 10.1111/hiv.12662.

8. Bobrik A., Danishevski K., Eroshina K., McKee M. Prison health in Russia: the larger picture // *Journal of public health policy*. 2005. Vol. 26, No. 1. P. 30–59. doi: 10.1057/palgrave.jph.3200002
9. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 47. М., 2023. С. 80. [Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. *HIV infection*. Information bulletin No. 47. Moscow, 2023. P. 80 (In Russ.)]. Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf (hivrussia.info).
10. Ruiz M.S. Heimer R., Levina O.S., Badosova N.V., Rassokhin V.V., Belyakov A.N., Belyakov N.A. HIV-care access among people with incarceration experience in St. Petersburg, Russia // *The European Journal of Public Health*. 2018. Vol. 28, No. 1. P. 145–149. doi: 10.1093/eurpub/ckx122.
11. Sander G., Shirley-Beavan S., Stone K. The global state of harm reduction in prisons // *Journal of Correctional Health Care*. 2019. Vol. 25, No. 2. P. 105–120. doi: 10.1177/1078345819837909.
12. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В., Тотолян Арег А. Метод выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой ПЦР с детекцией по трем вирусным мишеням в режиме реального времени // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022. Т. 67, № 9. С. 530–537. [Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Semenov A.V. Method for hepatitis B virus DNA detecting in biological material at low viral load based on nested PCR with detection on three viral targets in real-time mode. *Clinical laboratory diagnostics*, 2022, Vol. 67, No 9, pp. 530–537 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-9-530-537.
13. Fazel S., Baillargeon J. The health of prisoners // *The Lancet*. 2011. Vol. 377, No. 9769. P. 3956–3965. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61053-7.
14. Mir-Nasseri M.M., Mohammadkhani A., Tavakkoli H., Ansari E., Poustchi H. Incarceration is a major risk factor for blood-borne infection among intravenous drug users: Incarceration and blood borne infection among intravenous drug users // *Hepatitis monthly*. 2011. Vol. 11, No. 1. P. 19. PMID: PMC3206659.
15. Рафиев Х.К., Нуров Р.М., Турсунов Р.А. ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты среди заключенных // *Вестник Авиценны*. 2012. Т. 3, № 52. С. 111–114. [Rafiev H.K., Nurov R.M., Tursunov R.A. HIV infection and viral hepatitis among prisoners. *Bulletin of Avicenna*, 2012, Vol. 3, No. 52, pp. 111–114 (In Russ.)]. doi: 10.25005/2074-0581-2012-14-3-111-114.
16. Varan A.K., Mercer D.W., Stein M.S., Spaulding A.C. Hepatitis C seroprevalence among prison inmates since 2001: still high but declining // *Public Health Reports*. 2014. Vol. 129, No. 2. P. 187–195. doi: 10.1177/003335491412900213.
17. Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B., Sabin K., McGowan C., Yanny I., Razavi H., Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16, No. 7. P. 797–808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5.
18. Tengan F.M., Abdala E., Nascimento M., Bernardo W.M., Barone A.A. Prevalence of hepatitis B in people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis // *BMC infectious diseases*. 2017. Vol. 17. P. 1–10. doi: 10.1186/s12879-017-2695-z.
19. Amiri F.R., Mostafavi E., Mirzazadeh A. HIV, HBV and HCV coinfection prevalence in Iran-a systematic review and meta-analysis // *PloS One*. 2016. Vol. 11, No 3. P. e0151946. doi: 10.1371/journal.pone.0151946.
20. Ejeta E., Dabsu R. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among pregnant women attending antenatal care clinic in Western Ethiopia // *Frontiers in Medicine*. 2019. Vol. 5. P. 366. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00366.
21. Tohme R.A., Holmberg S.D. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review // *Clinical Infectious Diseases*. 2012. Vol. 54, No 8. P. 1167–1178. doi: 10.1093/cid/cir991.
22. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection // *Journal of hepatology*. 2007. Vol. 46, No 1. P. 160–170. doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.007.
23. Weber B. Diagnostic impact of the genetic variability of the hepatitis B virus surface antigen gene // *Journal of medical virology*. 2006. Vol. 78, No. 1. P. 59–65. doi: 10.1002/jmv.20610.
24. Семёнов А.В., Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Тотолян Арег А. Оптимизация алгоритма диагностики маркеров хронического гепатита В у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65, № 9. С. 574–579. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolyan Areg A. Optimization of the algorithm for diagnosing markers of chronic hepatitis B in patients with newly diagnosed HIV infection. *Clinical laboratory diagnostics*, 2020, Vol. 65, No. 9, pp. 574–579 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-9-574-579.
25. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 11. С. 4–11. [Pokrovskiy V.V. HIV-infection in the Russian Federation. *Therapeutic archive*, 2016, Vol. 88, No 11, pp. 4–11 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688114-11.
26. UNODC I, UNDP W. UNAIDS. HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: a comprehensive package of interventions 2013. https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV_comprehensive_package_prison_2013_eBook.pdf.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Ю. В. Останкова, Арег А. Тотолян. Вклад в сбор данных — Е. В. Ануфриева, Е. Н. Серикова, А. Н. Щемелев, В. С. Давыденко, Д. Э. Рейнгарт, Е. Б. Зуева. Вклад в анализ данных и выводы — Е. В. Ануфриева, Ю. В. Останкова. Вклад в подготовку рукописи — Е. В. Ануфриева, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Д. Э. Рейнгарт.

Сведения об авторах:

Ануфриева Екатерина Владимировна — корреспондирующий автор — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kate.an21@yandex.ru; ORCID 0009-0002-1882-529X;

Серикова Елена Николаевна — научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru; ORCID 0000-0002-0547-3945;

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторий иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2270-8897;

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com; ORCID 0000-0002-3139-3674;

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vladimir_david@mail.ru; ORCID 0000-0003-0078-9681;

Рейнгарт Диана Эдуардовна — врач клинко-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: dianavalutite008@gmail.com; ORCID 0000-0002-0931-102X;

Зуева Елена Борисовна — кандидат биологических наук, биолог отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ezueva75@mail.ru; ORCID 0000-0002-0579-110X;

Тотолян Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000-0003-4571-8799.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ NEW TECHNOLOGIES

УДК 616.981.21/.958.7:616-08-035

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ COVID-19

^{1,2}А. С. Колбин*, ¹Ю. М. Гомон¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Согласно официальной информации о коронавирусе на май 2023 г. в России от COVID-19 умерло около 400 тыс. человек, в мире — 6,9 млн человек. С пандемией COVID-19 ассоциированы социальные, медицинские и экономические аспекты. Основные глобальные финансовые ресурсы были направлены на обеспечение вакцинами (\$13,8 млрд, 40,4%); реорганизацию систем здравоохранения (\$4,1 млрд); лекарственную терапию COVID-19 (\$3,4 млрд). Затраты на научные исследования, разработку и изучение вакцин и лекарств составили только 0,6% общих затрат (\$166 млн). В статье представлен клинико-фармакологический анализ различных лекарств, рекомендуемых для лечения инфекции. Дано обоснование, почему надежность и эффективность национальных систем оценки технологий здравоохранения приобрели особую актуальность.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения; данные реальной клинической практики; COVID-19; бремя болезни; лекарства

*Контакт: Колбин Алексей Сергеевич, Alex.kolbin1971@gmail.com

MEDICAL TECHNOLOGIES ASSESSMENT IN COVID-19

^{1,2}A. S. Kolbin*, ¹Yu. M. Gomon¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

According to official information about the coronavirus, as of May 2023, about 400 thousand people died from COVID-19 in Russia, 6.9 million people in the world. Social, as well as medical and economic aspects are associated with the COVID-19 pandemic. The main global financial resources were allocated to the provision of vaccines (\$13.8 billion, 40.4%); reorganization of health systems (\$4.1 billion); COVID-19 drug therapy (\$3.4 billion). The costs of research, development and study of vaccines and medicines accounted for only 0.6% of total costs (\$166 million). The article presents a clinical and pharmacological analysis of various medicines recommended for the treatment of infection. In these conditions, the reliability and effectiveness of national health technology assessment systems has become particularly relevant.

Keywords: health technology assessment; real-world data; COVID-19; burden of disease; medicines

*Contact: Kolbin Alexey Sergeevich, Alex.kolbin1971@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колбин А.С., Гомон Ю.М. Оценка медицинских технологий при COVID-19 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 3. С. 105–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Kolbin AS., Gomon Yu.M. Medical technologies assessment in COVID-19 // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 105–115, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-105-115>.

© Колбин А.С., Гомон Ю.М., 2023.

Введение. Под оценкой технологий здравоохранения (англ. health technology assessment; ОТЗ) понимают междисциплинарную область, изучающую медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицинских технологий [1]. Именно результаты ОТЗ научно обосновывают введение медицинских технологий в реальную клиническую практику (Real-World Data, RWD), а также включение лекарств в ограничительные списки и возмещение их стоимости системой здравоохранения [2]. В Российской Федерации используют термин «комплексная оценка лекарственного препарата», т.е. оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решения о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов [3]. Несмотря на различия в организации и функционировании систем здравоохранения разных стран, эксперты стремятся к объединению своих усилий по совершенствованию методологических принципов и инструментов ОТЗ, для повышения их качества и надежности, а также стандартизации используемых инструментов [2]. В зависимости от этапов жизненного цикла лекарства, целей, задач и используемых методологий, выделяют три вида ОТЗ: очень раннюю (на этапах лабораторного и доклинического изучения, клинического исследования), раннюю (при регистрации медицинской технологии для клинического применения) и классическую (процесс принятия решений о возможности возмещения расходов системой здравоохранения, формирование ограничительных списков, анализ RWD, а также создание клинических рекомендаций). Необходимо еще раз подчеркнуть, что при ранней и очень ранней ОТЗ изучают действенность (efficacy), а при классической — эффективность (effectiveness) применения медицинских технологий [4]. Именно на сборе сведений о действенности основывается идеология RWD/RWE исследований, основным инструментом которых являются обсервационные исследования, реже — большие упро-

щенные рандомизированные и прагматические исследования [5]. Источником информации могут быть также базы данных электронных медицинских записей, регистры, данные страховых фондов, электронные медицинские карты и интегрированные электронные медицинские карты, носимые медицинские устройства, исходы, сообщаемые пациентами (Patient Reported Outcomes, PROs).

В последние годы пришло понимание, что оценка доказательств, основанная только на классификации по дизайну исследования без учета риска систематических ошибок, может привести к неправильным выводам и рекомендациям. В связи с этим внедрена концепция GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, градация качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) — методика оценки доказательств, которая учитывает риски систематических ошибок, баланс польза/вред, внутренних несогласованностей результатов [6].

В 2020 г., через полгода от начала пандемии коронавирусной болезни 2019 (COronaVirus Disease 2019, COVID-19), экспертами целого ряда агентств по ОТЗ, были даны прогнозы финансовой устойчивости систем здравоохранения во всем мире. Так, указано, что затраты на мероприятия, направленные на создание и внедрение в клиническую практику медицинских технологий, эффективных в лечении и профилактике COVID-19, могут привести к значительному дефициту бюджетов систем здравоохранения. Это, в свою очередь, может привести к ограничению доступности ресурсов на создание и внедрение в клиническую практику инновационных технологий, используемых при других нозологиях, что подчеркивает принципиальную важность надежного функционирования национальных систем оценки технологий здравоохранения [7]. В настоящее время, после официального объявления Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об окончании пандемии, мы можем оценить последствия, связанные с COVID-19, с позиций ОТЗ.

Социальные, медицинские и экономические аспекты. Глобальное бремя болезни. Для количественного описания здоровья используют такое понятие, как глобальное бремя болезни (Global Burden of Disease, GBD) [8]. С 2017 г. GBD представляют в следующих показателях: смертность; потерянные годы жизни (Years of Life Lost, YLL); годы, связанные с инвалидностью (Years Lived with a Disability, YLD); годы жизни с поправкой

на инвалидность (disability-adjusted life years, DALYs); распространенность; заболеваемость; ожидаемая продолжительность жизни; ожидаемая продолжительность здоровой жизни (Health Adjusted Life Expect, HALE); коэффициент материнской смертности (Maternal Mortality Ratio, MMR).

Согласно анализу, проведенному Институтом показателей и оценки здоровья (The Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME), пандемия стала причиной 6,9 млн смертей во всем мире. При этом, по мнению экспертов, официальные данные более чем в 2 раза меньше реальных показателей смертности населения [9]. Так, по данным IHME, официальная статистика учитывает только случаи смерти, произошедшие в медицинских организациях и/или у пациентов с подтвержденной инфекцией и, вероятно, наибольшее количество незарегистрированных смертей произошло в странах, где масштабы эпидемии достигали максимальных значений с крайне ограниченной доступностью медицинской помощи. Согласно официальной информации о коронавирусе на май 2023 г. в России от COVID-19 умерло около 400 тыс. человек [10].

Экономические аспекты. Крайне интересными кажутся данные по мировым источникам финансирования и распределения ресурсов на управление COVID-19 [11].

Главным источником финансирования были Всемирный банк и региональные банки развития (представили до \$13,8 млрд). В основном ресурсы были направлены на обеспечение вакцинами (\$13,8 млрд, 40,4%); координацию внутри стран, реорганизацию систем здравоохранения (\$4,1 млн); на лекарственную терапию COVID-19 (\$3,4 млрд). Обращает на себя внимание, что затраты на научные исследования, разработку и изучение вакцин и лекарств составили всего \$166 млн, т.е. 0,6% общих затрат.

Социально-экономическое бремя. Социально-экономическое бремя заболевания — вариант фармакоэкономического анализа, оценивающий экономическое бремя определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [12]. Проведенные расчеты социально-экономического бремени COVID-19 в РФ в продемонстрировали рост ассоциированных затрат с 4,6 трлн руб. в 2020 г. до 5,5 трлн руб. в 2021 г. и 6,6 трлн руб. в 2022 г. (рис. 1) [13].

Исходя из данных, представленных на рисунке 1, видно, что эпидемия новой коронавирусной инфек-

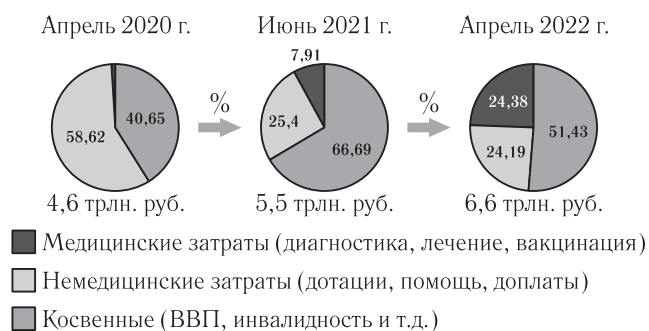


Рис. 1. Результаты оценки социально-экономического бремени COVID-19 в Российской Федерации

Fig. 1. Results of the assessment of the socio-economic burden of COVID-19 in the Russian Federation

ции привела к колоссальным экономическим потерям в российском обществе. В основном затраты были косвенными (непрямыми), в результате потери государства в связи с нетрудоспособностью или преждевременной смертью лиц экономически активного возраста, потери валового внутреннего продукта составили от 41 до 67% [13]. Обращает на себя внимание, что доля немедицинских затрат в части финансовых дотаций бизнесу, материальной помощи населению была максимальной в начале пандемии и составляла до 59% всех расходов. В то же время доля медицинских затрат в связи с развертыванием вакцинации от коронавируса на начало II квартала 2022 г. возросла до 25% в 2022 г.

Ранняя оценка медицинских технологий. На июнь 2020 г. выделяли следующие терапевтические цели для управления за COVID-19: этиотропное лечение; предупреждение синдрома высвобождения цитокинов (Cytokine release syndrome, CRS); лечение острого респираторного дистресс-синдрома (Acute respiratory distress syndrome, ARDS); купирование гиперкоагуляции; лечение и профилактика сопутствующих бактериальных и грибковых инфекций; специфическая профилактика (рис. 2) [14, 15].

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, основной целью проводимых исследований были разработка и изучение лекарств для этиотропного лечения. В 2020 г. целями этиотропного воздействия были субъединица S1 белка S вируса (домен Receptor Binding Domain, RBD), 3C-подобная основная протеаза (3CLpro) и РНК-зависимая РНК — полимераз (RdRp). Это связано с тем, что были изучены механизмы проникновения вируса в клетку (через RBD); определена роль 3CLpro (генерация RdRp и репликация вируса) и RdRp (определение точности и скорости репликации,

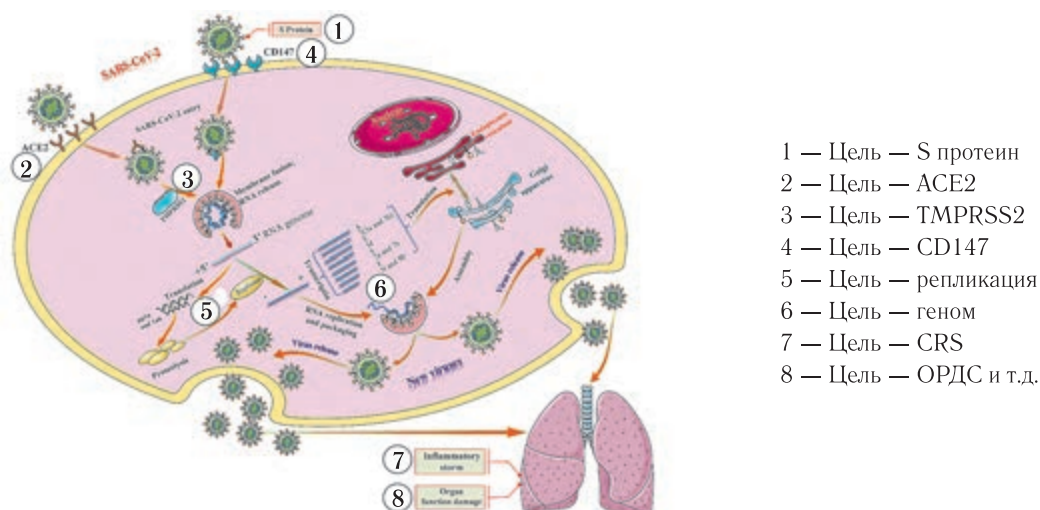


Рис. 2. Возможный жизненный цикл SARS-CoV-2 и стратегии вмешательства. Адаптировано по H. Zhou и соавт. (2020) [15]

Fig. 2. Possible life cycle of SARS-CoV-2 and intervention strategies. Adapted by H. Zhou et al. (2020) [15]

мутации вируса, адаптации к среде и к новому хозяину) [15]. На конец марта 2020 г. 15% проводимых исследований были посвящены действенности ингибиторов 3CLpro (лопинавир и ритонавир), еще 12% — антималярийных средств с неустановленным механизмом потенциального действия на вирус; 11% исследований были посвящены изучению моноклональных антител в предотвращении CRS (тоцилизумаб); 11% — малым молекулам прямого противовирусного действия на RdRp (рибавирин, фавипиравир, а затем ремдесивир) [14]. Прирост клинических исследований составил примерно 56% в неделю. В основном они касались перепрофилирования уже существующих (утвержденных) лекарств, без проведения доклинических исследований с использованием данных *in vitro*, доклинических и клинических наблюдений при SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus); либо клинических исследований у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [16, 17]. Затем начались исследования с лекарствами, воздействующими на RBD (гипериммунная плазма, а затем и моноклональные антитела), купирование и предотвращение ARDS и CRS (глюкокортикостероиды: дексаметазон, гидрокортизон и метилпреднизолон), моноклональных антител к рецептору IL-6 (сарилумаб) и ингибиторов JAK (Jak inhibitors — Signal Transducer and Activator of Transcription), таких как руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб. Кроме того, в связи с тем, что гипервоспалительная фаза при COVID-19 связана с коагулопатией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и тромбозами у части пациентов, в рамках стратегии перепрофилирования

лекарственных средств (использование лекарственных средств по новым показаниям) изучали антикоагулянты (в основном эффективность эноксапарина натрия) [17].

Необходимо отметить, что целый ряд стран мира и международных экспертных сообществ открыли информационные платформы по клиническим испытаниям. К примеру, журнал The Lancet создал Глобальную систему отслеживания клинических исследований медицинских технологий при COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker), который объединил данные Китайского реестра клинических исследований, платформу ClinicalTrials.gov, данные Информационной службы клинических исследований Республики Корея, регистра клинических исследований Европейского Сообщества, Реестра клинических исследований ВОЗ (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries>) [18].

Клинические и методические рекомендации. *Клинические рекомендации Китая.* 16 января 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая (National Health Commission, NHC) выпустила первый протокол для диагностики и лечения COVID-19 (рис. 3) [19]. Данный протокол уже включал в себя перепрофилированные лекарства: ингаляции интерферона- $\alpha 2\beta$, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин или гидроксихлорохин, умифеновир, метилпреднизолон, реконвалесцентную плазму, внутривенное введение иммуноглобулинов, тоцилизумаб.

Позже было выпущено временное руководство ВОЗ, а затем и национальные рекомендации ЕС, США, России и других стран (см. рис. 3).

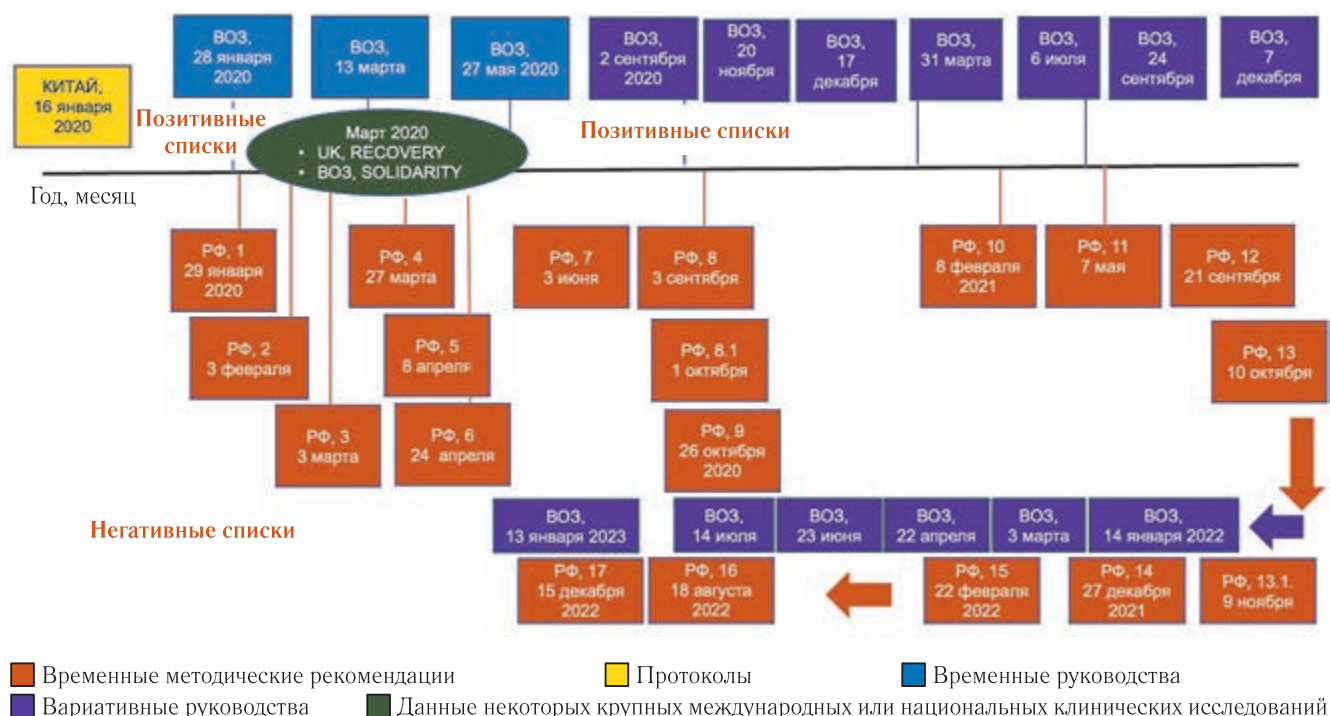


Рис. 3. Международные руководства и методические рекомендации по диагностике и лечению COVID-19 (январь 2020 — май 2023 г.)

Fig. 3. International guidelines and guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 (January 2020 — May 2023)

Необходимо еще раз отметить, что лекарства, указанные в данных источниках, на момент их включения в клинические рекомендации изучали в предрегистрационных клинических исследованиях, в том числе с целью перевода показаний к их использованию при COVID-19 из категории off label (не разрешенные к клиническому применению при данном заболевании) в категорию on label (разрешенные к клиническому применению при данном заболевании) [18]. На начало 2020 г. не было зарегистрировано ни одного средства этиотропной и/или патогенетической терапии, которое обладало бы доказанной действенностью/эффективностью/безопасностью при COVID-19. Проводимые на этом этапе клинические исследования предполагали в основном перепрофилирование лекарственных средств, зарегистрированных по другим показаниям [18].

Клинические рекомендации ВОЗ. 28 января 2020 г., почти через две недели после китайских, были выпущены клинические рекомендации ВОЗ (рис. 3) [20]. Для разработки третьей версии была официально учреждена группа по разработке руководств, которая ранее отсутствовала. С целью оценки эффективности и безопасности, применяемых на момент создания клинических рекомендаций стратегий терапии COVID-19 ВОЗ инициировало большое упрощенное рандомизированное клиническое исследование SOLIDARITY, вклю-

чавшее такие альтернативные стратегии, как терапия ремдесивиром; хлорохином и гидроксихлорохином; лопинавиром и ритонавиром; интерфероном-1β [21]. Вариативные рекомендации ВОЗ — тренд осени 2020 г. — постоянно обновляющиеся и дополняющиеся новыми положениями рекомендации, включающие данные живых сетевых мета-анализов [22]. Подготовка рекомендаций осуществлялась в соответствии со стандартами разработки высококачественных рекомендаций на основе методологии GRADE, в том числе составление вопросов по классической схеме, лежащей в основе доказательной медицины, — PICO (P, пациент, patient; I, вмешательство, intervention; C, сравнение, comparison; O, исход, outcome; T, время, time). Важнейшим элементом вариативных рекомендаций стало использование анализа исходов при любой тяжести заболевания с оценкой влияния лекарств на смертность, частоту перевода на искусственную вентиляцию легких, время до элиминации вируса; вероятность и сроки госпитализации, частоту нежелательных явлений, время до клинического улучшения состояния.

В итоге на май 2023 г. ВОЗ было опубликовано тринадцать документов (см. рис. 3), в которых авторы использовали данные больших рандомизированных упрощенных клинических и платформенных исследований — SOLIDARITY и RECOVERY.

Эксперты ВОЗ проводили живые сетевые мета-анализы; учитывали анализ исходов; проводили синтез данных, используя методологию GRADE и PICO, для оценки качества рекомендаций не использовали AGREE. Также рекомендации ВОЗ содержали негативный список лекарств, которые использовать при COVID-19 не рекомендуется.

Методические рекомендации России. Первая версия Временных российских методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 была выпущена 29 января 2020 г., через день после появления в открытом доступе временного руководства ВОЗ (см. рис. 3) [23]. Обращает на себя внимания несколько аспектов: во-первых, за период с января по апрель 2020 г. эксперты ВОЗ разработали две версии руководств, а в РФ — шесть версий методических рекомендаций. При этом доказательная база такого масштабного расширения перечня лекарственных средств в российских рекомендациях была не совсем ясна. Во-вторых, между выпуском седьмой и восьмой версий правоприменительная практика применения временных методических рекомендаций в медицинских организациях РФ была закреплена Постановлением Правительства, в котором указано, что в случае отсутствия клинических рекомендаций медицинская помощь пациентам оказывается на основе утверждаемых Министерством здравоохранения Российской Федерации временных методических рекомендаций [24].

В итоге всего в период с начала пандемии по май 2023 г. в РФ было разработано и опубликовано семнадцать версий временных методических рекомендаций (см. рис. 3); методология их создания — экспертные мнения; негативного списка не представлено; не были применены методологии GRADE и PICO.

Классическая оценка медицинских технологий. К лету 2023 г., за почти 3-летний период синтеза результатов клинических исследований с использованием систематических обзоров литературы, живых сетевых мета-анализов, анализа данных RWD, активного применения системы GRADE (сочетания данных о действенности и эффективности), широкого вовлечения в систему принятия решений экспертов The Cochrane Library, сформировано представление о профиле эффективности и безопасности отдельных классов лекарств, используемых при COVID-19. При этом в процессе проведенного анализа существенная часть лекарств, рекомендуемых в начале эпидемии,

либо была исключена, либо показания к их применению были отредактированы.

1. Лекарственные средства, рекомендуемые для этиотропного лечения

1.1. Воздействие на возбудитель через нарушение репликации вируса

1.1.1. Ингибиторы протеазы 3CLpro

Комбинация нирматрелвира с ритонавиром, в которой нирматрелвир — ингибитор 3CLpro SARS-CoV-2, а ритонавир — ингибитор метаболизма нирматрелвира в печени. В рандомизированном контролируемом исследовании EPIC-HR (Evaluation Protease Inhibition для COVID-19 в High-Risk Patients) была показана достоверность различий в отношении смертности и частоты госпитализаций между в сравнении с плацебо в течение первых 5 дней от начала COVID-19 у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации [25]. На основании данного исследования комбинация нирматрелвира с ритонавиром была включена в клинические рекомендации в США и РФ [26, 27]. Согласно живому сетевому мета-анализу, проведенному экспертами ВОЗ у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации, нирматрелвир в комбинации с ритонавиром уменьшал смертность пациентов (качество доказательств низкое) и снижал потребность в госпитализации (качество доказательств умеренное) [28]. Проведенный исследователями из The Cochrane Library обзор литературы показал, что применение указанной комбинации приводит к снижению смертности (качество доказательств низкое) и потребности в госпитализации (качество доказательств низкое) у нетяжелых пациентов с высоким риском госпитализации [29].

Согласно исследованию, проведенному R. Dal-Ré и соавт. (2022), чтобы предотвратить госпитализацию или смерть одного нетяжелого пациента с высоким риском госпитализации, необходимо пролечить 19 пациентов [30]. Лекарство было зарегистрировано в РФ в апреле 2022 г. под первым торговым наименованием Скайвира; в США в декабре 2021 г. было выдано разрешение для экстренного использования (Emergency Use Authorization, EUA) для торгового наименования Paxlovid; в Европе это же лекарство получило условное разрешение для клинического применения в январе 2022 г. Комбинация нирматрелвира с ритонавиром включена в список ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях

государственного регулирования цен на лекарственные средства.

1.1.2. Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы

Первым средством в данной группе является фавипиравир, изначально разработанный для лечения гриппа. Еще на этапе исследований при гриппе были продемонстрированы связанные с ним тератогенные и эмбриотоксические эффекты [31]. В рамках проведенного живого сетевого мета-анализа не было выявлено положительных эффектов его использования при COVID-19 [22]. Эксперты The Cochrane Library не проводили анализ из-за небольшого количества доступных данных клинических исследований. Лекарство было включено во временные методические рекомендации в РФ с седьмой версии (3 июня 2020 г.). В РФ фавипиравир был зарегистрирован для клинического применения в рамках адаптивной регистрации (10 торговых воспроизведенных наименований с разными лекарственными формами). Лекарство включено в список ЖНВЛП.

Другим средством из этой группы является ремдесивир, разработанный для терапии лихорадки Эбола. Согласно анализу, проведенному экспертами ВОЗ, был получен эффект при тяжелой форме в отношении снижения смертности и длительности нахождения на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и у пациентов с нетяжелым течением с высоким риском госпитализации в отношении снижения частоты госпитализации [28]. В то же время качество доказательств было низким. Позиция экспертов ВОЗ в отношении использования ремдесивира у пациентов с критическим состоянием была крайне негативной [28]. По результатам систематического обзора, проведенного в The Cochrane Library, лекарство оказывает незначительное влияние на снижение смертности от всех причин или внутрибольничной смертности лиц с COVID-19 от средней до тяжелой степени [32]. В то же время препарат рекомендован к применению в российских и американских рекомендациях у пациентов и при тяжелых формах [26, 27]. Лекарство было зарегистрировано в РФ в октябре 2020 г. под первым торговым наименованием Ремдеформ; в США в мае 2020 г. было выдано EUA для торгового наименования Veklury; в Европе — условное разрешение для клинического применения в июле 2020 г. Ремдесивир включен в ЖНВЛП с 2020 г.

Молнупиравир изначально разработан для лечения гриппа. Согласно анализу клинических иссле-

дований, проведенному экспертами ВОЗ, показан для лечения пациентов с нетяжелыми формами с высоким риском госпитализации (уменьшает смертность, уменьшает частоту госпитализации, уменьшает время сохранения симптомов) [28]. Качество доказательств низкое. При этом чтобы предотвратить госпитализацию или смерть одного пациента, необходимо пролечить 35 пациентов [30]. Молнупиравир включен в рекомендации США и РФ [26, 27]. В РФ в ЖНВЛП с конца марта 2022 года. Необходимо отметить, что широко обсуждаются риски мутагенного эффекта [33]. Есть сообщения о возможности развития мутировавших вирусов, способных распространяться [34].

1.2. Воздействие на возбудитель через блокаду домены RBD на субъединице S1

1.2.1. Моноклональные антитела к домену RBD на субъединице S1

Эффективность данных лекарственных средств зависит от типа штамма вируса (таблица) [35]. При этом исследования, проведенные в марте 2021 г., обнаружили несколько основных эпитопов в RBD, которые оказывают влияние на связывание с трансмембранным металлопротеином, ангиотензин превращающим ферментом 2 (ACE-2) [36, 37]. Согласно результатам живого сетевого мета-анализа, проведенного экспертами The Cochrane Library, данных для оценки эффективности этих лекарств крайне мало [38]. Результаты живого сетевого мета-анализа, проведенного экспертами ВОЗ, показали, эффективность моноклональных антител только при легком течении COVID-19 при применении в 1–2-е сутки от начала заболевания [28]. Лица, у которых маловероятна выработка эндогенных антител в ответ на вакцинацию или инфекцию, составляют популяцию, которая может считаться серонегативной на момент принятия клинического решения без необходимости оценки серологического статуса. Эта популяция с ослабленным иммунитетом должна находиться в центре внимания продолжающихся исследований моноклональных антител против SARS-CoV-2.

2. Лекарственные средства для патогенетического лечения COVID-19 (предупреждение CRS и ARDS).

2.1. Моноклональные антитела к рецептору IL-6

Наиболее полная информация среди всей группы моноклональных антител к рецептору IL-6 существует по тоцилизумабу. В ходе целого ряда исследований (от рандомизированных клинических до Obser-

Моноклональные антитела направленные на S протеин, субъединица S1, домен RBD

Таблица

Table

Monoclonal antibodies directed at S protein, S1 subunit, RBD domain

Моноклональное антитело (нечувствительный штамм вируса)	Показание	Первая регистрация	Регистрация в РФ ¹
Бамланивимаб (-Delta; -Omicron)	Лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Декабрь 2020 FDA EUA	НЕТ
Казирививимаб/имдевимаб (-Omicron)	Для постконтактной профилактики; лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Ноябрь 2020 FDA EUA	НЕТ
Сотровимаб (-Omicron)	Лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Май 2021 FDA EUA	НЕТ
Бамланивимаб/ этесевимаб (-Delta; -Omicron)	Для постконтактной профилактики; лечение легкой и средней степени тяжести, риск до тяжелой	Июль 2021 FDA EUA	НЕТ
Регданвимаб	Группа риска тяжелой формы	Октябрь 2021 EMA	НЕТ
Тиксагевимаб/цилгавимаб	Доконтактная профилактика	Декабрь 2021 FDA EUA	ДА
Бектеловимаб (-BQ.1; BQ.1.1; BF.7)	Лечение легкой и средней степени тяжести	Февраль 2022 FDA EUA	НЕТ

¹ Решение врачебной комиссии + разрешение на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441); FDA EUA — разрешение для экстренного использования (Emergency Use Authorization) Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration); EMA — Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency).

вационных) были сформулированы официальные показания — лечение тяжелых госпитализированных пациентов, получающих глюкокортикостероиды и находящихся на искусственной вентиляции легких. Лекарство включено в клинические и методические рекомендации Китая, США, Европы, России [17]. Согласно данным экспертов The Cochrane Library, тоцилизумаб снижает смертность от всех причин на 28-й день (качество доказательств высокое рекомендация) [39]. Результаты живого сетевого мета-анализа, проведенного исследователями ВОЗ показали, что лекарство уменьшает смертность (качество доказательств высокое), частоту перевода на ИВЛ (высокое), дни нахождения пациента на ИВЛ (высокое) и частоту госпитализации (высокое сильная) [28]. В РФ включен в перечень ЖНВЛП.

2.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды (ГК) — первые средства для лечения COVID-19, указанные в китайских рекомендациях (16.1.2020) [19]. Лекарства (дексаметазон/гидрокортизон/метилпреднизолон/преднизолон) рекомендованы к применению экспертами ВОЗ для тяжелых или критических пациентов с COVID-19 [28]. ГК включены в рекомендации в РФ (версия семь, 2020) [40]. Согласно отчетам The Cochrane Library, ГК незначительно снижают 30-дневную смертность от всех причин [41].

Данные о влиянии на 120-дневную смертность от всех причин очень неопределенны. В то же время, доказательства, относящиеся к наиболее эффективному ГК, рекомендуемой дозе или срокам приема ГК остаются неоднозначными. По данным исследователей ВОЗ (2022), ГК, вероятно, снижают риск 28-дневной смертности у пациентов в критическом состоянии (качество доказательств среднее), вероятно, снижают потребность в ИВЛ (качество доказательств среднее) [28].

2.3. Ингибиторы JAK

Ингибиторы JAK, такие как руколитиниб, барицитиниб, тофацитиниб, были рекомендованы к применению в РФ при среднетяжелом течение инфекции [26, 27, 40]. Согласно данным The Cochrane Library, барицитиниб показан у госпитализированных лиц от умеренной до тяжелой степени, так как снижает в данной группе пациентов смертность от всех причин, но не влияет на улучшение клинического состояния, также нет данных об эффективности при амбулаторном ведении пациентов с легким течением инфекции [42]. Основываясь на данных живого сетевого мета-анализа, эксперты ВОЗ рекомендуют барицитиниб для критических или тяжелых пациентов ввиду их влияния на снижение смертности (качество доказательств высокое), снижение длительности

нахождения пациента на ИВЛ (качество доказательств среднее), сокращения длительности госпитализации (качество доказательств среднее) [28]. Эксперты ВОЗ выступают против рутинного использования руксолитиниба и тофацитиниба, только в случае отсутствия барицитиниба.

Эффект «параллельного ущерба». Большинство экспертов были обеспокоены крайне широким применением противомикробных средств при лечении COVID-19. Так, еще в 2020 г. по данным М. Сох и соавт. (2020) более 75% пациентов в ОРИТ получали антимикробные средства [43]. Согласно прогнозам, можно было ожидать высокую устойчивость к противомикробным препаратам возбудителей вторично-бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19. Тем не менее в 2023 г. были опубликованы данные систематического обзора и мета-анализа исследований бактериальных ко-инфекций (выявленных в течение ≤ 48 часов после поступления) и вторичных инфекций (> 48 часов после поступления) у амбулаторных или госпитализированных пациентов с COVID-19 [44]. Было показано, что рас-

пространенность бактериальной ко-инфекции составила 5,3%, тогда как распространенность вторичной бактериальной инфекции — 18,4%. Доля инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, составила 60,8%, а доля устойчивых изолятов — 37,5%.

Выводы и рекомендации.

1. COVID-19 повысил социальную и экономическую значимость инфекционных заболеваний.

2. В ходе пандемии была изменена классическая схема изучения, принятия решений и доступа лекарства к пациенту, что привело к тому, что изучение эффективности осуществлялось параллельно с применением не одобренных для лечения лекарств у пациентов.

3. Национальные рекомендации по своей сути являются эскалационными, с постоянным включением новых лекарств.

4. Неопределенность эффектов, считающихся допустимыми для регистрационного удостоверения на условиях, недопустима для принятия решения как о включении лекарств в клинические рекомендации, так и о включении в ограничительные списки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The international network of agencies for health technology assessment (INAHTA). <https://www.inahta.org/>
2. Курьелёв А.А., Журавков А.А., Колбин А.С. Реальная клиническая практика при оценке технологий здравоохранения: состояние на 2022 год // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022. Т. 4, № 3. С. 1–9. [Kurylev A.A., Zhuravkov A.A., Kolbin A.S. Real clinical practice in the assessment of healthcare technologies: the state for 2022. *Real clinical practice: data and evidence*. 2022, Vol. 4, No. 3, pp. 1–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-21>.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.03.2022). Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе, и Статья 60. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения. [Federal Law «On Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 No. 61-FZ (ed. dated 26.03.2022). Article 4. The basic concepts used in this Federal Law and Article 60. State regulation of prices for medicines for medical use (In Russ.)]
4. Nordon C., Karcher H., Groenwold R.H. et al.; GetReal consortium. The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization // *Value Health*. 2016. Vol. 19, No. 1. P. 75–81. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2938.
5. Колбин А.С. и др. *Исследования реальной клинической практики*. М.: Изд-во ОКИ: Буки Веди, 2020. 208 с.: ил. [Kolbin A.S. et al. *Research of real clinical practice*. Moscow: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2020. 208 p.: ill. (In Russ.)]. ISBN 978-5-4465-2902-5.
6. Вербицкая Е.В. *Доказательная медицина: основные понятия, принципы поиска и оценки информации*: методическое пособие / под ред. А.С. Колбина. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2017. 36 с. [Verbitskaya E.V. *Evidence-based medicine: basic concepts, principles of information search and evaluation*: a methodological guide / ed. by A.S. Kolbin. St. Petersburg: RIC PSPbSMU, 2017. 36 p. (In Russ.)].
7. Leahy J. et al. Coronavirus Disease 2019: Considerations for Health Technology Assessment From the National Centre for Pharmacoeconomics Review Group // *Value Health*. 2020. Nov; Vol. 23, No. 11. P. 1423–1426. doi: 10.1016/j.jval.2020.09.003.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): global burden of disease. <https://www.healthdata.org/gbd>.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): news. <https://www.healthdata.org/news-release/covid-19-has-caused-69-million-deaths-globally-more-double-what-official-reports-show>.
10. CORONAVIRUS (COVID-19). Информационный портал [CORONAVIRUS (COVID-19). Information portal (In Russ.)]. <https://coronavirus-monitorus.ru>.
11. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) <https://www.healthdata.org/infographic/igh-2021-covid-19>.
12. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Marc L. Berger International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003. 264 p.

13. Колбин А.С., Гомон Ю.М. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 349–359. [Kolbin A.S., Gomon Y.M. Socio-economic and global burden of COVID-19 // Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 349–359 (In Russ.)]. ISBN 978-5-6041808-8-4.
14. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 277–286 [Kolbin A.S. Early evaluation of the effectiveness of medicines in the treatment of patients with COVID-19. *Infection and immunity*, 2020, Vol. 10, No. 2, pp. 277–286 (In Russ.)].
15. Zhou H., Fang Y., Xu T. et al. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177, No. 14. P. 3147–3161. doi: 10.1111/bph.15092.
16. Khan E., Khiali S., Entezari-Maleki T. Potential COVID-19 Therapeutic Agents and Vaccines: An Evidence-Based Review // *J. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 61, No. 4. P. 429–460. doi: 10.1002/jcph.1822.
17. Колбин А.С. Фармакотерапия COVID-19 с позиций доказательной медицины // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 287–311. [Kolbin A.S. Pharmacotherapy COVID-19 from the standpoint of evidence-based medicine. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 287–311 (In Russ.)]. ISBN 978-5-6041808-8-4.
18. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. Т. 29, № 3. С. 1–11 [Kolbin A.S. COVID-19 and clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2020, Vol. 29, No. 3, pp. 1–11 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3.
19. Peng F., Tu L., Yang Y., Hu P., Wang R., Hu Q. et al. Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience // *Can. J. Cardiol.* 2020. Vol. 36, No. 6. P. 915–930. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.010.
20. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV) инфекцию. Временные рекомендации 28 января 2020 г. ВОЗ [Clinical management of severe acute respiratory infection with suspected new coronavirus (2019-nCoV) infection. Interim recommendations January 28, 2020 IT WILL INCREASE. (In Russ.)]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf>
21. WHO Solidarity Trial Consortium. et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, No. 6. P. 497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
22. Siemieniuk R., Bartoszko J.J., Ge L., Zeraatkar D., Izcovich A., Kum E. et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis (Update 2) // *BMJ*. 2020. Vol. 370. m2980.
23. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Версия 1 (29.01.20) (Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection 2019-nCoV. Version 1 (29.01.20) (In Russ.)). <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>
24. Постановление Правительства РФ от 2 июля 2020 г. № 973 «Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [Decree of the Government of the Russian Federation No. 973 dated July 2, 2020 «On the specifics of the organization of medical care in case of the threat of the spread of diseases that pose a danger to others» (In Russ.)]. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74247048/>
25. EPIC-HR: Study of Oral PF-07321332/Ritonavir Compared With Placebo in Nonhospitalized High Risk Adults With COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04960202. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=NCT04960202&draw=2&rank=1>.
26. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/communication/guidance.html>.
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022) [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 16 (08/18/2022) (In Russ.)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf.
28. A living WHO guideline on drugs for COVID-19 // *BMJ*. 2020. Vol. 370. m3379. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
29. Reis S., Metzendorf M.I., Kuehn R. et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022. Vol. 9, No. 9. CD015395. doi: 10.1002/14651858.CD015395.pub2.
30. Dal-Ré R. et al. Availability of oral antivirals against SARS-CoV-2 infection and the requirement for an ethical prescribing approach // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol. 22. e231–38 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00119-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00119-0).
31. Penman S. et al. Safety perspectives on presently considered drugs for the treatment of COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 177, No. 19. P. 4353–4374. doi: 10.1111/bph.15204.

32. Grundeis F, Ansems K, Dahms K et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst Rev*. 2023. Vol. 1(1. CD014962. doi: 10.1002/14651858.CD014962.pub2.
33. Brophy J.M. Molnupiravir's authorisation was premature // *BMJ*. 2022. Vol. 376. o443. doi: 10.1136/bmj.o443.
34. Callaway E. COVID drug drives viral mutations — and now some want to halt its use // *Nature*. 2023. Vol. 614, No. 7948. P. 399. doi: 10.1038/d41586-023-00347-z.
35. Shapiro A., Ignacio B. Time to knock monoclonal antibodies off the platform for patients hospitalised with COVID-19 // *Lancet Infect Dis*. 2021. S1473-3099(21)00762-3. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00762-3. Online ahead of print.
36. Boskovic M., Migo W., Likic R. SARS-CoV-2 mutations: A strain on efficacy of neutralizing monoclonal antibodies? // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2021. Vol. 87, No. 11. P. 4476–4478. doi: 10.1111/bcp.14849.
37. Greaney A. et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies // *Cell Host Microbe*. 2021. Vol. 29, No. 3. P. 463–476.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.02.003.
38. Hirsch C., Park Y.S., Piechotta V. et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies to prevent COVID-19 // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Vol. 6, No. 6. CD014945. doi: 10.1002/14651858.CD014945.pub2.
39. Ghosn L., Assi R., Evrenoglou T. et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2023. Vol. 6, No. 6. CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881.pub2.
40. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020) [Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020) (In Russ.)]. http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf
41. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A. et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2022. Vol. 11(11. CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963.pub2.
42. Kramer A., Prinz C., Fichtner F. et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2022. Vol. 6, No. 6. CD015209. doi: 10.1002/14651858.CD015209.
43. Cox M. et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19 // *The Lancet Microbe*. 2020. Vol. 1, No. 1. e11. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4.
44. Langford B.J. et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe*. 2023. Vol. 4, No. 3. e179-e191. doi: 10.1016/S2666 5247(22)00355-X.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 08.06.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. С. Колбин, Ю. М. Гомон. Вклад в сбор данных — А. С. Колбин. Вклад в анализ данных и выводы — А. С. Колбин. Вклад в подготовку рукописи — А. С. Колбин, Ю. М. Гомон.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; профессор кафедры фармакологии, медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Alex.kolbin1971@gmail.com; ORCID 0000–0002–1919–2909;

Гомон Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-38240

Редактор: Т. В. Руксина
Верстка: К. К. Ершов