

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN 2077-9828

Научно-практический
рецензируемый журнал



2024 №2
ТОМ 16



Авторы:

Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. Н. Кулагина, Д. В. Митюрин,
А. К. Тучапский, В. В. Фирсов, Ю. Б. Шелаев, Е. П. Шелаева

В издании собраны и изложены в исторической последовательности материалы, относящиеся к эпидемиям и пандемиям наиболее опасных для человечества заболеваний. Показано, какое влияние оказывали они на общий ход истории и различные стороны человеческого бытия, на развитие науки, прежде всего медицины, техники, производства, как отразились в искусстве и литературе. Представлена целая галерея ученых, внесших весомый вклад в борьбу со смертоносными инфекциями. В книгу вошло около 430 иллюстраций. Издание рассчитано на медицинских работников и широкий круг читателей.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА**
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55

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

член-корреспондент РАН
А. С. Симбирцев

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

2024 № 2
ТОМ 16

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
Рокштро 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
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

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.)

A. S. Simbirtsev,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
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

2024
Vol. 16 No. 2

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
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. Chereshev, 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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

НИЗКАЯ ВИРЕМИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ	7
<i>М. Р. Бобкова</i>	

ЛЕКТОРИЙ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЛЮДЕЙ ВИРУСОМ НИПАХ	23
<i>И. М. Улюкин, В. В. Рассохин, А. А. Сечин, Е. С. Орлова, А. М. Клементьев</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БЕЛКА VPU ВИЧ-1 СУБ-СУБТИПА A6 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	40
<i>А. А. Антонова, А. В. Лебедев, Е. В. Казеннова, К. В. Ким, Е. Н. Ожмегова, А. С. Туманов, Я. М. Мунчак, Е. А. Орлова-Морозова, А. Ю. Пронин, А. Г. Прилипов, А. И. Кузнецова</i>	

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ТРЕС/КРЕС У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ	51
<i>Ю. В. Останкова, М. А. Сайтгалина, Н. А. Арсентьева, А. А. Тотолян</i>	

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	60
<i>О. В. Азовцева, Т. Н. Ткаченко, Е. А. Курбатова</i>	

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	69
<i>Т. А. Руженцова, Д. Б. Мирзажонова, Ж. Ж. Жанибеков, Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, О. Ю. Борисова, Н. А. Мешкова</i>	

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ M1 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С ФОРМИРОВАНИЕМ И РАЗМЕРАМИ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ	78
<i>М. А. Алыменко, Н. Э. Колчанова, Р. Ш. Валиев, Н. Р. Валиев, Н. П. Балобанова, Е. В. Гаврилюк, А. В. Полоников, В. М. Коломиец, Г. С. Маль, В. А. Рагулина, Я. А. Сафонов</i>	

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОЦЕНКЕ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	85
<i>О. Н. Браженко, А. И. Лощакова</i>	

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ	94
<i>А. В. Колобов</i>	

ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИАРЕИ	100
<i>Л. Н. Туйчиев, Г. К. Худайкулова, М. Т. Муминова</i>	

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ	106
<i>Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, Е. С. Обижаева, Т. Н. Виноградова, Д. А. Лиознов</i>	

ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

СЛУЧАЙ КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТА С ПРИ ГЕМОТРАНСФУЗИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ	118
<i>М. А. Булыгин, В. Д. Шамигулов, Е. С. Орлова, Д. М. Шахманов, К. В. Козлов, Ю. И. Буланьков, К. В. Жданов, В. А. Горичный, Т. Н. Виноградова, С. Ю. Романова</i>	

CONTENTS

EDITORIAL

- LOW-LEVEL VIREMIA IN HIV INFECTION: CAUSES AND CONSEQUENCES7
M. R. Bobkova

LECTURE

- EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND PSYCHONEUROLOGICAL CONSEQUENCES
 OF INFECTION OF PEOPLE WITH THE NIPAH VIRUS23
I. M. Ulyukin, V. V. Rassokhin, A. A. Sechin, E. S. Orlova, A. M. Klementev

ORIGINAL RESEARCH

- VARIABILITY OF VPU PROTEIN IN HIV-1 SUB-SUBTYPE A6 IN PATIENTS
 WITH DIFFERENT STAGES OF HIV INFECTION40
*A. A. Antonova, A. V. Lebedev, E. V. Kazennova, K. V. Kim, E. N. Ozhmegova, A. S. Tumanov,
 Ya. M. Munchak, E. A. Orlova-Morozova, A. Yu. Pronin, A. G. Prilipov, A. I. Kuznetsova*
- EVALUATION OF TREC/KREC LEVELS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS51
Yu. V. Ostankova, M. A. Saitgalina, N. A. Arsentieva, A. A. Totolian
- FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION
 IN HIV-INFECTED PATIENTS60
O. V. Azovtseva, T. N. Tkachenko, E. A. Kurbatova
- OPTIMAL CHOICE OF INDICATORS FOR TIMELY ASSESSMENT OF THE PROGNOSIS
 OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS69
*T. A. Ruzhentsova, D. B. Mirzajonova, Zh. Zh. Zhanibekov, D. A. Khavkina, P. V. Chukhliaev,
 O. Yu. Borisova, N. A. Meshkova*
- ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF THE GLUTATHIONE S TRANSFERASE M1
 GENE AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA WITH THE FORMATION AND SIZE
 OF DECAY CAVITIES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS78
*M. A. Alymenko, N. E. Kolchanova, R. Sh. Valiev, N. R. Valiev, N. P. Balobanova, E. V. Gavriluk,
 A. V. Polonikov, V. M. Kolomietz, G. S. Mal, V. A. Ragulina, Ya. A. Safonov*
- ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN ASSESSING THE AUTONOMIC STATUS
 OF TUBERCULOSIS PATIENTS AND IN COMBINATION WITH HIV INFECTION85
O. N. Brazhenko, A. I. Loshchakova
- PERINATAL HIV INFECTION AND OPPORTUNISTIC INFECTIOUS PATHOLOGY:
 MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA94
A. V. Kolobov
- EXPERIENCE OF PRACTICAL USE OF ENTEROSORBENTS IN THE TREATMENT
 OF HIV-INFECTED CHILDREN WITH DIARRHEA SYNDROME100
L. N. Tychiev, G. K. Khudaykulova, M. T. Muminova

EPIDEMIOLOGY

- MOLECULAR GENETIC MONITORING OF HIV-1 VARIANTS CIRCULATING
 IN ST. PETERSBURG106
N. E. Monakhov, A. I. Ermakov, E. S. Obizhaeva, T. N. Vinogradova, D. A. Lioznov

LEGAL ISSUES

- THE CASE OF COINFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS
 C VIRUSES DURING HEMOTRANSFUSION: CLINICAL AND SOCIO-LEGAL CONSEQUENCES118
*M. A. Bulygin, V. D. Shamigulov, E. S. Orlova, D. M. Shakhmanov, K. V. Kozlov, Yu. I. Bulan'kov, K. V. Zhdanov,
 V. A. Gorichny, T. N. Vinogradova, S. Yu. Romanova*

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616.981.21/.958.7:615.015.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>

НИЗКАЯ ВИРЕМИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

М. Р. Бобкова

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

Цель: изучение литературы по теме «Низкий уровень виремии (Low-level viremia, LLV) при ВИЧ-инфекции» и систематизация данных по различным темам, включая «определения», «механизмы», «причины», «риски», «клинические последствия», «профилактика» и «управление».

Материалы и методы. Для сбора информации о LLV при ВИЧ-инфекции был проведен комплексный поиск данных литературы. Собранные данные были сгруппированы в соответствии с вышеупомянутыми темами.

Результаты и их обсуждение. Проведена систематизация данных о феномене низкой виремии, его источниках и потенциальных механизмах. Подробно рассмотрены вопросы о санктуариях ВИЧ, клональной экспансии и ее роли в формировании LLV. Дана оценка вклада приверженности, лекарственной устойчивости и лекарственных взаимодействий в частоту LLV. На основе экспертных мнений сформирован алгоритм действий по профилактике LLV и ее преодолению.

Заключение. Феномен LLV активно изучается, есть представление о его источниках и механизмах формирования. На этой основе в ближайшем времени будут разработаны рекомендации для практикующих врачей, которые позволят достигать эффективного вирусологического ответа у всех ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-1, низкая виремия, причины, механизмы, риски, клинические последствия, лекарственная резистентность

Контакт: Бобкова Марина Ридовна, mrbobkova@mail.ru

LOW-LEVEL VIREMIA IN HIV INFECTION: CAUSES AND CONSEQUENCES

M. R. Bobkova

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim. This study aimed to review literature on the topic of «Low-level viremia (LLV) in HIV infection» to systematically organize data under various themes, including «definitions», «mechanisms», «causes», «risks», «clinical implications», «prevention», and «management».

Materials and methods. A comprehensive search of literature data was conducted to gather information on LLV in HIV infection. The collected data were categorized into themes based on the aforementioned topics.

Results and discussion. The study involved the systematic organization of data on low viremia, including its sources and potential mechanisms. Detailed discussions were held on questions surrounding HIV sanctuaries, clonal expansion, and their role in LLV formation. Additionally, the contribution of factors such as adherence, drug resistance, and drug interactions to LLV incidence was assessed. Furthermore, an algorithm of actions to prevent and address LLV, based on expert opinions, was developed.

Conclusion. The LLV phenomenon is under active investigation, with an evolving understanding of its sources and formation mechanisms. Based on this knowledge, future recommendations for practitioners are anticipated, aimed at achieving effective virological responses in all HIV-infected patients.

Keywords: HIV-1, low viremia, causes, mechanisms, risks, clinical consequences, drug resistance

Contact: Bobkova Marina Ridovna, mrbobkova@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бобкова М.Р. Низкая вирусемия при ВИЧ-инфекции: причины и следствия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>.

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

For citation: Bobkova M.R. Low-level viremia in HIV infection: causes and consequences // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-7-22>.

Низкая вирусемия при ВИЧ-инфекции: причины и следствия. Комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ) составляет основу современного подхода к лечению ВИЧ-инфекции. Целью АРТ является максимальное подавление репликации вируса с последующим восстановлением функции иммунной системы, предотвращением развития патогенеза инфекции и ограничения ее передачи. Признанным показателем успешности АРТ является снижение уровня РНК ВИЧ (вирусной нагрузки, ВН) в плазме крови до неопределяемого уровня. Этот уровень определяется чувствительностью применяемых тест-систем и может существенно различаться между ними (от 20 до 400 копий РНК/мл плазмы), однако общепринятым считается показатель неопределяемости ВН менее 50 копий РНК/мл.

порядков [1, 2]. За ней наступает вторая фаза снижения ВН с периодом полужизни (то есть двукратного сокращения) 2–3 недели. Считается, что эти две фазы связаны с двумя популяциями CD4+ Т-клеток — главных продуцентов вируса, различающимися между собой продолжительностью жизни: первая фаза в значительной степени или полностью обусловлена инфицированными активированными CD4+ Т-клетками, а вторая связана с популяцией долгоживущих покоящихся CD4+ Т-клеток [2]. Есть исследователи, предлагающие другие объяснения существования второй фазы, например, связывая их с функцией цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), особенно активных в остром периоде инфекции [3]. Точно определить продолжительность второй фазы трудно, так как обычно в ее ходе ВН снижается до неопределяемого уровня.

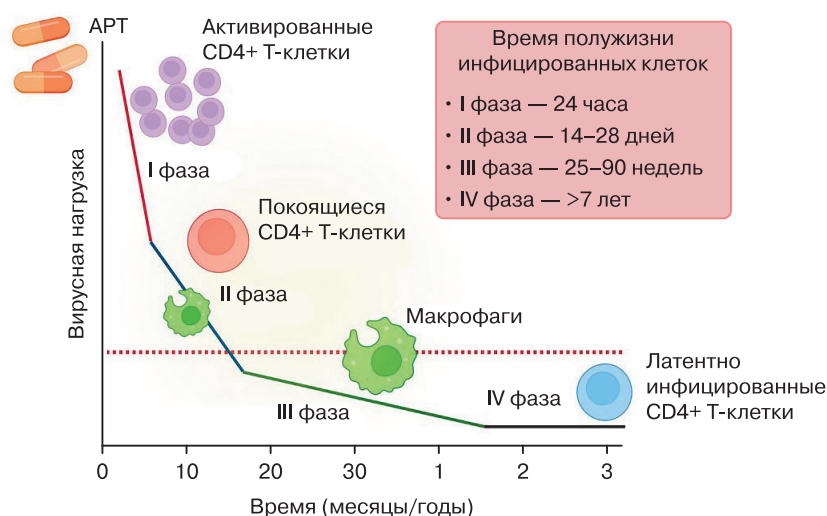


Рис. 1. Кинетика снижения вирусной нагрузки ВИЧ под действием антиретровирусной терапии. Рисунки 1–9 выполнены автором с использованием программы BioRender (biorender.com)

Fig. 1. Kinetics of HIV viral load decline under antiretroviral therapy. Figures 1–9 are made by the author using the BioRender program (biorender.com)

Снижение ВН после начала АРТ наблюдается обычно уже на 1–2-й день и происходит нелинейно в несколько этапов, или фаз. Самая быстрая — первая — продолжается 1–2 дня и приводит к резкому снижению ВН (рис. 1), иногда на несколько

Высококочувствительные методы, позволяющие обнаруживать единичные копии РНК, указывают на наличие еще двух фаз снижения ВН [4]. Третья фаза по разным данным составляет 39–69 недель, причем источником вирусных частиц в это время,

вероятно, являются находящиеся в тканях макрофаги, производящие малое число новых вирионов, но менее доступные для АРТ. Наконец, начало четвертой стадии, еще менее точно определяемое на временной шкале, соответствует стабилизации ВН на очень низком уровне 1–10 копий РНК/мл. Источником вируса на этом этапе считаются фолликулярные дендритные клетки и/или латентно инфицированные CD4+ Т-клетки (резервуары ВИЧ).

Так выглядит кинетика снижения ВН в «классическом» варианте, в реальности наблюдающаяся у большинства (>50%) пациентов. Тем не менее значительная часть из них на протяжении периода лечения испытывает как преходящее, так и стойкое увеличение ВН до уровней, превышающих чувствительность тест-систем. Причины этого явления, как и подходы к решению проблемы, активно обсуждаются в литературе последних лет, сопровождаясь употреблением терминов, среди которых находятся вирусологический неуспех (viral failure), «подскоки» ВН (blips), низкоуровневая (low-level viremia, LLV) и очень низкоуровневая (very low-level viremia, vLLV) вирусемия, далее для удобства называемые низкой (LLV) и очень низкой (vLLV), соответственно.

Определения. Для оценки частоты всех указанных феноменов очень важно наличие единообразия в определениях, однако полный консенсус в этом вопросе до сих пор не достигнут.

Пороговое значение вирусемии низкого уровня тесно ассоциировалось с представлениями о виру-

вень LLV, равный 1000 копий РНК/мл, как порог для принятия клинических решений указан в рекомендациях ВОЗ [5, 6] и Минздрава РФ [7]. Более подробно эта информация изложена в таблице, однако из нее же можно видеть, что большинство специалистов определяют LLV как два или более последовательных показателя ВН ВИЧ в интервале 50–200 копий РНК/мл.

Исходя из этого, ВН в интервале ниже уровня детекции, то есть <50 копий РНК/мл, по мнению большинства, следует считать очень низкой (vLLV) (рис. 2). Наконец, некоторые авторы применяют



Рис. 2. Показатели вирусной нагрузки ВИЧ в интервалах, соответствующих определениям, связанным с низкой вирусемией
Fig. 2. HIV viral load values in intervals corresponding to the definitions associated with low viremia

термин «остаточная вирусемия» (residual viremia), подразумевая под этим наличие в плазме крови единичных копий РНК/мл (1–10), однако строгого количественного определения у этого термина нет,

Таблица

Краткое описание основных терминологических определений, связанных с LLV

Table

A brief description of the main terminological definitions related to LLV

Показатели	U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (2021)	International Antiviral Society–USA Panel (2020)	European AIDS Clinical Society (EACS) (2021)	British HIV Association (BHIVA) (2016)	World Health Organization (WHO) (2016)	Минздрав РФ (2020)
Оптимальная супрессия	20–75	<50	<50	<50	Ниже уровня cut-off	<50
Низкая вирусемия	<200	50–200	50–200	50–200	50–1000	50–1000
«Подскок»	<400	<1000	Не определено	50–200	50–1000	50–200
Вирусологический неуспех	>200	>200	>50	>200	>1000	>50

сологическом неуспехе и до определенного момента колебалось в интервале от 200 до 1000 копий РНК/мл, однако по мере снижения уровня детекции применяемых тест-систем до 50 и даже 20 копий РНК/мл появились расхождения между международными рекомендациями, при этом уро-

и его использование здесь могло бы лишь дезориентировать читателя.

В определении понятия «подскока» (всплеска) ВН расхождений во мнениях нет — так называют эпизод повышения ВН (LLV), которому предшествует и за которым следует подавление нагрузки ниже

предела количественного определения [5, 8, 9]. Есть, впрочем, различия в трактовке верхнего предела подъема ВН при «подскоке» — как можно видеть из таблицы, самая высокая граница достигает 1000 копий РНК/мл. Причинами «подскока» принято считать биологические флуктуации (статистические вариации измерения ВН около предела количественного определения), лабораторные ошибки или — чаще всего — нарушения приверженности.

Частота феномена и его причины. Основываясь на приведенных выше определениях и данных литературы, следует признать, что все описанные события являются довольно частыми в клинической практике. Так, «подскоки» >50 копий РНК/мл обнаруживаются у 10–40% людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) и получающих АРТ [5, 10, 11]. Низкий уровень виремии среди АРТ-пациентов имеет распространенность от 4 до 16% [5, 8, 11–13], хотя некоторые авторы сообщают о необычно низких показателях LLV [14, 15]. Оценивать частоту vLLV на практике очень трудно, и надежных данных в литературе нам найти не удалось.

Попыток анализировать возможные причины LLV было сделано немало, и среди них наиболее вероятными, как и в любых случаях повышения вирусной нагрузки, были недостаточная приверженность пациентов, наличие мутаций лекарственной устойчивости и влияние лекарственных взаимодействий.

Авторы нескольких исследований, посвященных приверженности, использовали для ее оценки разные методы (со слов пациента [16]; пополняемое число таблеток (*pharmacy refill*) [13] и даже терапевтический мониторинг [17]). Независимо от применяемого метода, границы приверженности в большинстве работ были дихотомизированы как $\geq 95\%$ или $<95\%$. Выполненный анализ LLV в двух таким образом сравниваемых группах предсказуемо выявил ее ассоциацию с приверженностью: в группах с меньшей приверженностью доля пациентов с LLV была больше [13]. Разница, впрочем, была не сильно выражена, так как у большинства пациентов уровень приверженности находился ниже 95% (в интервале 84–91%), и приходилось проводить дополнительный статистический анализ.

В работе [16] сравнения проводили между более резко очерченными категориями $<80\%$, 80–95% и $\geq 95\%$, при этом удалось достоверно показать, что в группе с наименьшей приверженностью вероятность LLV была вдвое выше, чем среди тех, у кого этот показатель был максимальным. Наконец, убедительные данные были получены

в исследовании [18], которое позволило количественно оценить вклад приверженности: снижение ее на 5% повышало риск формирования LLV примерно на 10%.

Таким образом, у части пациентов причиной LLV было, по-видимому, хроническое нарушение приверженности, сопровождающееся снижением концентрации лекарств до субоптимальной и продолжением репликации вируса. Эта ситуация предполагала возможность возвращения к полной супрессии ВН после восстановления режима приема препаратов [16]. Действительно, в ряде случаев так и происходило, однако вновь добиться неопределяемой нагрузки удавалось далеко не всегда, и даже при оптимальной ($>95\%$) приверженности примерно у половины пациентов LLV продолжала сохраняться [13].

Анализ генотипа ВИЧ на фоне LLV провести довольно трудно, так как не все тесты способны выявить мутации лекарственной устойчивости при низких ВН. Тем не менее в тех работах, где такой анализ удалось провести, присутствие мутаций было продемонстрировано в 34–37% случаев LLV [11, 16, 19]. Восстановить полную супрессию размножения вируса, сохраняя режим лечения, удалось лишь у немногих пациентов, а для большинства потребовалась замена схемы АРТ [16]. Во всех остальных случаях успешного генотипирования (то есть 63–66%) мутации не были выявлены.

Наконец, некоторое количество случаев LLV было вполне очевидно связано с лекарственными взаимодействиями [15, 20], и вернуть неопределяемый уровень нагрузки удавалось путем исключения этого фактора. Небольшие объемы выборок в указанных исследованиях не дают возможности достоверно оценить вклад лекарственных взаимодействий в установление LLV, но ориентировочно он составляет не более 10%.

Таким образом, по возможному происхождению LLV пациентов можно разделить на тех, у кого: 1) есть мутации лекарственной устойчивости, 2) либо отмечается неоптимальная концентрация препарата, являющаяся следствием низкой приверженности лечению и/или лекарственного взаимодействия, и 3) либо LLV нельзя объяснить ни одной из традиционных причин. Вирусную нагрузку у таких пациентов иногда называют неподавляемой (*non-suppressible viremia*, NSV) [9, 21]. Именно эта, самая немногочисленная (5–15%) группа является наиболее интересной с точки зрения вирусологии и далее будет более подробно рассмотрена.

Возможные источники низкой вирусемии.

Наличие детектируемого уровня ВН ВИЧ на фоне продолжающейся АРТ указывает на факт постоянно-го размножения вируса, при этом происходить оно может только двумя путями: либо в организме человека идет активная репликация ВИЧ в ходе повторения новых циклов заражения клеток, либо новые вирусные частицы образуются в результате активации латентных клеток-резервуаров (рис. 3).

и благодаря этому позволяет достичь высокого уровня продукции вирусных частиц.

Несмотря на некоторые сообщения, подтверждающие факт циклического заражения клеток в санктуариях [26], существует значительное количество доказательств, указывающих на то, что репликация ВИЧ в них, хотя и действительно происходит, не является основным источником вируса при LLV [27]. Главные из этих доводов основаны

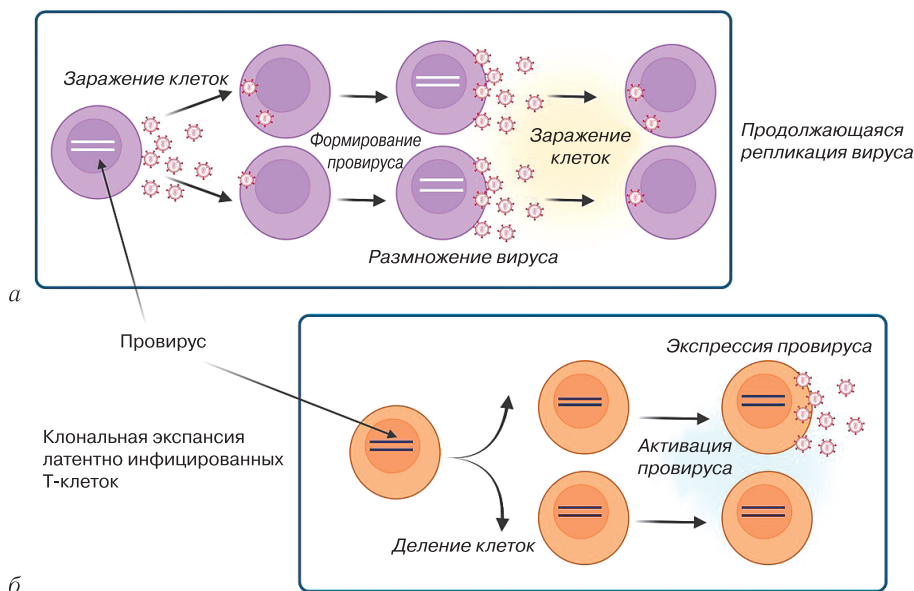


Рис. 3. Два возможных источника вирусных частиц при LLV: *а* — циклическое заражение новых клеток-мишеней; *б* — клональная экспансия клеток-резервуаров

Fig. 3. Two possible sources of viral particles in LLV: *a* — cyclic infection of new target cells; *b* — clonal expansion of reservoir cells

Первый путь в действительности реализуется в форме существования анатомических резервуаров (санктуариев) — зон организма, где размножение ВИЧ слабо ограничено действием АРТ-препаратов вследствие их низкой проникаемости в ткани и органы [22, 23]. Среди них в первую очередь следует упомянуть ЦНС и лимфоузлы, а также лимфоидную ткань ЖКТ и костный мозг. Важной особенностью лимфоузлов является высокая концентрация иммунных клеток, способствующая их многочисленным контактам в ходе формирования иммунного ответа. Это обстоятельство позволяет realizоваться способу заражения, называемому «клетка-клетка» (cell-to-cell). Такой способ передачи вируса не требует наличия рецепторов и может происходить в форме переноса вирусных частиц и даже РНК ВИЧ непосредственно через мембраны контактирующих клеток [4, 24, 25]. Способ «клетка-клетка» намного превосходит по эффективности классический способ заражения «вирус-клетка» (рис. 4)

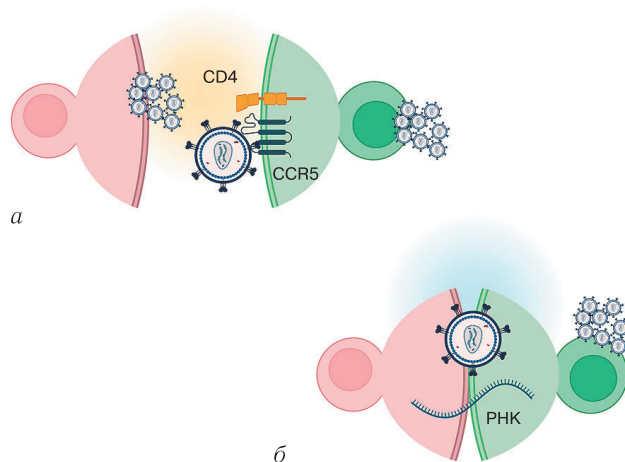


Рис. 4. Способы заражения клеток-мишеней: *а* — «классический» вариант «вирус-клетка» с участием клеточных рецепторов CD4 и CCR5; *б* — вариант «клетка-клетка» — без участия рецепторов

Fig. 4. Methods of infection of target cells: *a* — the «classic» variant «virus-cell» with the participation of CD4 and CCR5 cell receptors; *b* — the «cell-cell» variant — without the participation of receptors

на исследовании генетического разнообразия индивидуальной популяции вирусов у пациента. Заражение вирусом новых клеток-мишеней должно было бы приводить к появлению разнообразной популяции вирусов и накоплению новых мутаций, однако анализ демонстрирует отсутствие разнообразия и эволюции последовательностей генома ВИЧ при LLV, а это указывает на то, что появление новых вирусных частиц является главным образом результатом продукции вируса из клеток, инфицированных

выявлены разные участки локализации провируса в хозяйской ДНК. Если же источником вируса являются одни и те же покоящиеся клетки, содержащие один вид ДНК с одинаковой точкой интеграции, генетический анализ выявит полное единообразие провирусов, поскольку независимая интеграция ДНК ВИЧ с идентичной локализацией в разных клетках очевидно невозможна (рис. 5). Именно последний вариант был обнаружен в указанных исследованиях [21, 28, 30–32]: повторное

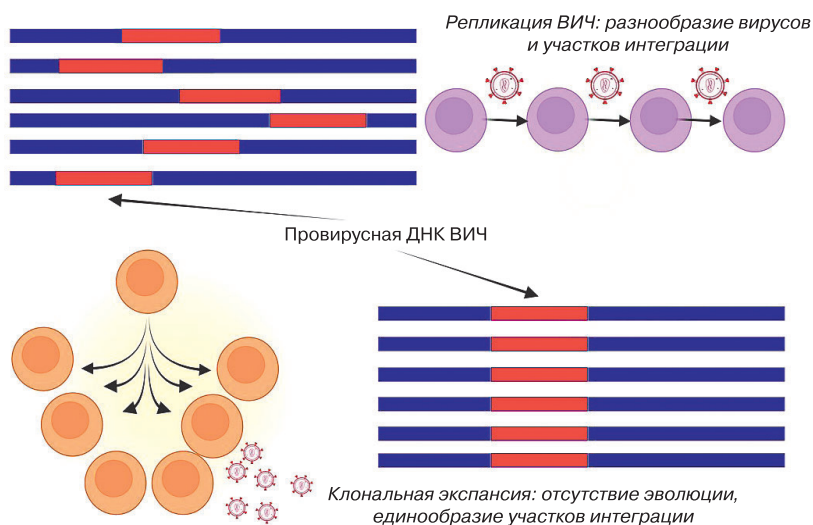


Рис. 5. Локализация участков интеграции провирусной ДНК ВИЧ при активной репликации и клональной экспансии
Fig. 5. Localization of HIV proviral DNA integration sites during active replication and clonal expansion

ранее и время от времени размножающихся в ходе клональной экспансии [9, 22, 23, 27] (см. рис. 3).

Клональной экспансией называют процесс быстрого деления клеток, приводящий к размножению генетически идентичных клонов клеток из одной родительской клетки. Это естественное событие, позволяющее организму создать точно направленный и энергичный иммунный ответ против чужеродного антигена, чтобы защитить организм от инфекции и построить иммунологическую память. Клональная экспансия долгоживущих Т-клеток, латентно инфицированных ВИЧ, может быть важным механизмом поддержания резервуара вируса и источником LLV на фоне супрессивной АРТ [12, 25, 28–30].

Свидетельства такого развития события были получены в работах, посвященных анализу участков интеграции провирусной ДНК у вирусов, выделенных от пациентов с LLV. Основная гипотеза подобных исследований базируется на том, что встраивание провируса в хромосомную ДНК — процесс случайный, поэтому в случае повторяющихся циклов заражения у всех вирусов будут

обнаружение одинаковых провирусных последовательностей в одном и том же участке генома человека отражало событие клональной экспансии.

Таким образом, по всей видимости, поддержание низкого уровня размножения ВИЧ осуществляется с участием двух механизмов — продолжающейся репликации и клональной экспансии Т-клеток, составляющих резервуар вируса, причем ведущая роль принадлежит второму из них [8]. Причиной клональной экспансии может быть как контакт с хронически присутствующими в организме либо в окружающей среде специфическими антигенами, так и физическое или химическое воздействие, хотя полной ясности в этом вопросе лишь предстоит достичь.

Механизмы активации провируса ВИЧ.

Клональная экспансия Т-клеток объясняет причины однородности популяции вируса при LLV, при этом понимание причин активации провируса в покоящихся Т-клетках пока еще не сформировано, хотя некоторые предположения на этот счет уже существуют.

Одно из различий между клетками, продуцирующими вирус в условиях подавления его репликации

(LLV), и теми из них, которые сохраняют состояние латентности, как выяснилось, заключается в том, что провирусная ДНК в этих клетках интегрирована в разные участки генома (хромосомной ДНК).

У эукариот геномная ДНК для поддержания структуры упакована в хроматин, при этом наименьшая субъединица хроматина — нуклеосома — состоит из фрагментов ДНК, обернутых вокруг молекул белков-гистонов (рис. 6). В составе нуклео-

фаги) и их иммунными реакциями. В работе [21] методом транскриптомного анализа были выявлены различия иммунного ответа между NSV и лицами с полностью подавленной ВН. Оказалось, что CD4+ Т-клетки пациентов с NSV, по-видимому, были хорошо подготовлены к выживанию за счет подавления проапоптотических генов и повышения регуляции генов, связанных с антиапоптотическими путями [21]. Увеличение продолжительности жизни, в свою

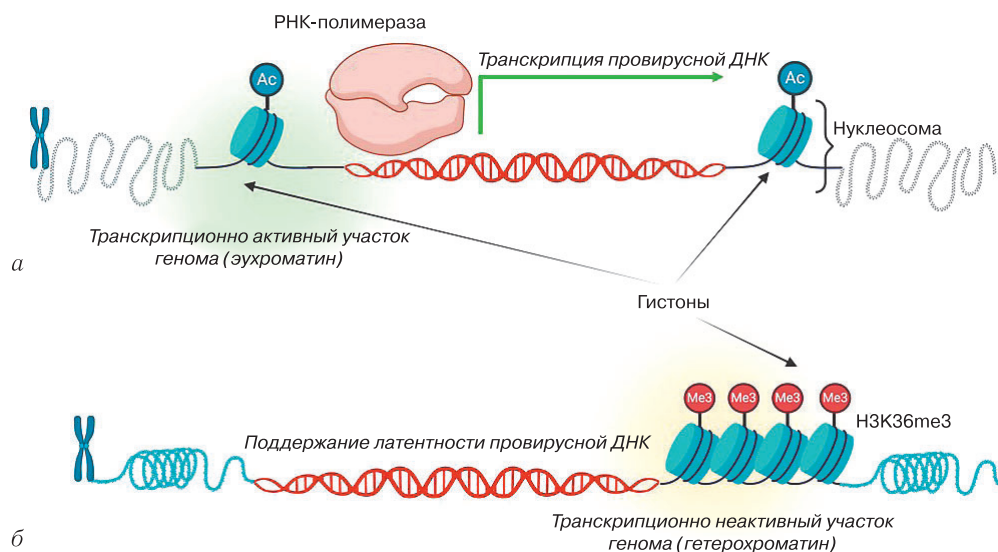


Рис. 6. Состояние провирусной ДНК ВИЧ при интеграции в транскрипционно активный (а) и транскрипционно неактивный (б) участки хроматина

Fig. 6. The state of HIV proviral DNA during integration into transcriptionally active (a) and transcriptionally inactive (b) chromatin regions

сомы гистоны могут подвергаться посттрансляционным модификациям, например метилированию, ацетилированию, фосфорилированию и др. В зависимости от состояния гистонов ДНК может находиться в «закрытой» форме (гетерохроматин) или «открытой» (эухроматин), различающимися степенью доступности ДНК для факторов транскрипции (включая РНК-полимеразу). Все больше данных свидетельствуют о том, что интеграция провируса ВИЧ вблизи транскрипционно активных участков хромосомы (геномный контекст провируса) может влиять на его экспрессию [9, 29, 33]. Провирус, встроенный вблизи активно транскрибируемого хозяйского гена, имеет больше шансов на собственную экспрессию, так как предположительно оказывается в благоприятном окружении способствующих транскрипции эпигенетических факторов. Одним из таких факторов оказался H3K36me3 — модифицированный гистон H3, известный своим участием в экспрессии генов человека [21].

Долгосрочная судьба латентно инфицированных клеток определяется также типом и свойствами самих клеток (например, CD4+ Т-клетки и макро-

очередь, повышало их шансы на активацию провируса. В этих же исследованиях LLV было продемонстрировано ослабление передачи сигналов, связанных с интерферонами — как IFN- α/β , так и IFN- γ . В другой работе был анализирован уровень активации CD8+ Т-клеток у пациентов с LLV в сравнении с пациентами, достигшими полной супрессии репликации ВИЧ [11]; этот показатель был ожидаемо, хотя и незначительно, повышен в группе LLV. Эти результаты могут указывать на существование потенциальных дефектов иммунного контроля в клетках — резервуарах ВИЧ как фактора, способствующего развитию LLV, хотя механизмы этого феномена еще предстоит понять в полной мере.

Таким образом, состояние периодической активации провируса ВИЧ, приводящее к поддержанию низкой виремии (рис. 7), по всей видимости, определяется совокупностью действия факторов, связанных с особенностями вируса и хозяина, отражающей сложнейший характер из взаимодействия.

Дефектные геномы ВИЧ. Для полноты оценки состояния LLV необходимо иметь представление не только о количестве вирусной РНК и провирусной

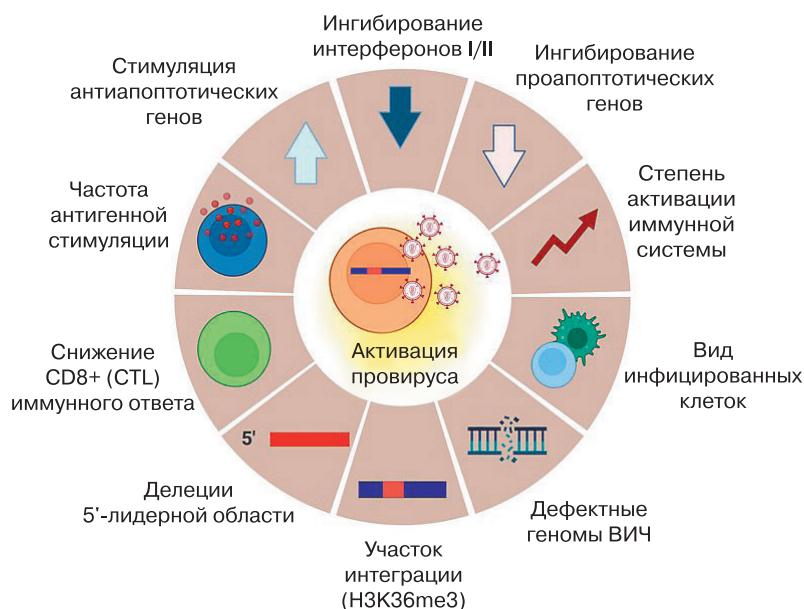


Рис. 7. Потенциальные причины активации провирусной ДНК ВИЧ в клетках-резервуарах
Fig. 7. Potential causes of activation of HIV proviral DNA in reservoir cells

ДНК ВИЧ, но и о ее последовательности. Для того, чтобы вирус сохранял свойство размножаться, его геном (провирусная ДНК) должен иметь все необходимые для репликации гены, то есть быть интактным («неповрежденным»). Этому требованию, как выяснилось, отвечают далеко не все провирусные геномы.

Еще в 2013 году была опубликована сенсационная работа [34], которая продемонстрировала, что 95% вирусных частиц ВИЧ у «успешных» АРТ-пациентов составляют вирусы с так называемыми дефектными геномами, имеющими самые разные

повреждения. Наиболее часто (до 80%) встречаются делеции (нехватки) части генома размером от нескольких до 8000 н.п., при этом отсутствовать в последовательности может любой участок генома (гены *gag*, *pol*, *env*, а также неструктурные гены); реже происходят инсерции (вставки), инверсии («перевороты»), гипермутации (множественные замены) и разрывы цепи ДНК [35] (рис. 8).

Наиболее известным на сегодня дефектом является набор делеций в области 5'-лидерной последовательности (5'-leader) [9, 36], находящейся на 5'-конце провируса в составе LTR (long ter-

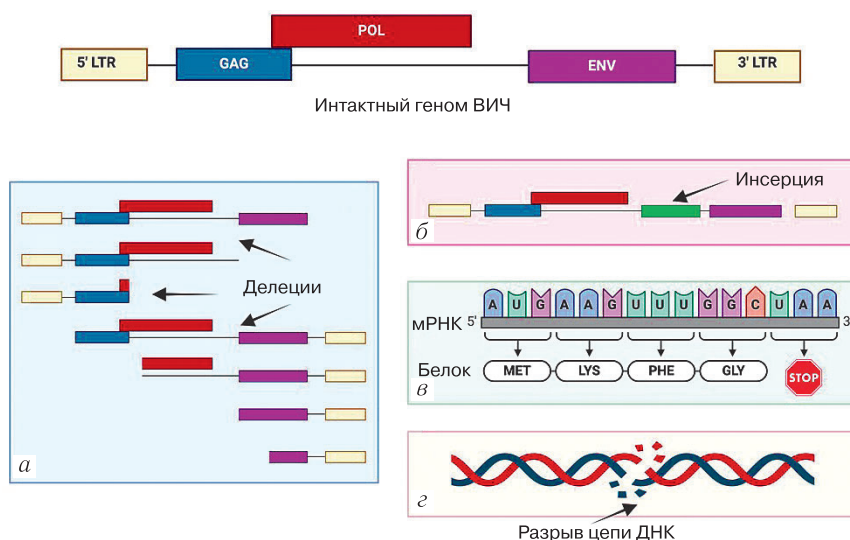


Рис. 8. Варианты дефектных геномов ВИЧ; а — делеции (нехватки) различных участков генома ВИЧ; б — инсерции (вставки); в — формирование стоп-кодонов; г — разрывы цепи ДНК ВИЧ
Fig. 8. Variants of defective HIV genomes; а — deletions (shortages) of various sections of the HIV genome; б — insertions; в — formation of stop codons; г — breaks in the HIV DNA chain

minal repeat). Этот высокоактивный регион содержит регуляторный элемент, связанный с организацией упаковки геномной РНК, обратной транскрипцией, экспрессией провирусных генов и сплайсингом РНК [9]. Делеции 5'-leader'a встречаются у 5–10% вирусов у пациентов с LLV и, вполне возможно, являются одной из ее причин.

Важное для темы настоящего обзора свойство дефектных вирусов — их способность выявляться молекулярными методами наравне с интактными геномами ВИЧ. Фактически, определяя вирусную нагрузку ВИЧ, установить, какая часть детектируемых геномов может стать матрицей для последующей репликации вируса, невозможно. Это ставит правомерный вопрос о том, насколько важно присутствие дефектных вирусов у пациентов, длительно получающих «успешную» АРТ.

Точного и окончательного ответа на этот вопрос нет. Известно, что общей особенностью дефектных вирусов является их неинфекционность, однако при этом они могут продуцировать РНК и даже некоторые белки, принимая участие в патогенезе ВИЧ-инфекции [37, 38]. Заметим, что на фоне «успешной» АРТ иногда действительно выявляются исключительно (100%) дефектные геномы, в том числе в случаях посттерапевтического контроля [39], и по мере увеличения продолжительности эффективного лечения доля дефектных вирусов несколько возрастает [9]. Оценить значение этих наблюдений исследователям предстоит в будущем.

Клинические последствия LLV. Клиническое значение LLV в широком смысле представляет собой предмет особого интереса, однако до сих пор остается не вполне ясным. Наиболее актуальна тема корреляции между LLV, вирусологической неудачей и формированием лекарственной устойчивости ВИЧ. Также крайне интересными, с нашей точки зрения, являются вопросы о состоянии иммунной системы пациентов с LLV, а также рисках передачи ВИЧ, наступления клинических событий и смерти. Далее будут очень кратко приведены некоторые результаты исследований, выполненных в этой области.

Вирусологический ответ. Все исследования связи между LLV и риском вирусологического неуспеха были построены на сравнении двух групп пациентов — с зарегистрированной LLV и полной супрессией ВН. Объемы выборки исчислялись несколькими тысячами участников, исследования были как проспективными, так и ретроспективными и проводились как в странах со средним и низким доходом [14, 40], так

и в высокоразвитых странах [41, 42], при этом в первых из них критерием LLV выбирали 1000 копий РНК/мл в соответствии с рекомендациями ВОЗ, а во вторых — 200 копий РНК/мл в соответствии с рекомендациями международных сообществ (см. таблицу). После регистрации LLV наблюдения за ВН проводили в течение 6–12 месяцев.

Результаты всех исследований продемонстрировали наличие достоверной зависимости между LLV и частотой последующего неуспеха [11, 12, 43], при этом у пациентов с ВН >200 копий РНК/мл риск возрастал в 3–4 раза, а при ВН 400–1000 копий РНК/мл — до 5 раз. Отметим, что риск неуспеха был ниже у пациентов с высокой приверженностью, отсутствием мутаций лекарственной устойчивости в анамнезе и стабильных уровнях LLV [9].

В работе [44] риск вирусологического неуспеха был вдвое ниже у пациентов с ВН <200 копий РНК/мл по сравнению с теми, у кого обнаруживались 200–1000 копий РНК/мл, в связи с чем авторы даже предложили изменить критерий ВОЗ, заданный программой 90–90–90 в целях достижения ограничения эпидемии ВИЧ-инфекции и составляющий 1000 копий РНК/мл в качестве показателя успеха терапии.

Иммунологический ответ. Таких исследований не очень много, при этом сравнения, как правило, проводили в тех же группах, что и для анализа вирусологического неуспеха. Результаты работ [45–47] в целом совпадали: у пациентов с LLV наблюдались более медленное восстановление иммунитета, снижение числа CD8+ Т-клеток и иммунологического индекса CD4/CD8. Скорость восстановления числа CD4+ Т-клеток у пациентов с LLV была снижена [48], причем степень снижения (в примерном интервале от 5% до 50%) зависела от ВН. Напротив, риск снижения числа CD4+ Т-клеток возрастал по мере повышения уровня LLV, особенно в присутствии мутаций лекарственной устойчивости [14, 46]. Уровень активации (CD8+ CD38+) в этой группе также был примерно вдвое [49] или менее [11, 50–52] повышен, при этом разница была сильнее выражена у пациентов с ВН 50–200 копий РНК/мл, чем при ВН <20 копий РНК/мл.

Помимо количественных показателей активации при LLV, изучено было ее качественное содержание, при этом обнаружили очень интересные факты. Известно, что даже у авиремических пациентов, в течение многих лет получающих «успешную» АРТ, активация иммунной системы продолжает повышаться, что служит причиной многих

коморбидных заболеваний [53]. Авторы работы [47] не вполне согласны с вышеупомянутыми данными и указывают на существование отличий в профиле активации иммунных клеток у пациентов с LLV от случаев гиперактивации, типичных для микробной транслокации, сопровождающейся повышением CD38+ CD8+ Т-клеток и снижением отношения CD4:CD8. Для LLV-пациентов характерным было сохранение высокого уровня CD4+ CD38+ Т-клеток. Исследователи высказывают гипотезу о том, что у вирусологических «ответчиков» и «неответчиков» гиперактивацию определяют разные этиологические факторы, что выражается в различных профилях иммунной активации.

Лекарственная устойчивость. Исследования по возникновению мутаций устойчивости у пациентов с LLV всегда были ограничены чувствительностью применяемых тестов — обычно 500–1000 копий РНК/мл. О частоте встречаемости лекарственной устойчивости у пациентов на фоне зарегистрированной LLV уже было написано выше, а в этом разделе имеется в виду вероятность развития этого феномена спустя некоторое время после выявления низкой вирусемии.

Теоретически, сохранение репликации вируса, пусть и на низком уровне, создает условия для его эволюции, в том числе в направлении приобретения мутаций лекарственной устойчивости [4]. Публикаций, подтверждающих формирование мутаций как последствия наблюдаемой в течение определенного периода LLV, очень немного. Еще около 15 лет назад была продемонстрирована возможность появления таких мутаций у 30% пациентов, имеющих эпизоды LLV за последний год лечения [54]. Позднее эти цифры подтвердились и указывали на частоту мутаций в интервале 21–37% [14, 19, 55], при этом вероятность обнаружения мутаций была ассоциирована с уровнем ВН [19].

Таким образом, формирование лекарственной устойчивости может происходить после регистрации LLV, однако считать этот феномен широко распространенным, по-видимому, оснований нет.

Заболеваемость и смертность. Консенсуса относительно влияния LLV на рост этих показателей не существует. В то время как некоторые исследования утверждают, что стойкая LLV увеличивает риск будущих клинических неудач, другие такого риска не обнаруживают. Различия в методологиях и отсутствие стандартизации объема и характеристик изучаемых популяций затрудняют сравнение результатов.

В большинстве таких исследований речь идет о неСПИД-ассоциированных заболеваниях, развитие которых непосредственно может быть связано с уровнем активации иммунной системы и состояния хронического воспаления. В наиболее масштабном исследовании десятилетней давности с участием более 17 000 пациентов из Европы и США было продемонстрировано увеличение риска СПИДа/смерти в 1,2 раза [56]. В 2020 году в работе шведских исследователей превышение риска оказалось двукратным [57], но только в группе с LLV >200 копий РНК/мл. Зависимость наличия связи между смертностью и LLV от уровня ВН отмечали и другие исследователи — такая ассоциация подтверждалась только при относительно высоких нагрузках (более 400 копий РНК/мл) [5]. Есть и другие работы, описание которых приводится в обзоре [11], результатом которых стал вывод об отсутствии какой-либо связи между СПИДом/смертностью и LLV.

Применительно к отдельным нозологиям данные ограничены. Например, показатели уровня белка GDF-15 и D-dimer'a, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, были достоверно выше (примерно в полтора раза) в группе пациентов с LLV [58], при этом все остальные многочисленные маркеры воспаления не различались между группами с LLV и полной супрессией ВН. Группа ученых из Нидерландов проводила оценку распространенности цирроза и фиброза печени, хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний на большой выборке LLV-пациентов (6440) в сравнении с пациентами с полностью подавленной ВН. Как оказалось, LLV коррелировала лишь с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем только при ВН >400 копий РНК/мл, в то время как периодическая вирусемия 50–400 копий РНК/мл не была связана со всеми указанными заболеваниями [59].

Из сказанного выше можно заключить, что влияние LLV на заболеваемость и смертность, вероятно, является весьма умеренным, а оценка его требует дальнейших длительных наблюдений и статистически значимого количества участников.

Передача ВИЧ-инфекции. Вероятность заражения ВИЧ, как известно давно, снижается по мере уменьшения показателя ВН и при недетектируемой нагрузке стремится к нулю («недетектируемый=непередаваемый») [60]. Это дает основания полагать, что риск передачи ВИЧ при LLV, вероятно, будет невысоким. Действительно,

в недавнем систематическом исследовании, включавшем 7762 серодискордантные пары в 25 странах, было убедительно показано, что при снижении ВН <1000 копий РНК/мл риск сексуальной передачи практически отсутствует [61].

Есть, однако, данные о том, что РНК ВИЧ в семенной жидкости все же обнаруживается у 6,6% LLV-пациентов [62]; также есть данные о присутствии РНК ВИЧ в генитальном секрете у женщин [63] в то время, когда РНК ВИЧ в плазме крови уже не обнаруживается. Возможно, это связано со сниженным проникновением АРТ-препаратов в ткани половой сферы. Это же обстоятельство может ограничивать эффективность профилактики вертикальной передачи ВИЧ, хотя риск у LLV-пациентов очень невелик и в работе [64] составил 0,25, 2,0 и 8,5% среди женщин с ВН <50, 50–1000 и >1000 копий РНК/мл, соответственно. Общий вывод по всем видам передачи ВИЧ, по-видимому, состоит в том, что риск передачи ВИЧ существенно ниже при персистирующей LLV, чем в отсутствие лечения, но выше, чем у пациентов со стабильно неопределяемой ВН, причем при vLLV ожидается максимально низкий риск (конкретные данные отсутствуют).

Возможные предикторы риска LLV. Исследования обстоятельств, предсказывающих наступление LLV, единодушно указывают на отсутствие единого прогностического фактора для персистентной вирусемии, и вполне вероятно, что большинство таких случаев являются результатом многофакторного влияния.

В качестве возможных предикторов рассматривались приверженность, ВН и уровень CD4+ Т-клеток перед началом лечения, стадия ВИЧ-инфекции, продолжительность инфекции до начала лечения, способ заражения, пол, возраст, социальное положение, схема лечения, частота «подскоков» и многое другое [5, 10].

Как и можно было предполагать, самыми сильными прогностическими факторами LLV были (не)приверженность лечению и факт (несвоевременного) обращения за медицинской помощью [10].

Для остальных потенциальных факторов прогнозирования LLV ассоциации были выражены не так заметно либо отсутствовали. Так, ВН более 1 млн копий РНК/мл перед началом лечения была связана с возрастанием риска LLV в 2,2 раза [19], хотя эти данные не всегда подтверждались другими учеными [8]. То же касалось периода времени до начала терапии: чем позднее была назначена

АРТ, тем выше была вероятность LLV (примерно в 2,5 раза при сравнении начавших лечение ранее и позднее года после установления диагноза).

Связь LLV с частотой предшествующих «подскоков» отмечалась лишь для относительно высоких значений ВН — от 500 до 999 копий РНК/мл, но не среди тех, у кого регистрировали «подскок» от 50 до 499 копий РНК/мл [5]. Заметим, что этиология этих двух феноменов неодинакова (см. выше), и поэтому ожидать здесь существенных ассоциаций, по-видимому, не следовало.

Большинство демографических и эпидемиологических факторов не были связаны с формированием LLV. Слабая ассоциация была отмечена для возраста <50 лет, принадлежности к черной расе и мужскому полу. Среди социальных факторов проявил некоторую связь с LLV статус беженца [10].

Некоторые антиретровирусные комбинации, как оказалось, могут предрасполагать пациента к LLV, особенно при высоком исходном уровне ВН. Например, схемы, основанные на ННИОТ, реже были связаны со стойким LLV, чем схемы с ингибиторами протеазы (ИП), бустированными ритонавиром, хотя это отмечали не все авторы [8]. Механизм действия лекарства также может влиять на вероятность формирования LLV: так, действующие внеклеточно маравирик и энфувиртид поддерживали более высокий уровень ВН, чем внутриклеточные ингибиторы эфавиренц и ралтегравир [65]. Наконец, способность проникать в ткани также различается между препаратами АРТ и может сказываться на частоте LLV [66].

Профилактика и действия при LLV. С учетом описанных выше рисков профилактика возникновения LLV заключается в соблюдении вполне очевидных требований:

1) рекомендуется начинать лечение как можно раньше независимо от числа CD4+ Т-клеток;

2) первая схема лечения должна быть максимально эффективна с учетом индивидуальных особенностей пациента; режимы, основанные на ингибиторах интегразы (ИИ), позволяют достичь быстрого снижения ВН;

3) перед началом лечения оценить возможность лекарственных взаимодействий и диетические требования;

4) рассмотреть возможность назначения комбинированных препаратов при прогнозируемом нарушении приверженности;

5) предпочтение отдается препаратам с высоким барьером резистентности [8, 9, 12, 43, 67].

Некоторые рекомендации, основанные на мнениях экспертов, существуют и в отношении тех пациентов, у которых LLV уже зарегистрирована.

Поддержание оптимальной внутриклеточной концентрации препаратов АРТ создает условия для полного подавления репликации вируса, и в ряде случаев LLV, связанных с недостаточной приверженностью или взаимодействиями лекарственных препаратов, удастся вернуть ВН к неопределяемому уровню (см. выше). Все действия, направленные на преодоление LLV, следует, таким образом, начинать с оценки приверженности и лекарственных взаимодействий в надежде решить вопрос на этом уровне (рис. 9).

замену препарата, что может дать эффект дополнительного снижения ВН, хотя следует помнить о том, что отсутствие мутаций при LLV также весьма вероятно. Если результат генотипирования ВИЧ получен и указывает на отсутствие мутаций, это означает, что вирус сохраняет чувствительность к схеме АРТ и в замене препаратов необходимости нет.

Тем не менее в указанной ситуации некоторыми исследователями были выполнены попытки модификации (интенсификации) схем АРТ, при этом производились замены (например, ИП на ИИ) либо добавление препарата (например, маравирока) к схеме. Результаты, полученные разными авторами, разнились, и некоторые из них указыва-

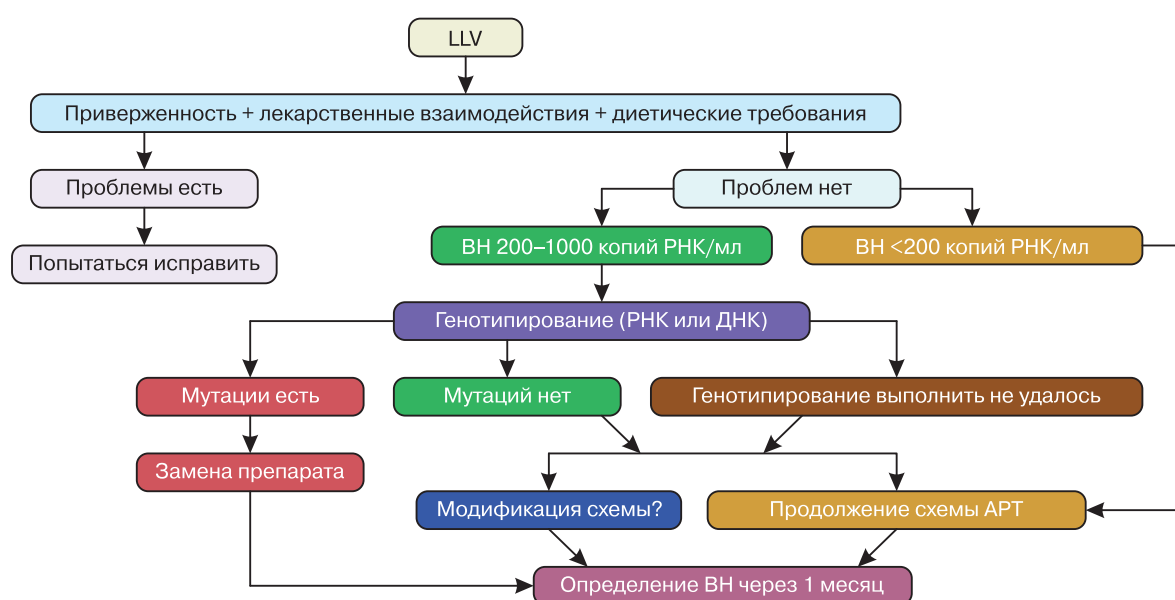


Рис. 9. Модель алгоритма действий при обнаружении LLV при ВИЧ-инфекции
Fig. 9. A model of the algorithm of actions when detecting LLV in HIV infection

Все остальные случаи нуждаются в исследовании возможной лекарственной устойчивости ВИЧ, однако на этом пути возникают проблемы, связанные со сложностями генотипирования при низких нагрузках. Большинство тестов для анализа генома ВИЧ надежно работают при ВН >500–1000 копий РНК/мл, хотя многие лаборатории имеют опыт работы и с меньшими нагрузками, и использование этого опыта может оказаться очень полезным [67]. Альтернативой такому подходу может стать анализ провирусной ДНК, однако этот вид анализа не выполняется рутинно в лабораториях страны. Возможно, в будущем эти проблемы можно будет отчасти решить путем применения методов секвенирования нового поколения (NGS).

Обнаружение мутаций лекарственной устойчивости дает возможность с уверенностью произвести

ли на дополнительное снижение ВН, достигнутое путем замены схемы АРТ [68], однако большинство сошлось во мнении, что интенсификация АРТ не способна значительно снизить уровень остаточной вирусемии [4, 43, 69, 70].

Если генотипирование не удастся выполнить или оно недоступно, то у врача остается выбор между продолжением схемы лечения или ее заменой [8], основанный на оценке индивидуальной ситуации. Международные рекомендации упоминают возможность проведения в этот момент терапевтического мониторинга лекарственных препаратов (therapeutic drug monitoring) в целях оценки их реальной концентрации у пациентов [43].

Прочие рекомендации нескольких групп экспертов [8, 67] по замене/продолжению схемы мало различаются между собой и советуют учитывать:

- 1) историю лечения пациента;
- 2) все анализы генотипа ВИЧ, выполненные в прошлом («исторический генотип»);
- 3) генетический барьер резистентности препаратов АРТ;
- 4) продолжительность LLV;
- 5) уровень и траекторию изменения ВН (большинство экспертов не рекомендуют замену схемы при ВН <200 копий РНК/мл);
- 6) клинические и иммунологические данные;
- 7) предпочтение при замене схемы отдадут препаратам из группы ИИ второго поколения (долутегравир, биктегравир); ожидается, что эффективными могут быть препараты новых классов (ленакапавир).

Проблема низкой вирусемии, с которой уже столкнулись многие клиницисты, очевидным образом будет расти по мере расширения программ АРТ. Вопрос о ее причинах, механизмах и путях преодоления активно изучается и обсуждается в научных кругах, при этом тему значительно усложняет отсутствие единства в определениях самого феномена. Тем не менее уже достигнуто некоторое понимание источников LLV, есть представление

о способах ее предотвращения и действиях, направленных на достижение полного контроля над вирусной нагрузкой.

Тот факт, что LLV не безразлична для патогенеза и клинического течения ВИЧ-инфекции, не вызывает сомнений, однако в настоящее время в руководствах не существует четких и окончательных указаний по ведению LLV, а это может приводить к назначению ненужных анализов и замене эффективных препаратов. В этом обзоре была предпринята попытка систематизировать имеющиеся в литературе мнения, представления и рекомендации с целью создания базы для принятия научно обоснованных клинических решений с учетом сведений, которыми располагает вирусологическая наука. По мере накопления данных исследований и развития представлений об LLV будут созданы эффективные алгоритмы противодействия этому явлению и достижения полного вирусологического ответа у всех без исключения пациентов.

Исследование выполнено с привлечением средств гранта Российского научного фонда № 22-15-00117, <https://rscf.ru/project/22-15-00117>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Palmer S., Maldarelli F., Wiegand A., Bernstein B., Hanna G.J., Brun S.C., Kempf D.J., Mellors J.W., Coffin J.M., King M.S. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, No. 10. P. 3879–3884.
2. Perelson A.S., Ribeiro R.M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection // *BMC Biol.* 2013. Vol. 11. P. 96.
3. Arnaout R.A., Nowak M.A., Wodarz D. HIV-1 dynamics revisited: biphasic decay by cytotoxic T lymphocyte killing? *Proceedings Biological sciences* // *The Royal Society*. 2000. Vol. 267, No. 1450. P. 1347–1354.
4. Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy // *AIDS research and human retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 1. P. 25–35.
5. Service R.R. Low-level HIV viremia: Definitions, predictors, mechanisms, and clinical outcomes // *Toronto O.N. The Ontario HIV Treatment Network*. Vol. 2022. Available from: https://www.ohtn.on.ca/wp-content/uploads/2022/01/RR166_Low-level-viremia_version2.pdf. Accessed on March 26, 2024.
6. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. 2016 [11.02.2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684>. Accessed on March 26, 2024.
7. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1. Accessed on March 26, 2024.
8. Ryscavage P., Kelly S., Li J.Z., Harrigan P.R., Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014. Vol. 58, No. 7. P. 3585–3598.
9. Wu F., Simonetti F.R. Learning from Persistent Viremia: Mechanisms and Implications for Clinical Care and HIV-1 Cure // *Current HIV/AIDS reports*. 2023. Vol. 20, No. 6. P. 428–439.
10. Bouchard A., Bourdeau F., Roger J., Taillefer V.T., Sheehan N.L., Schnitzer M., Wang G., Jean Baptiste François I.J., Therrien R. Predictive Factors of Detectable Viral Load in HIV-Infected Patients // *AIDS research and human retroviruses*. 2022. Vol. 38, No. 7. P. 552–560.
11. Crespo-Bermejo C., de Arellano E.R., Lara-Aguilar V., Valle-Millares D., Gomez-Lus M.L., Madrid R., Martin-Carbonero L., Briz V. Persistent low-Level viremia in persons living with HIV undertreatment: An unresolved status // *Virulence*. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 2919–2931.

12. Bai R., Lv S., Wu H., Dai L. Low-level Viremia in Treated HIV-1 Infected Patients: Advances and Challenges // *Current HIV research*. 2022. Vol. 20, No. 2. P. 111–119.
13. Maggiolo F., Di Filippo E., Comi L., Callegaro A., Colombo G.L., Di Matteo S., Valsecchi D., Rizzi M. Reduced adherence to antiretroviral therapy is associated with residual low-level viremia // *Pragmat. Obs. Res.* 2017. Vol. 8. P. 91–97.
14. Elvstam O., Malmborn K., Elen S., Marrone G., Garcia F., Zazzi M., Sonnerborg A., Bohm M., Seguin-Devaux C., Bjorkman P. Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023. Vol. 76, No. 1. P. 25–31.
15. Taramasso L., Magnasco L., Bruzzone B., Caligiuri P., Bozzi G., Mora S., Balletto E., Tatarelli P., Giacomini M., Di Biagio A. How relevant is the HIV low level viremia and how is its management changing in the era of modern ART? A large cohort analysis // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020. Vol. 123. P. 104255.
16. Inzaule S.C., Bertagnolio S., Kityo C.M., Siwale M., Akanmu S., Wellington M., de Jager M., Ive P., Mandalika K., Stevens W., Boender T.S., Ondo P., Sigaloff K.C.E., Rinke de Wit T.F., Hamers R.L. The relative contributions of HIV drug resistance, nonadherence and low-level viremia to viremic episodes on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa // *AIDS (London, England)*. 2020. Vol. 34, No. 10. P. 1559–1566.
17. Castillo-Mancilla J.R., Morrow M., Coyle R.P., Coleman S.S., Zheng J.H., Ellison L., Bushman L.R., Kiser J.J., Anderson P.L., MaWhinney S. Low-Level Viremia Is Associated With Cumulative Adherence to Antiretroviral Therapy in Persons With HIV // *Open forum infectious diseases*. 2021. Vol. 8, No. 9. P. ofab463.
18. Konstantopoulos C., Ribaudo H., Ragland K., Bangsberg DR., Li J.Z. Antiretroviral regimen and suboptimal medication adherence are associated with low-level human immunodeficiency virus viremia // *Open forum infectious diseases*. 2015. Vol. 2, No. 1. P. ofu119.
19. Taiwo B., Gallien S., Aga E., Ribaudo H., Haubrich R., Kuritzkes D.R., Eron J.J., Jr. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy // *The Journal of infectious diseases*. 2011. Vol. 204, No. 4. P. 515–520.
20. Hsu J.Y., Sun H.Y., Hsieh T.W., Chang S.Y., Chuang Y.C., Huang Y.S., Hsiao C.Y., Su Y.C., Liu W.C., Chang S.F., Hung C.C. Incidence of low-level viremia and its impact on virologic failure among people living with HIV-1 who switched to elvitegravir-based antiretroviral therapy // *J. Glob Antimicrob. Resist.* 2022. Vol. 29. P. 7–16.
21. Mohammadi A., Etemad B., Zhang X., Li Y., Bedwell G.J., Sharaf R., Kittilson A., Melberg M., Wong C., Fajnzylber J., Worrall D.P., Rosenthal A., Jordan H., Jilg N., Kaseke C., Giguel F., Lian X., Deo R., Gillespie E., Chishti R., Abrha S., Adams T., Siagian A., Anderson P.L., Deeks S.G., Lederman M.M., Yawetz S., Kuritzkes D.R., Lichterfeld M.D., Tsibris A., Carrington M., Brumme Z.L., Castillo-Mancilla J.R., Engelman A.N., Gaiha G.D., Li J.Z. Viral and Host Mediators of Non-Suppressible HIV-1 Viremia. *medRxiv*. 2023.
22. Бобкова М.Р. Латентность ВИЧ. М.: Человек, 2021. 228 p. [Bobkova M.R. HIV latency. Moscow: Man, 2021. 228 p. (In Russ.)].
23. Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 22–31. [Bobkova M.R. Strategies for curing HIV infection: main methodological approaches and problems of their implementation. *HIV infection and immunosuppression*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 22–31 (In Russ.)].
24. Bai R., Lv S., Wu H., Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection // *Dis Markers*. 2022. Vol. 2022. P. 6952286.
25. Virgilio M.C., Collins K.L. The Impact of Cellular Proliferation on the HIV-1 Reservoir // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 2.
26. Lorenzo-Redondo R., Fryer H.R., Bedford T., Kim E.Y., Archer J., Pond S.L.K., Chung Y.S., Penugonda S., Chipman J., Fletcher C.V., Schacker T.W., Malim M.H., Rambaut A., Haase A.T., McLean A.R., Wolinsky S.M. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy // *Nature*. 2016. Vol. 530, No. 7588. P. 51–56.
27. Simonetti F.R., Kearney M.F. Review: Influence of ART on HIV genetics // *Current opinion in HIV and AIDS*. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 49–54.
28. Bui J.K., Sobolewski M.D., Keele B.F., Spindler J., Musick A., Wiegand A. Luke B.T., Shao W., Hughes SH, Coffin J.M., Kearney M.F., Mellors J.W. Proviruses with identical sequences comprise a large fraction of the replication-competent HIV reservoir // *PLoS pathogens*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. e1006283.
29. Linden N., Jones R.B. Potential multi-modal effects of provirus integration on HIV-1 persistence: lessons from other viruses // *Trends in immunology*. 2022. Vol. 43, No. 8. P. 617–629.
30. Maldarelli F. The role of HIV integration in viral persistence: no more whistling past the proviral graveyard // *The Journal of clinical investigation*. 2016. Vol. 126, No. 2. P. 438–447.
31. Halvas E.K., Joseph K.W., Brandt L.D., Guo S., Sobolewski M.D., Jacobs J.L., Tumiotto C., Bui J.K., Cyktor J.C., Keele B.F., Morse G.D., Bale M.J., Shao W., Kearney M.F., Coffin J.M., Rausch J.W., Wu X., Hughes S.H., Mellors J.W. HIV-1 viremia not suppressible by antiretroviral therapy can originate from large T cell clones producing infectious virus // *The Journal of clinical investigation*. 2020. Vol. 130, No. 11. P. 5847–5857.
32. Maldarelli F., Wu X., Su L., Simonetti F.R., Shao W., Hill S., Spindler J., Ferris A.L., Mellors J.W., Kearney M.F., Coffin J.M., Hughes S.H. HIV latency. Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells // *Science (New York, NY)*. 2014. Vol. 345, No. 6193. P. 179–183.

33. Lyons D.E., Kumar P., Roan N.R., Defechereux P.A., Feschotte C., Lange U.C., Murthy N., Sameshima P., Verdin E., Ake J.A., Parsons M.S., Nath A., Gianella S., Smith D.M., Kallas E.G., Villa T.J., Strange R., Mwesigwa B., Furler O'Brien R.L., Nixon D.F., Ndhlovu L.C., Valente S.T., Ott M. HIV-1 Remission: Accelerating the Path to Permanent HIV-1 Silencing // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 11.
34. Ho Y.C., Shan L., Hosmane N.N., Wang J., Laskey S.B., Rosenbloom D.I., Lai J., Blankson J.N., Siliciano J.D., Siliciano R.F. Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure // *Cell*. 2013. Vol. 155, No. 3. P. 540–551.
35. Bruner K.M., Murray A.J., Pollack R.A., Soliman M.G., Laskey S.B., Capoferri A.A., Lai J., Strain M.C., Lada S.M., Hoh R., Ho Y.C., Richman D.D., Deeks S.G., Siliciano J.D., Siliciano R.F. Defective proviruses rapidly accumulate during acute HIV-1 infection // *Nature medicine*. 2016. Vol. 22, No. 9. P. 1043–1049.
36. White J.A., Wu F., Yasin S., Moskovljevic M., Varriale J., Dragoni F., Camilo-Contreras A., Duan J., Zheng M.Y., Tadzong N.F., Patel H.B., Quiambao J.M.C., Rhodehouse K., Zhang H., Lai J., Beg S.A., Delannoy M., Kilcrease C., Hoffmann C.J., Poulin S., Chano F., Tremblay C., Cherian J., Barditch-Crovo P., Chida N., Moore R.D., Summers M.F., Siliciano R.F., Siliciano J.D., Simonetti F.R. Clonally expanded HIV-1 proviruses with 5'-leader defects can give rise to nonsuppressible residual viremia // *The Journal of clinical investigation*. 2023. Vol. 133, No. 6.
37. Genoyer E., López C.B. The Impact of Defective Viruses on Infection and Immunity // *Annual review of virology*, 2019, Vol. 6, No. 1. P. 547–566.
38. Kuniholm J., Coote C., Henderson A.J. Defective HIV-1 genomes and their potential impact on HIV pathogenesis. *Retrovirology*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 13.
39. Etemad B., Sun X., Li Y., Melberg M., Moisi D., Gottlieb R., Ahmed H., Aga E., Bosch R.J., Acosta E.P., Yuki Y., Martin M.P., Carrington M., Gandhi R.T., Jacobson J.M., Volberding P., Connick E., Mitsuyasu R., Frank I., Saag M., Eron J.J., Skiest D., Margolis D.M., Havlir D., Schooley R.T., Lederman M.M., Yu X.G., Li J.Z. HIV post-treatment controllers have distinct immunological and virological features // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2023. Vol. 120, No. 11. P. e2218960120.
40. Kanapathipillai R., McManus H., Cuong DD., Ng OT., Kinh NV., Giles M., Read T., Woolley I. The significance of low-level viraemia in diverse settings: analysis of the Treat Asia HIV Observational Database (TAHOD) and the Australian HIV Observational Database (AHOD) // *HIV medicine*. 2014. Vol. 15, No. 7. P. 406–416.
41. Antiretroviral Therapy Cohort C., Vandenhende M.A., Ingle S., May M., Chene G., Zangerle R., Van Sighem A., Gill M.J., Schwarze-Zander C., Hernandez-Novoa B., Obel N., Kirk O., Abgrall S., Guest J., Samji H., D'Arminio Monforte A., Llibre J.M., Smith C., Cavassini M., Burkholder G.A., Shepherd B., Crane H.M., Sterne J., Morlat P. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients // *AIDS (London, England)*. 2015. Vol. 29, No. 3. P. 373–383.
42. Fleming J., Mathews W.C., Rutstein R.M., Aberg J., Somboonwit C., Cheever L.W., Berry S.A., Gebo K.A., Moore R.D., Network HIVR. Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy // *AIDS (London, England)*. 2019. Vol. 33, No. 13. P. 2005–2012.
43. Sarmati L., D'Ettorre G., Parisi S.G., Andreoni M. HIV Replication at Low Copy Number and its Correlation with the HIV Reservoir: A Clinical Perspective // *Current HIV research*. 2015. Vol. 13, No. 3. P. 250–257.
44. Esber A., Polyak C., Kiweewa F., Maswai J., Owuoth J., Maganga L., Adamu Y., Hickey P.W., Ake J.A., Crowell T.A. Persistent Low-level Viremia Predicts Subsequent Virologic Failure: Is It Time to Change the Third 90? // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019. Vol. 69, No. 5. P. 805–812.
45. Bandera A., Colella E., Rizzardini G., Gori A., Clerici M. Strategies to limit immune-activation in HIV patients // *Expert review of anti-infective therapy*. 2017. Vol. 15, No. 1. P. 43–54.
46. Liu P., You Y., Liao L., Feng Y., Shao Y., Xing H., Lan G., Li J., Ruan Y., Li D. Impact of low-level viremia with drug resistance on CD4 cell counts among people living with HIV on antiretroviral treatment in China // *BMC infectious diseases*. 2022. Vol. 22, No. 1. P. 426.
47. Younas M., Psomas C., Reynes C., Cezar R., Kundura L., Portalès P., Merle C., Atoui N., Fernandez C., Le Moing V., Barbuat C., Sotto A., Sabatier R., Winter A., Fabbro P., Vincent T., Reynes J., Corbeau P. Residual Viremia Is Linked to a Specific Immune Activation Profile in HIV-1-Infected Adults Under Efficient Antiretroviral Therapy // *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 663843.
48. Bai R., Lv S., Hua W., Su B., Wang S., Shao Y., Li Z., Liu A., Sun L., Dai L. Factors associated with human immunodeficiency virus-1 low-level viremia and its impact on virological and immunological outcomes: A retrospective cohort study in Beijing, China // *HIV medicine*. 2022. Vol. 23, Suppl. 1. P. 72–83.
49. Karlsson A.C., Younger S.R., Martin J.N., Grossman Z., Sinclair E., Hunt P.W., Hagos E., Nixon D.F., Deeks S.G. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia // *AIDS (London, England)*. 2004. Vol. 18, No. 7. P. 981–989.
50. Deeks S.G., Martin J.N., Sinclair E., Harris J., Neillands T.B., Maecker H.T., Hagos E., Wrinn T., Petropoulos C.J., Bredt B., McCune J.M. Strong cell-mediated immune responses are associated with the maintenance of low-level viremia in antiretroviral-treated individuals with drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 // *The Journal of infectious diseases*. 2004. Vol. 189, No. 2. P. 312–321.
51. Zheng L., Taiwo B., Gandhi R.T., Hunt P.W., Collier A.C., Flexner C., Bosch R.J. Factors associated with CD8+ T-cell activation in HIV-1-infected patients on long-term antiretroviral therapy // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2014. Vol. 67, No. 2. P. 153–160.

52. Han J., Mu W., Zhao H., Hao Y., Song C., Zhou H., Sun X., Li G., Dai G., Zhang Y., Zhang F., Zeng H. HIV-1 low-level viremia affects T cell activation rather than T cell development in school-age children., adolescents., and young adults during antiretroviral therapy // *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. Vol. 91. P. 210–217.
53. Utay N.S., Hunt P.W. Role of immune activation in progression to AIDS // *Current opinion in HIV and AIDS*. 2016. Vol. 11, No. 2. P. 131–137.
54. Delaugerre C., Gallien S., Flandre P., Mathez D., Amarsy R., Ferret S., Timsit J., Molina J.M., de Truchis P. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients // *PloS One*. 2012. Vol. 7, No. 5. P. e36673.
55. Chaussade H., Tumiotto C., Le Marec F., Leleux O., Lefèvre L., Lazaro E., Lafon M.E., Nyamankolly E., Duffau P., Neau D., Bellecave P., Bonnet F. A Low Level of Darunavir Resistance-Associated Mutation Emergence in Patients With Virological Failure During Long-term Use of Darunavir in People With HIV. The ANRS CO3 Aquitaine Cohort // *Open forum infectious diseases*. 2020. Vol. 7, No. 12. P. ofaa567.
56. Vandenhende M., Ingle S., May M. et al. Impact of Low-Level Viremia On Clinical and Virological Outcomes in Treated HIV Infected Patients. 21st Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI 2014). Boston, 2014.
57. Elvstam O., Marrone G., Medstrand P., Treutiger C.J., Sönnernborg A., Gisslén M., Björkman P. All-Cause Mortality and Serious Non-AIDS Events in Adults With Low-level Human Immunodeficiency Virus Viremia During Combination Antiretroviral Therapy: Results From a Swedish Nationwide Observational Study // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021. Vol. 72, No. 12. P. 2079–2086.
58. Elvstam O., Medstrand P., Jansson M., Isberg P.E., Gisslén M., Björkman P. Is low-level HIV-1 viraemia associated with elevated levels of markers of immune activation., coagulation and cardiovascular disease? // *HIV medicine*. 2019. Vol. 20, No. 9. P. 571–580.
59. Zhang S., van Sighem A., Kesselring A., Gras L., Smit C., Prins J.M., Kauffmann R., Richter C., de Wolf F., Reiss P. Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS diseases in patients on suppressive antiretroviral therapy // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012. Vol. 60, No. 3. P. 265–272.
60. UNAIDS. «Undetectable = untransmittable». Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2018/july/undetectable-untransmittable>. Accessed on March 26., 2024.
61. Broyles L.N., Luo R., Boeras D., Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review // *Lancet*. 2023. Vol. 402., No. 10400. P. 464–471.
62. Lambert-Niclot S., Tubiana R., Beaudoux C., Lefebvre G., Caby F., Bonmarchand M., Naouri M., Schubert B., Dommergues M., Calvez V., Flandre P., Poirot C., Marcelin A.G. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey // *AIDS (London, England)*. 2012. Vol. 26, No. 8. P. 971–975.
63. Cu-Uvin S., DeLong A.K., Venkatesh K.K., Hogan J.W., Ingersoll J., Kurpewski J., De Pasquale M.P., D'Aquila R., Caliendo A.M. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load // *AIDS (London, England)*. 2010. Vol. 24, No. 16. P. 2489–2497.
64. Myer L., Phillips T.K., McIntyre J.A., Hsiao N.Y., Petro G., Zerbe A., Ramjith J., Bekker L.G., Abrams E.J. HIV viraemia and mother-to-child transmission risk after antiretroviral therapy initiation in pregnancy in Cape Town., South Africa // *HIV medicine*. 2017. Vol. 18, No. 2. P. 80–88.
65. Weichselder M., Reitz M., Latinovic O.S. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, No. 11.
66. Nicol M.R., McRae M. Treating viruses in the brain: Perspectives from NeuroAIDS // *Neurosci Lett*. 2021. Vol. 748. P. 135691.
67. Hanners E.K., Benitez-Burke J., Badowski M.E. HIV: how to manage low-level viraemia in people living with HIV // *Drugs in context*. 2022. Vol. 11.
68. Nziro M.M., Waruhiu C.N., Kang'ethe J.M., Budambula N.L.M. HIV Virologic Failure among Patients with Persistent Low-Level Viremia in Nairobi, Kenya: It Is Time to Review the >1000 Virologic Failure Threshold // *BioMed research international*. 2023. Vol. 2023. P. 8961372.
69. Puertas M.C., Massanella M., Llibre J.M., Ballester M., Buzon M.J., Ouchi D., Esteve A., Boix J., Manzardo C., Miró J.M., Gatell J.M., Clotet B., Blanco J., Martinez-Picado J. Intensification of a raltegravir-based regimen with maraviroc in early HIV-1 infection // *AIDS (London, England)*. 2014. Vol. 28, No. 3. P. 325–334.
70. Hatano H., Strain M.C., Scherzer R., Bacchetti P., Wentworth D., Hoh R., Martin J.N., McCune J.M., Neaton J.D., Tracy R.P., Hsue P.Y., Richman D.D., Deeks S.G. Increase in 2-long terminal repeat circles and decrease in D-dimer after raltegravir intensification in patients with treated HIV infection: a randomized., placebo-controlled trial // *The Journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 208, No. 9. P. 1436–1442.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 26.03.2024 г.

Сведения об авторе:

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

ЛЕКТОРИЙ

LECTURE

УДК 614.91

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-23-39>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЛЮДЕЙ ВИРУСОМ НИПАХ

¹И. М. Улюкин*, ^{2,3,4}В. В. Рассохин, ¹А. А. Сечин, ¹Е. С. Орлова, ⁵А. М. Клементьев

¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

В лекции изложены современные представления об этиологии, особенностях эпидемического процесса, механизмах поражения организма человека, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике инфекции, вызванной вирусом Нипах. Особое внимание уделено характеристикам отдельных вспышек инфекционного процесса в различных географических регионах мира, ранним и отдаленным психопатологическим, неврологическим и когнитивным последствиям вследствие поражения людей вирусом Нипах. Подчеркнуты факторы риска возникновения и быстрого распространения инфекции с очень высоким коэффициентом летальности, достигающим 100%, что определяет высокий пандемический потенциал и скрытые угрозы для человеческого общества. Изложены рекомендации по профилактике передачи инфекции, вызываемой вирусом Нипах, на всех уровнях: от животных человеку, от человека человеку, в медицинских учреждениях, которые в отсутствие эффективной вакцинопрофилактики и специфического к противовирусного лечения являются основой сдерживания распространения инфекционного процесса. В этой связи принимаемые и планируемые меры по обеспечению больных и контактных лиц адекватной медико-психологической помощью, особенности разработки и внедрения эффективных противоэпидемических, клинко-диагностических алгоритмов, своевременное и качественное проведение социально-гигиенического мониторинга объектов окружающей среды на фоне увеличивающихся биологических угроз как извне, так и внутри страны позволят максимально снизить риски биологических угроз. Лекция предназначена для врачей различных специальностей, включая инфекционистов, эпидемиологов, врачей общей практики, неврологов, психиатров, лабораторной диагностики, радиологов и др.

Ключевые слова: заболевание, вызванное вирусом Нипах; эпидемиологические особенности; вспышки заболевания; клинко-лабораторные особенности; психоневрологические последствия; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологический надзор

* Контакт: Улюкин Игорь Михайлович, igor_ulyukin@mail.ru

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND PSYCHONEUROLOGICAL CONSEQUENCES OF INFECTION OF PEOPLE WITH THE NIPAH VIRUS

¹I. M. Ulyukin*, ^{2,3,4}V. V. Rassokhin, ¹A. A. Sechin, ¹E. S. Orlova, ⁵A. M. Klementev

¹Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

⁴St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

⁵St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

The lecture outlines modern ideas about the etiology, features of the epidemic process, mechanisms of damage to the human body, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of infection caused by the Nipah virus. Particular attention is paid to the characteristics of individual outbreaks of the infectious process in various geographical regions of the world, early and long-term psychopathological, neurological and cognitive consequences due to human infection with the Nipah virus. The risk factors for the emergence and rapid spread of infection with a very high mortality rate, reaching 100%, are emphasized, which determines the high pandemic potential and hidden threats to human society. Recommendations are outlined for the prevention of transmission of infection caused by the Nipah virus at all levels: from animals to humans, from humans to humans, in medical institutions, which, in the absence of effective vaccine prevention and specific antiviral treatment, are the basis for containing the spread of the infectious process. In this regard, measures taken and planned to provide patients and contact persons with adequate medical and psychological care, features of the development and implementation of effective anti-epidemic, clinical diagnostic algorithms, timely and high-quality social and hygienic monitoring of environmental objects against the backdrop of increasing biological threats from outside, and within the country will minimize the risks of biological threats. The lecture is intended for doctors of various specialties, including infectious disease specialists, epidemiologists, general practitioners, neurologists, psychiatrists, laboratory diagnosticians, radiologists etc.

Keywords: disease caused by Nipah virus; epidemiological features; disease outbreaks; clinical and laboratory features; neuropsychiatric consequences; medical and psychological support; sanitary and epidemiological supervision.

* Contact: Igor M. Ulyukin, igor_ulyukin@mail.ru

© Улюкин И.М. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Улюкин И.М., Рассохин В.В., Сечин А.А., Орлова Е.С., Клементьев А.М. Эпидемиологические особенности и психоневрологические последствия инфицирования людей вирусом Нипах // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 23–39, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-23-39>.

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

For citation: Ulyukin I.M., Rassokhin V.V., Sechin A.A., Orlova E.S., Klementev A.M. Epidemiological features and psychoneurological consequences of infection of people with the Nipah virus // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 23–39, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-23-39>.

Введение. Вирусные заболевания являются причиной высокого уровня смертности и заболеваемости в различных сообществах во всем мире. Многие из этих вирусов носят зоонозный характер и сначала заражают животных, а от них передаются человеку. К таким зоонозным вирусам можно отнести вирус Нипах (Nipah Virus, NiV) — возбудителя, передающегося летучими мышами. Вирус может передаваться как через зараженную пищу, так и непосредственно от человека к человеку, вызывать поражения в диапазоне от субклинического недомогания до тяжелых респираторных инфекций и смертельного энцефалита [1, 2]. NiV также может вызывать серьезные заболевания у домашних животных, приводящие к значительным экономическим потерям для фермеров [3]. В последних вспышках 2018–2023 гг. инфекция также распространялась между людьми [4], что обуславливает ее высокий пандемический потенциал и социальную, медицинскую и демографическую значимость. Каждая вспышка

дает NiV возможность адаптироваться и создать штамм, который сможет распространяться более эффективно. Все это позволяет рассматривать вирус в качестве фактора биологического оружия [5].

Этиология, характеристика эпидемического процесса и патогенеза инфекции, вызванной вирусом Нипах (NiV-инфекции). Вирус Нипах (англ. Nipah henipavirus, ранее Nipah virus) — это оболочечный вирус из семейства парамиксовирусов (*Paramyxoviridae*) с одноцепочечной РНК из рода *Henipavirus*, один из многих смертельных вирусов, относящийся к отряду *Mononegavirales*, эндемичный для Юго-Восточной Азии и Африки. Другими высокопатогенными представителями этого отряда являются вирусы Хендра, Эбола и Марбург [6–8] (рис. 1).

Впервые выделенный примерно в 1999 г. после серии вспышек в Малайзии и Сингапуре, NiV обязан своим названием деревне Сунгай Нипах в Малайзии [10]. В качестве основного резервуара

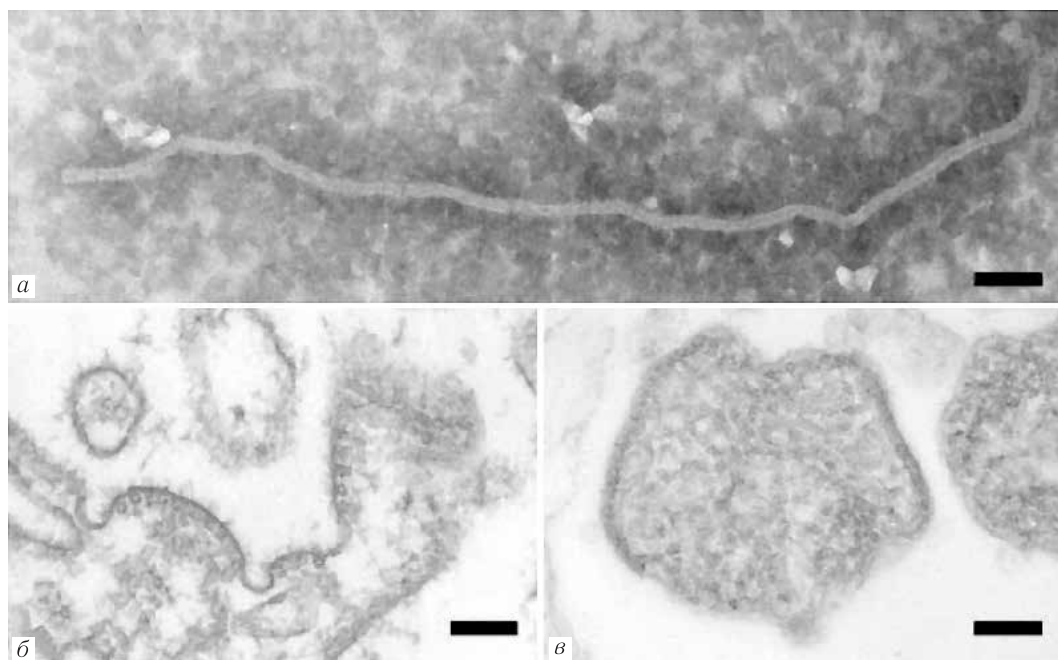


Рис. 1. Ультраструктурные характеристики изолята NiV в культуре клеток, электронная микроскопия: *a* — негативное окрашивание, *б* и *в* — тонкие срезы: *a* — одиночный нуклеокапсид с типичным внешним видом «елочки», характерным для семейства *Paramyxoviridae*; *б* — вирусные нуклеокапсиды на поперечном и продольном срезах, расположенные вдоль плазматической мембраны клеток Vero E6, инфицированных NiV; *в* — внеклеточная частица NiV, демонстрирующая криволинейный клубок нуклеокапсидов, заключенных в вирусную оболочку. Масштаб 100 нм [9]

Fig. 1. Ultrastructural characteristics of a NiV isolate in cell culture, electron microscopy: *a* — negative staining, *б* and *в* — thin sections: *a* — single nucleocapsid with a typical herringbone appearance characteristic of the *Paramyxoviridae* family; *б* — viral nucleocapsids in cross-section and longitudinal sections located along the plasma membrane of Vero E6 cells infected with NiV; *в* — extracellular NiV particle demonstrating a curvilinear tangle of nucleocapsids enclosed in a viral envelope [9]

для инфекции выступают летучие мыши рода *Pteropus*, при этом серопозитивность к NiV была обнаружена среди популяций *Pteropus*, широко распространенных в Западной Африке, на Мадагаскаре и в Юго-Восточной Азии [11, 12]. От бессимптомно переносящих инфекцию летучих мышей NiV может передаваться человеку:

- путем прямого воздействия выделений летучих мышей на фруктах и т.п.; во многих индийских штатах популяции летучих мышей имеют серологические доказательства воздействия NiV;

- через промежуточных животных-хозяев с клиническими симптомами болезни (свиньи, лошади, собаки, кошки) [13, 14].

Летучие мыши могут ночью кусать плоды на деревьях, и на следующее утро эти плоды продаются на рынке, что затрудняет определение того, съедены ли летучими мышами фрукты на деревьях или нет [15]. NiV может сохранять жизнеспособность в течение нескольких дней в некоторых фруктовых соках или плодах манго и не менее 7 дней в пальмовом молоке [8].

Считается, что первая зарегистрированная вспышка этого заболевания произошла на свинофермах в штате Перак в Малайзии в 1998–1999 гг.,

когда бессимптомно болеющие летучие мыши на ветвях деревьев, свисающих над фермами, передали в своей слюне и других выделениях NiV свиньям, что привело к распространению вируса между особями, и инфицированию человека через дыхательные пути и контактным путем (через зараженные выделения) [2, 15] (таблица).

У свиноводов в сентябре 1998 г. стали регистрироваться случаи тяжелого энцефалита. К декабрю вспышка распространилась на свиноводов в штате Негери-Сембилан, а в марте 1999 г. уже у 11 рабочих скотобойни в Сингапуре, которые вступали в контакт со свиньями, импортированными из Малайзии, развился синдром энцефалита с сопутствующей пневмонией. Последние случаи произошли в 2024 г. в Бангладеш [16–19].

Исследователи культивировали парамиксовирус, который вызывал образование синцитий в клетках Vero, из спинномозговой жидкости (СМЖ) 3 умерших пациентов. Вирус, окрашенный антителами к вирусу Хендра с помощью непрямой иммуофлуоресценции и твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА), на антитела к иммуноглобулину М (IgM) Хендры, был положительным в СМЖ всех трех пациентов. С учетом эпидемиологических

и клинических различий между вирусом Хендра и вспышкой энцефалита в Малайзии было высказано предположение, что вспышку вызвал парамиксовирус, родственный, но отличный от вируса Хендра; он был назван вирусом Нипах в честь

Как правило, риск, возникновения вспышки, может быть связан с наличием следующих факторов:

- источник заражения первого пациента в ходе вспышки не выявлен;

Хронология вспышек вирусной инфекции Нипах

Таблица

Table

Chronology of outbreaks of Nipah virus infection

Год	Страна	Штат или район	Случаи заболевания	Случаи смерти	Летальность, %
1998–1999 (09.1998–05.1999)	Малайзия	Штаты Перак, Селангор, Негери-Сембелан	265	105	40
1999	Сингапур	Сингапур	11	1	9
2001	Индия	Район Силигури, Западная Бенгалия	66	49	74
2001	Бангладеш	Район Мехерпур	13	9	69
2003	Бангладеш	Район Наогаон	12	8	67
2004	Бангладеш	Район Раджбари	29	22	76
2004	Бангладеш	Район Фаридпур	36	27	75
2005	Бангладеш	Район Тангаил	12	11	92
2007	Бангладеш	Район Тхакургаон	7	3	43
2007	Бангладеш	Район Куштия	8	5	63
2007	Индия	Район Надия, Западная Бенгалия	5	5	100
2008	Бангладеш	Район Маникгандж	3	3	100
2008	Бангладеш	Район Раджбари	8	3	38
2023	Индия	Округ Кожикод, штат Керала	6	2	33,3
2024 (11–31.01.)	Бангладеш	Район Маникгандж, район Шариатпур	2	2	100

деревни, в которой появился первый пациент от которого был выделен вирус [16, 18].

Всего было зарегистрировано 276 случаев острой NiV-инфекции, 106 из которых закончились смертельным исходом. Фактором риска заражения вирусом NiV был контакт с больными свиньями. Примечательно, что свиноферма, которая была местом первоначальной вспышки в Малайзии, также была фруктовым садом, а это означало, что летучие лисицы находились в непосредственной близости от свиней [20]. Вспышка закончилась после того, как было реализовано несколько мер, включая предоставление средств индивидуальной защиты лицам, контактировавшим с больными свиньями, ограничение передвижения скота и забой почти 1 млн свиней [21].

С 2001 г. на Филиппинах, в Бангладеш и в Индии, почти ежегодно регистрировались вспышки NiV-инфекции, связанные с животными, при этом во всех вспышках был зафиксирован высокий уровень смертности людей (до 91 %)[22–27].

— имеются сведения о присутствии NiV в популяции летучих мышей, которые таким образом являются потенциальным источником инфекции;

— имеется большое количество контактных, что ведет к значительному увеличению коэффициента летальности (до 100%);

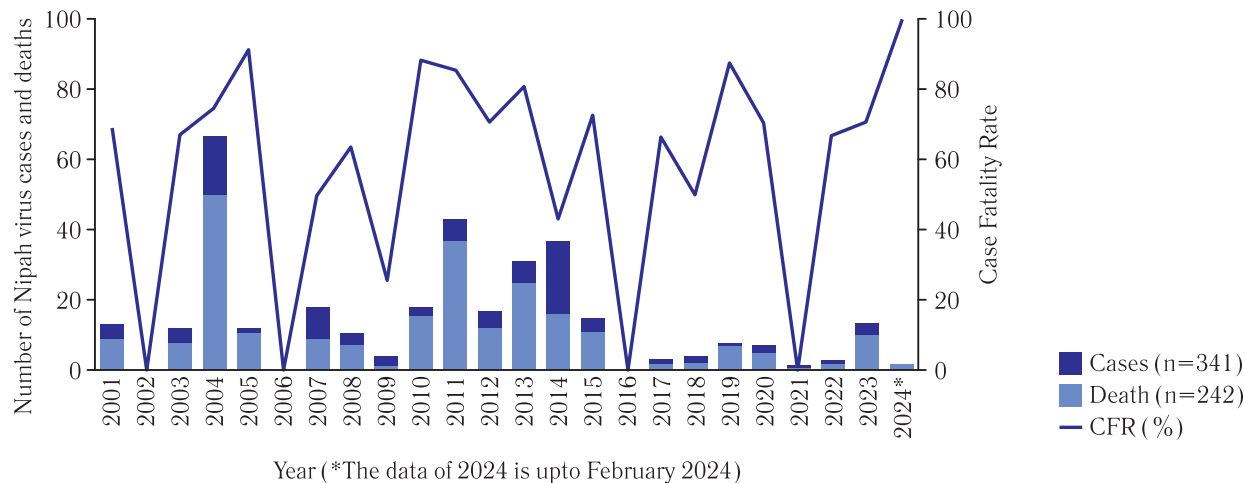
Безусловно, дополнительным решающим фактором является отсутствие специфических лекарственных препаратов или вакцин против NiV.

Уже в 2024 г. (30.01 и 7.02) во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) поступили сведения о двух эпидемиологически не связанных между собой случаях вирусной инфекции Нипах из Бангладеш. Первым пациентом стал 38-летний мужчина из округа Маникгандж, у которого 11.01.2024 г. развилась лихорадка с последующей дыхательной недостаточностью, беспокойством и бессонницей, и 16.01 он был госпитализирован в местную больницу, 18.01 — переведен в отделение интенсивной терапии, где был интубирован ввиду усугубления симптомов. 21.01 у пациента

были взяты образцы крови и пробы из зева, и результаты исследований образца из зева на РНК NiV методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и сыворотки крови на антитела иммуноглобулина М (IgM) к NiV методом иммуноферментного анализа (ИФА) оказались положительными. 28.01 пациент на фоне прогрессирования заболевания скончался. В анамнезе у пациента было употребление сырого сока финиковой пальмы 31.12.2023 г. По состоя-

и 46 работников здравоохранения из различных больниц. У всех контактных лиц результаты исследований на NiV методом ПЦР или антитела IgM к NiV методом ИФА оказались отрицательными [19].

Со времени регистрации первого случая заболевания в 2001 г. случаи заражения людей фиксировались почти каждый год, при этом коэффициент летальности варьировался от 25% (в 2009 г.) до 92% (в 2005 г.) (рис. 2).



Source: Bangladesh Ministry of Health and Family Welfare
Рис. 2. Количество случаев заболевания NiV-инфекцией и случаев смерти по годам, 01.01.2001–09.02.2024 г., Бангладеш [19]
Fig. 2. Number of cases of NiV infection and deaths by year, 01.01.2001–09.02.2024, Bangladesh [19]

нию на 30.01.2024 г. было установлено в общей сложности 91 контактное лицо, включая 11 членов семьи, 20 человек из местного населения и 60 работников здравоохранения из различных больниц. Однако среди контактных лиц не было ни одного положительного результата исследования на NiV методом ПЦР или на антитела IgM к NiV методом ИФА.

Вторым пациентом стала трехлетняя девочка из округа Шариатпур, которая 30.01.2024 г. поступила в медицинское учреждение с двухдневным анамнезом лихорадки, нарушений сознания и судорог. Диагностированы энцефалит и шок, в тот же день у нее были взяты образцы крови и пробы из зева. 31 января было получено лабораторное подтверждение инфекции NiV методом ОТ-ПЦР на РНК NiV в пробе из зева и методом ИФА на антитела IgM к NiV в сыворотке крови, и в тот же день пациентка умерла. В анамнезе у нее было регулярное употребление свежего сырого сока финиковой пальмы. По состоянию на 7.02.2024 г. было выявлено 67 контактных лиц, включая трех членов семьи, 21 человека из местного населения

На примере повторяющихся вспышек NiV-инфекции в различных Бангладеш и Индии исследователи сделали вывод, что каждая последующая вспышка не является полностью неожиданной и может собой представлять результат формирования общего очага заболеваемости, эпидемиологически связанного с первым случаем. Вместе с тем, за исключением случаев бессимптомной NiV-серопозитивности [28, 29], свидетельства передачи вируса от человека к человеку во время первоначальных вспышек крайне ограничены, считается, что от человека к человеку NiV может распространяться через дыхательные пути (кашель, чихание, моча, слюна) [30, 31].

NiV имеет сходство с вирусом Хендра (который может вызывать энцефалит), однако, в отличие от последнего, установлена передача вируса NiV от человека к человеку. Так, в Великобритании NiV-инфекция классифицируется как воздушно-капельное инфекционное заболевание с тяжелыми последствиями [32].

Филогенетический анализ показывает, что вирусы Нипах и Хендра являются старыми вирусами, что позволяет предположить, что их появление

в 1990-х годах было обусловлено не мутациями вируса, а конкретными экологическими факторами:

- вырубка лесов, которая привела к тому, что летучие лисицы переселились в пригородные и городские районы, чтобы использовать деревья в этих регионах для ночлега;

- изменение климата, которое приводит к расширению географических территорий, подходящих для видов-хозяев генипавирусов (летучие мыши и лисицы), сближению летучих лисиц с лошадьми, свиньями и людьми [33].

Передача вируса от человека к человеку воздушно-капельным путем была зарегистрирована как в домашних, так и в внутрибольничных условиях. В Малайзии NiV был выделен из респираторных секретов и мочи у 8 из 20 пациентов с острой инфекцией [34]. Серологические исследования контактировавших с инфицированными людьми медицинских работников не выявили доказательств внутрибольничной передачи вируса. Тем не менее был зарегистрирован единственный случай, когда у медсестры, ухаживавшей за пациентами с вирусным энцефалитом, на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были обнаружены характерные для вирусного энцефалита поражения, несмотря на отсутствие признаков или симптомов инфекции [29, 35, 36].

В последующих вспышках NiV-инфекции, сопровождавшихся развитием у больных вирусного энцефалита, которые происходили в Бангладеш и в регионах Индии, соседних с Бангладеш, были отмечены особенности, которые отличались от тех, что произошли в Малайзии и Сингапуре:

- отсутствие промежуточного хозяина;
- передача инфекции от человека к человеку;
- кластеризация случаев внутри домохозяйств;
- NiV также был идентифицирован на поверхностях окружающей среды в больнице во время вспышки. Многие из заболевших были медицинскими работниками, что позволяет предположить, что внутрибольничная передача сыграла важную роль в возникновении вспышки;
- более высокие показатели смертности [33].

Причиной более интенсивной передачи вируса от человека к человеку в Бангладеш и в Индии по сравнению с Малайзией и Сингапуром, возможно, являются более высокие показатели поражения дыхательных путей у пациентов в Бангладеш и Индии, что могло способствовать распространению инфекции [37].

Другие факторы риска, связанные со вспышками в Бангладеш или Индии, или в обоих случаях, включали употребление сырого сока финиковой пальмы, лазание по деревьям, контакт с больными коровами и контакт со свиньями или козами. Летучие лисицы питаются из горшков, которые используются для сбора сока финиковой пальмы, что, вероятно, приводит к загрязнению сока, который позже потребляется людьми. Несмотря на то, что большинство пациентов, пораженных NiV, были взрослыми, в ряде вспышек в Бангладеш средний возраст заболевших составил 12 лет; более низкий средний возраст и преобладание мужчин в одной из этих вспышек, вероятно, были связаны с поведением, которое увеличивало риск заражения, например, лазаньем по деревьям [38–41].

Резервуары и промежуточные хозяева. После первой вспышки NiV в Малайзии летучих мышей проверяли на наличие антител против вируса, поскольку уже было известно, что они являются резервуаром вируса Хендра. Было обнаружено, что у островных летучих лисиц (*Pteropus hypomelanus*) и малайских летучих лисиц (*Pteropus vampyrus*) имеются нейтрализующие антитела к NiV [42].

Впоследствии вирусы, которые вызывали цитопатический эффект, подобный вирусу Хендра в клетках Vero и сильно окрашивались на антитела к вирусам Нипах и Хендра, были идентифицированы в двух образцах мочи *Pteropus hypomelanus* и в фруктах, частично съеденных фруктовой летучей мышью (*Pteropus giganteus*), которая является резервуаром для NiV в Бангладеш и Индии [43]. Инфракрасные камеры с датчиками движения зафиксировали посещение летучих лисиц финиковых пальм в местах проживания людей, где сок собирали для потребления человеком [44]. Антитела к NiV были обнаружены у видов летучих мышей *Pteropus* в других странах, таких как Камбоджа, Таиланд, Индонезия и Мадагаскар. Кроме того, антитела к NiV или РНК NiV, или и то и другое редко обнаруживались у видов летучих мышей, не относящихся к *Pteropus*, в нескольких странах, включая Малайзию, Таиланд и Гану [33].

Единственными животными, которые, как известно, служили промежуточными хозяевами NiV, являются свиньи во время первоначальной вспышки в Малайзии и Сингапуре. Инфекция вируса Нипах была подтверждена серологически у кошек, собак, лошадей и коз. Среди этих видов клинические заболевания наблюдаются только у собак [33]. Общие представления о путях передачи NiV отражены на рис. 3.

Основные механизмы поражения человека вирусом Nipah. Клеточные взаимодействия NiV контролируются белками слияния (F) и прикрепления (G) [45]. На начальной стадии инфекции вирусный антиген определяется в бронхах, а в некоторых случаях даже в альвеолах, что

страненное поражение эндотелия, характеризующееся васкулитом, тромбозом, ишемией и паренхиматозным некрозом. Это было наиболее выражено в ЦНС, хотя также были вовлечены легкие, сердце и почки. В пораженных сосудах наблюдалось образование синцитиальных гигантских клеток. Вирусные

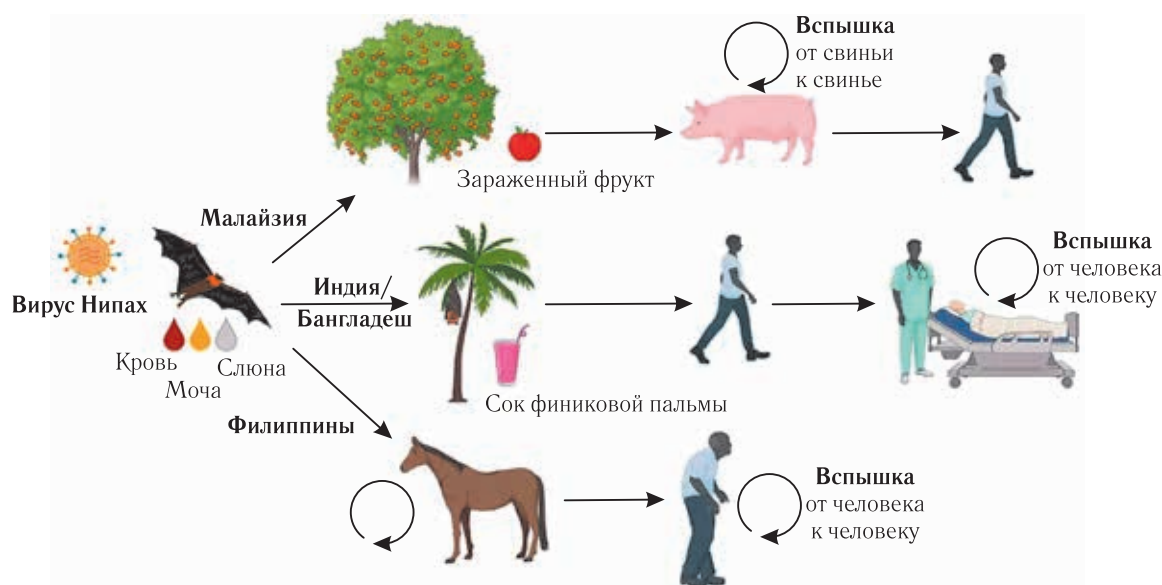


Рис. 3. Пути передачи вируса Нипах
Fig. 3. Transmission routes of the Nipah virus

в конечном итоге приводит к массивному поражению легких и развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [46]. На более поздней стадии инфекции в эпителии дыхательных путей также секретируются медиаторы воспаления (такие как интерлейкин) [47]. Из эпителия вирус распространяется в клетки эндотелия, откуда попадает в кровоток.

По разным данным, помимо дыхательной, пищеварительной и экскреторной систем, головной мозг (ГМ) и другие органы также могут быть мишенью, что приводит к полиорганной недостаточности. NiV попадает в центральную нервную систему (ЦНС) через кровеносные сосуды головного мозга, а нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в конечном итоге приводит к ряду неврологических проблем. Есть сообщения и о возможности попадания вируса в ЦНС через обонятельный нерв [22]. Отмечено, что NiV вызывает повреждение нейронов ГМ посредством двойного механизма: индуцированного васкулитом диссеминированного тромбоза и прямой нейрональной инфекции [48].

NiV вызывает васкулит, который приводит к поражению органов и систем, в первую очередь ЦНС. При аутопсии у пациентов с NiV-инфекцией во время вспышки в Малайзии наблюдалось широко распро-

включения обнаруживались как с помощью световой, так и электронной микроскопии. Иммуногистохимически выявлено наличие антигенов NiV в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и других пораженных клетках [33]. Как правило, при гистологическом исследовании отмечается некротизирующий васкулит с преобладающим поражением мелких сосудов, присутствующий как диффузно в ЦНС, так и в сердце, легких, почках и большинстве других органов [48].

Клинические проявления. Инкубационный период NiV-инфекции в Малайзии колебался от нескольких дней до 2 месяцев, хотя более чем у 90% пациентов инкубационный период составлял 2 недели или менее. В 4 вспышках в Бангладеш инкубационный период колебался от 6 до 11 дней. В то время как были случаи бессимптомного течения болезни, соотношение симптоматического и субклинического течения NiV-инфекции во время вспышки в Малайзии составляло примерно 3:1 [49, 50].

В Малайзии и Сингапуре респираторные проявления развивались нечасто: у 14% пациентов в Малайзии наблюдался непродуктивный кашель, а в Сингапуре у 3 из 11 пациентов были выявлены признаки пневмонии. Напротив, в исследовании 4 вспышек в Бангладеш у 62 из 92 пациентов

(69%) имелись проблемы с дыханием, и как минимум у пяти пациентов развился ОРДС. У некоторых пациентов наблюдались полиорганные тяжелые поражения, включая сепсис, желудочно-кишечные кровотечения и почечную недостаточность [8, 33, 51].

Психопатологические и неврологические клинические проявления NiV-инфекции. Во время вспышек в Малайзии и Сингапуре у пациентов после инкубационного периода обычно наблюдались лихорадка, головная боль, головокружение, рвота мышечные боли, менингизм. Более чем у 50% пациентов наблюдалось снижение уровня сознания и нарушение функции ствола головного мозга, включая такие признаки, как миоклонус, арефлексия, гипотония, гипертензия и тахикардия, также были распространены мозжечковые симптомы [38], что могло отмечалось кашлем, болями в горле, затруднением дыхания (от острых респираторных нарушений до атипичной пневмонии) и их сочетанием.

После появления неврологических симптомов (dezориентация, сонливость, спутанность сознания, судороги, поведенческие нарушения, неврологические признаки, указывающие на отек ГМ, миоклонус) [52] быстро ухудшался и соматический статус.

NiV-инфекция чаще проявляется преимущественно молниеносным энцефалитом, что приводит к коме и смерти в течение нескольких дней (24–48 часов) [8, 16, 31, 53]. Энцефалит может развиваться остро или подостро как энцефалит с поздним началом (последний уникален тем, что его трудно диагностировать из-за возможного длительного инкубационного периода NiV-инфекции). Инфекция, как правило, монофазная, но иногда встречаются случаи рецидива болезни в виде энцефалита спустя несколько месяцев (а то и лет) после первоначального заражения у некоторых пациентов (даже у тех, у которых первоначальные симптомы были легкими) [54]. Установлено, что более 10% пациентов с NiV страдали либо от рецидива энцефалита, либо от энцефалита с поздним началом, что иллюстрирует важность выяснения подробной истории поездок и воздействия, охватывающей не только «недавние поездки» [55]. Клинические особенности как позднего, так и рецидивирующего NiV-энцефалита аналогичны острому эпизоду энцефалита, с обычными очаговыми неврологическими симптомами. По этой причине важно проводить тщательную дифференциальную диагностику энцефалита у воз-

вращающихся путешественников, так как, в частности, лабораторный профиль спинномозговой жидкости (СМЖ) при NiV-энцефалите обычно напоминает другие негеморрагические вирусные менингиты, а магнито-резонансная томография (МРТ) показывает диффузные и пятнистые, часто точечные, подкорковые и глубокие поражения белого вещества, реже с поражением коры и ствола ГМ, обычно с очагами менее 1 см в диаметре [56]; у таких пациентов наблюдались лейкопения, тромбоцитопения и нарушения функции печени.

Уровень смертности при вспышках NiV-инфекции сильно варьировал от 40 до 90%, с более низкими показателями при первоначальных и более высокими при недавних вспышках [37, 49, 57].

У наиболее тяжело пострадавших пациентов во время вспышки в Малайзии при выполнении электроэнцефалографии сопровождаться появлением периодических двусторонних временных комплексов острых и медленных волн, возникающих каждые 1 или 2 секунды. Описаны некоторые нейрорадиологические особенности NiV-инфекции, важные при диагностике состояния. Типичными признаками поражения головного мозга при МРТ были множественные поражения диаметром от 2 до 7 мм на T2-взвешенных изображениях без сопутствующего отека мозга или масс-эффекта, рассеянные по всему мозгу, с наиболее частой локализацией в подкорковом и глубоком белом веществе полушарий (рис. 4) [49].

Таким образом, для МРТ-признаков NiV-инфекции характерны обширные поражения коры ГМ (особенно височной доли и моста), при диффузионно-взвешивающем исследовании (ДВИ), как правило, отмечаются множественные двусторонние аномалии [58], которые отличаются от характерных особенностей, наблюдаемых при поражении вирусом простого герпеса или вирусом японского энцефалита, и соответствуют микроангиопатии, связанной с NiV-васкулитом.

Различные результаты МРТ наблюдаются у пациентов с поздним началом и рецидивами энцефалита, при этом нейровизуализация показывает сливные гиперинтенсивные кортикальные поражения, вероятно, в результате длительного микроэмболического повреждения, вызванного васкулитом [59].

Так, при обследовании 8 пациентов в Малайзии с вирусным энцефалитом, вызванным NiV-инфекцией, у всех пациентов наблюдались множественные небольшие двусторонние очаги в подкорковом и глубоком белом веществе, а также в перивентрикуляр-

ных областях и мозолистом теле головного мозга [56]. У 5 пациентов также было поражение коры головного мозга, у 3 — поражение ствола мозга и у одного — поражение таламуса. В последующем

энцефалитом умерли. МРТ головного мозга у пациентов с рецидивом заболевания обычно выявляла очаговые сливающиеся поражения серого вещества коры головного мозга (см. рис. 3) [49, 54, 62].

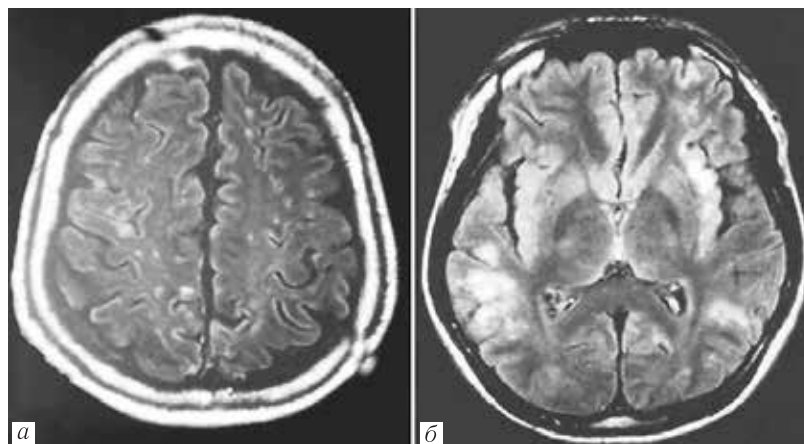


Рис. 4. Данные аксиальной МРТ у пациентов с острым (а) и рецидивирующим (б) энцефалитом, вызванным вирусом NiV: а — множественные дискретные гиперинтенсивные очаги в белом и сером веществе пациента с острым энцефалитом; б — сливные поражения, преимущественно затрагивающие корковое серое вещество, у пациента с рецидивирующим энцефалитом, вызванным вирусом NiV [49]

Fig. 4. Axial MRI data in patients with acute (a) and recurrent (b) encephalitis caused by the NiV virus: a — multiple discrete hyperintense foci in the white and gray matter of a patient with acute encephalitis; б — drain lesions, mainly affecting the cortical gray matter, in a patient with recurrent encephalitis caused by the NiV virus [49]

исследовании, проведенном через 1 месяц после вспышки в Малайзии, у 5 из 12 пациентов на T1-взвешенных изображениях были обнаружены распространенные небольшие очаги с высокой интенсивностью сигнала, особенно в коре головного мозга. ДВИ показали снижение выраженности или исчезновение поражений с течением времени. Через 6 месяцев наблюдения рентгенологических признаков прогрессирования или рецидива не выявлено [60].

Для пациентов, выживших после NiV-инфекции, характерно длительное сохранение некоторых психопатологических, неврологических и когнитивных последствий заболевания: утомляемость, функциональные неврологические расстройства, судороги, определенные изменения личности, депрессия, стойкие когнитивные дисфункции, включая нарушения памяти [39, 61].

Исследования, проведенные через 24 месяца у 160 пациентов, переживших вспышку NiV-инфекции в Малайзии, показали, что у 12 пациентов (7,5%) развился рецидив энцефалита, из 89 человек, у которых первоначально было неэнцефалитическое заболевание или бессимптомная инфекция, у 10 пациентов (11%) был энцефалит с поздним началом, со средним временем до появления неврологических симптомов 8,4 месяца. Четверо из 22 пациентов (18%) с рецидивирующим или поздним

В исследовании долгосрочных неврологических и функциональных последствий у пациентов из Бангладеш (n=22, у 17 был энцефалит, а у 5 — высокая лихорадка), которые пережили NiV-инфекцию, у всех пациентов, кроме одного, отмечалась инвалидизирующая усталость, продолжавшаяся от 8 дней до 8 месяцев. У 7 из 17 пациентов (41%) с энцефалитом (без лихорадки) имелись стойкие неврологические нарушения, включая энцефалопатию, моторный паралич глаз, цервикальную дистонию, очаговую слабость и паралич лицевого нерва; у четырех пациентов поздние неврологические нарушения развились через несколько месяцев после периода острого заболевания [63].

Представляют интерес и клинические проявления NiV-инфекции у животных. Так, это заболевание у свиней называют синдромом респираторного энцефалита свиней (PRES) [64]. У больных особей кроме респираторного поражения наблюдаются подергивания мышц, слабость задних ног, тремор, вялый/спастический парез. При этом глаза совершают неконтролируемые движения, что приводит к снижению зрения и ухудшению баланса и координации [65]. У собак, пораженных NiV, в основном наблюдается поражение легких [66]. У ряда других животных (морские свинки, хомяки, африканские зеленые мартышки) при экспериментальном

заражении NiV наблюдались поражения ЦНС, а также серьезные сосудистые нарушения в органах и снижение массы тела [37].

Диагностические тесты. Методы, которые можно использовать для диагностики NiV-инфекции, включают посев, серологическое исследование, электронную микроскопию, иммуногистохимию, полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) и тесты нейтрализации сыворотки.

Для локализации нативных антигенов NiV и контроля распространения вируса необходимы лабораторные помещения 4-го уровня биологической безопасности (англ. Biosafety level, BSL-4) [67–69]. В настоящее время экспресс-диагностические тесты на NiV отсутствуют, что представляет собой проблему для эпиднадзора, поскольку скрининг возможных NiV-случаев в центральных лабораториях может занять от нескольких дней до недель после сбора образцов [70].

Предпочтительным и наиболее чувствительным диагностическим тестом на NiV-энцефалит является полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскриптазой [53, 71], для которой могут быть использованы СМЖ, кровь, мазки из носа/горла, образцы мочи во время острой фазы инфекции. Для обнаружения NiV создан тест ИФА на основе моноклонального антигена обнаружения и дифференциации родственных NiV вирусов [72], а также ИФА с использованием рекомбинантных полноразмерных белков N и G [21]. Непрямые ИФА, разработанные с использованием вирусных антигенов для серологического тестирования (для обнаружения IgM и IgG), применялись для выявления сероконверсии у людей, а также в полевых исследованиях на летучих мышах и других животных [53]. Рекомбинантные белки NiV N, F и G были успешно экспрессированы в *E. coli* и, как было показано, реагируют с сывороткой крови человека от пациентов с NiV-инфекцией [73, 74]. Такие анализы могут обеспечить недорогой и высокопроизводительный метод скрининга образцов, выступая, таким образом, альтернативой ПЦР для быстрой диагностики и обнаружения вирусов. Разработаны и тесты нейтрализации NiV [75].

Выделение вируса крайне желательно в новых случаях или вспышках NiV и обычно проводится из образцов, взятых из головного мозга, легких, почек и/или селезенки; сопутствующие диагностические методы выделения вируса включают иммуноокрашивание, электронную и иммуноэлектронную микроскопию [76, 77].

При лабораторном обследовании у пациентов наиболее частыми изменениями во время вспышки в Малайзии были лейкопения (11%), тромбоцитопения (30%), повышения уровня аланинаминотрансферазы (33%) и аспаратаминотрансферазы (42%). При исследовании СМЖ у 75% из 92 обследованных пациентов определялось изменение количества клеток [лейкоцитов] или уровня белка, или и то, и другое, при этом среднее количество лейкоцитов в СМЖ составляло 41 кл/мкл (от 0 до 842 кл/мкл), а средний уровень белка составлял 0,69 г/л (от 0,12 до 2,15 г/л). Уровень глюкозы в СМЖ был нормальным у всех пациентов [49].

В отличие от вспышки в Малайзии, все 18 пациентов, обследованных во время вспышки в Индии, и 4 из 6 пациентов, обследованных во время вспышки в Бангладеш, имели нормальное количество лейкоцитов в СМЖ (<5 кл/мкл) [37, 78].

Среди пациентов с острой NiV-инфекцией в Малайзии вирусспецифические антитела присутствовали в сыворотке более чем в 70% образцов, но менее чем в трети образцов СМЖ, при этом выделение NiV из СМЖ было тесно связано со смертностью. Сохраненные образцы СМЖ 84 пациентов с вирусным энцефалитом (27 летальных и 57 не смертельных) были культивированы на NiV, что позволило выделить вирус в 17 случаях со смертельным исходом и у 1 выжившего пациента [18, 79].

Терапия. На сегодняшний день не существует лицензированных методов лечения или вакцин, доступных для использования при NiV-инфекции. Лечение пациентов ограничивается наблюдением в отделениях интенсивной терапии, профилактикой и специфической терапией вторичных инфекций, искусственной вентиляцией легких в случае дыхательной недостаточности, применением противосудорожных препаратов в случае возникновения судорог и т.п. [80]. Клинические испытания медицинских препаратов затруднены, поскольку вспышки обычно длятся всего несколько дней.

В настоящее время показан неоднозначный терапевтический эффект противовирусных препаратов или его отсутствие. Так, в открытом исследовании перорального или внутривенного введения рибавирина у пациентов с вирусным энцефалитом, вызванным NiV, в Малайзии умерли 45 из 140 пациентов (32%) в группе больных, получающих рибавирин, по сравнению с 29 из 54 (54%) в контрольной группе. Эти данные наблюдений позволяют предположить, что рибавирин может быть полезным при лечении пациентов, однако сделать

выводы о его эффективности невозможно [81–83], поскольку не все исследователи это подтверждают [52]. Однако, по разным данным, использование противовирусных препаратов, неспецифичных для NiV, смогло помочь некоторым людям, инфицированным ближе к концу вспышек в 2018 и 2023 гг. Вместе с тем разработка противовирусных препаратов и иммуномодуляторов все еще находится на очень ранней стадии. В исследованиях на золотистых хомяках оценивалась возможность применения хлорохина индивидуально и в сочетании с рибавирином для лечения NiV-инфекции: рибавирин задерживал смерть инфицированных хомяков примерно на 5 дней, хлорохин не защищал хомяков при применении отдельно или в сочетании с рибавирином. В ряде случаев рибавирин отсрочил, но не предотвратил смерть хомяков после заражения вирусом Нипах [82, 84]. Также в исследованиях было показано, что моноклональное антитело m102.4, направленное против гликопротеина G генипавируса, обладает активностью *in vitro* против вируса Нипах и защищает хорьков от смертельного исхода, но данное антитело недоступно для клинического использования [85, 86].

Профилактика. В отсутствие вакцин или зарегистрированных лекарственных препаратов против NiV единственный способ ограничить или предупредить заражение людей заключается в повышении осведомленности о факторах риска заболевания и разъяснении мер, позволяющих уменьшить вероятность заражения NiV-инфекцией. Санитарно-просветительские мероприятия должны быть ориентированы в нескольких направлениях:

1. *Снижение риска передачи инфекции от летучих мышей к человеку.* Следует избегать посещения мест ночевки летучих мышей. Риск передачи инфекции с плодами или продуктами на их основе (сырой сок финиковой пальмы), загрязненными мочой или слюной инфицированных плодоядных летучих мышей, можно предотвратить путем кипячения сырого сока финиковой пальмы после сбора, тщательной обработке плодов перед употреблением (при обнаружении следов укусов летучих мышей — отбраковке).

2. *Снижение риска передачи инфекции от животных к человеку.* Поскольку случаи естественного заражения отмечаются у сельскохозяйственных свиней и лошадей, а также среди домашних и диких кошек, при обращении с больными животными или их тканями, а также во время забоя и отбраковки животных следует пользоваться

перчатками и другой защитной одеждой. Человеку следует в максимальной степени воздерживаться от контакта с инфицированными особями свиней. При планировании новых свиноводческих хозяйств в эндемичных районах следует принимать во внимание обитающие на их территории, а также в окружающей местности популяции плодоядных летучих мышей; по мере возможности следует обеспечивать защитой от летучих мышей корма для свиней и помещения свиноводов. Обращение с образцами биоматериала, взятыми у животных с подозрением на NiV-инфекцию, должно осуществляться специально подготовленным персоналом в надлежащим образом оборудованных лабораториях.

3. *Снижение риска передачи инфекции от человека к человеку.* Следует избегать тесного незащищенного физического контакта с людьми, инфицированными вирусом Нипах. После ухода за больными или их посещения необходимо регулярно мыть руки. Медицинские работники, оказывающие помощь с подозреваемой или подтвержденной инфекцией или работающие со взятыми у них образцами, в том числе специально подготовленные работники надлежаще оборудованных лабораторий, должны соблюдать стандартные меры предосторожности для профилактики инфекций и инфекционного контроля, а также меры предосторожности для защиты от контактной и капельной передачи инфекций в ходе оказания помощи пациентам с подозреваемой или подтвержденной вирусной инфекцией Нипах, работы в палатах таких пациентов и обращении с их бельем и отходами. Основное внимание при оказании помощи больным должно уделяться поддерживающей терапии. Для лечения тяжелых респираторных и неврологических осложнений рекомендуется интенсивная симптоматическая терапия. Необходимо соблюдать правила безопасного захоронения тел пациентов, умерших с подтвержденной или подозреваемой NiV-инфекцией.

4. *Профилактика инфекций и инфекционный контроль.* В медицинских учреждениях пациенты с подозрением на NiV подлежат изоляции, а при оказании помощи пациентам с NiV-инфекцией медицинские работники должны соблюдать меры предосторожности для защиты от контактной и капельной передачи инфекций, в том числе путем помещения пациента в бокс с защитой от воздушно-капельных инфекций при выполнении процедур, в ходе которых образуются аэрозоли. При отсутствии такого бокса пациент помещается в хорошо

проветриваемую одноместную палату. В палатах, в которых размещаются пациенты с подозрением на заражение вирусом Нипах или подтвержденной инфекцией, следует не реже одного раза в день проводить санитарную уборку и дезинфекцию всех поверхностей. После мытья поверхностей водой с мылом их следует обработать дезинфицирующим раствором 0,5% гипохлорита натрия и не смывать раствор в течение пяти минут. Места разлива крови или биологических жидкостей следует немедленно очищать и дезинфицировать, а также обрабатывать поверхности, к которым часто прикасаются люди. Медицинские учреждения должны оборудоваться системами водоснабжения, санитарии и гигиены повышенной надежности в соответствии с потребностями персонала, пациентов и ухаживающих за пациентами лиц. В медицинском учреждении должны строго соблюдаться правила безопасного обращения с отходами [19, 87].

Вакцины против NiV для животных и человека в настоящее время находятся в разработке. Так, показано создание эффективного иммунитета после вакцинации приматов (кроме человека)

будущем будет продолжать угрожать человеческому населению и животному миру в связи со стабильным, географически широко распространенным и генетически разнообразным диапазоном восприимчивых животных, которые сами по себе выполняют важную экологическую роль, а также широким спектром восприимчивых промежуточных хозяев (включая свиней, лошадей, собак и кошек) [8]. Вследствие высокого пандемического зоонозного потенциала профилактика NiV-инфекции имеет решающее значение из-за ее способности вызывать значительную физическую и экономическую нагрузку на общество, сопровождаемую высокой смертностью [89, 90]. В связи с тем, что во время последних вспышек подавляющее большинство случаев и смертельных исходов было связано с передачей NiV от человека к человеку после одной или нескольких индексных передач от животного к человеку [26, 27], существует повышенный риск крупномасштабного и летального распространения пандемии, ВОЗ отнесла NiV-инфекцию к «приоритетным заболеваниям» высокого риска [91, 92] (рис. 5).

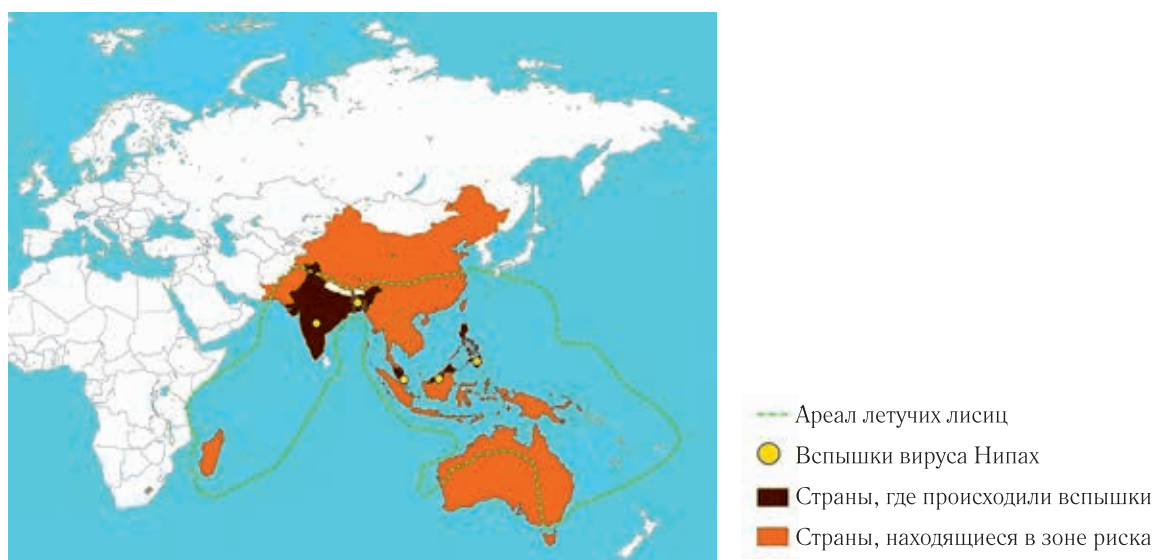


Рис. 5. Карта вспышек вируса Нипах и распространения летучих лисиц

Fig. 5. Map of Nipah virus outbreaks and the spread of flying foxes

с помощью вакцины на основе векторной платформы VSV (вирус везикулярного стоматита, VSV) [22, 88]. Тем не менее до сих пор не существует вакцин-кандидатов, прошедших клинические испытания на людях, отчасти из-за очень сложной природы проведения исследований эффективности третьей фазы относительно редких заболеваний.

Пандемический потенциал NiV-инфекции. По мнению экспертов ВОЗ, вирус Нипах в обозримом

По данным различных исследований, прагматические мероприятия (просвещение общественности относительно методов предотвращения распространения NiV-инфекции, включая использование защитных масок для лица, гигиену рук, карантин, правильное обращение с биообразцами, надлежащие методы захоронения и вскрытия), эффективный унифицированный обмен сообщениями между медицинскими организациями разно-

го подчинения (а также на уровне населения) могут уменьшить заболеваемость и предотвратить дальнейшее распространение заболевания, тем самым снижая нагрузку на системы здравоохранения.

В районах, эндемичных по NiV, больницы должны проверять на наличие вируса всех, у кого есть внезапные симптомы энцефалита или респираторного дистресс-синдрома, если только нет четкого альтернативного диагноза [4]; эпидемиологи и клиницисты должны рассматривать NiV как диагноз у возвращающегося из эндемичных регионов путешественника с учетом его эпидемиологических и клинических данных, а также давать профилактические рекомендации тем, кто путешествует в местах повышенного риска. Так, факторы риска, которые следует учитывать у пациентов из эндемичных по NiV-инфекции регионов, включают [93]: 1) тесный контакт с летучими мышами (например, при лазании по деревьям и при поездках в сельскую местность) или с известными промежуточными хозяевами (например, со свиньями); 2) контакт с подтвержденными или подозрительными на NiV-инфекцию случаями у людей; 3) употребление сока финиковой пальмы или собранных на земле фруктов.

Необходимо и улучшение взаимодействия между ветеринарными и медицинскими службами по поводу заболевания [4, 94]. Вместе с тем относительно слабый потенциал систем здравоохранения и эпиднадзора в условиях ограниченных ресурсов, в которых циркулирует NiV, ограничивает

реагирование на вспышку и контроль над ней. Непредсказуемость вспышек и небольшое количество инфекций, поражающих население в странах с низкими доходами, не делают привлекательным экономическим обоснованием разработки методов лечения болезни, вызванной NiV, а ситуация усугубляется методологическими проблемами при планировании клинических исследований [95], разработка средств против NiV не мотивирована коммерческим интересом.

Однако этот список заболеваний высокого риска может развиваться и расширяться с течением времени по мере обнаружения новых патогенов, изменения патогенности и условий распространения (например, смена восприимчивых промежуточных хозяев).

Своевременное и качественное проведение социально-гигиенического мониторинга за объектами окружающей среды на фоне увеличивающихся биологических угроз как извне, так и внутри нашей страны позволит максимально снизить риски биологических угроз, а также заноса (завоза), возникновения и распространения опасных инфекционных заболеваний как в организованных коллективах, так и на территориях. Медицинское сообщество должно проявлять бдительность в санитарно-эпидемиологическом надзоре, чтобы гарантировать нераспространение новых инфекционных болезней. В частности, необходимо повысить осведомленность врачей о признаках, симптомах и факторах риска NiV-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Harit A.K., Ichhpujani R.L., Gupta S. et al. Nipah/Hendra virus outbreak in Siliguri, West Bengal, India in 2001 // *Indian J. Med. Res.* 2006. Vol. 123, No. 4. P. 553–560.
2. McEntire C.R.S., Song K.W., McInnis R.P. et al. Neurologic Manifestations of the World Health Organization's List of Pandemic and Epidemic Diseases // *Front. Neurol.* 2021. No. 12. P. 634827. doi: 10.3389/fneur.2021.634827.
3. Bowden T.A., Aricescu A.R., Gilbert R.J. et al. Structural basis of Nipah and Hendra virus attachment to their cell-surface receptor ephrin-B2 // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008. Vol. 15, No. 6. P. 567–572. doi: 10.1038/nsmb.1435.
4. Anish T.S. Nipah virus is deadly — but smart policy changes can help quell pandemic risk // *Nature*. 2023. Vol. 622, No. 7982. P. 219. doi: 10.1038/d41586-023-03162-8.
5. Prasad A.N., Agans K.N., Sivasubramani S.K. et al. A Lethal Aerosol Exposure Model of Nipah Virus Strain Bangladesh in African Green Monkeys // *J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 21 (Suppl. 4). P. S431–S435. doi: 10.1093/infdis/jiz469.
6. Broder C.C. Henipavirus outbreaks to antivirals: the current status of potential therapeutics // *Curr. Opin. Virol.* 2012. Vol. 2, No. 2. P. 176–187. doi: 10.1016/j.coviro.2012.02.016.
7. Broder C.C., Weir D.L., Reid P.A. Hendra virus and Nipah virus animal vaccines // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, No. 30, P. 3525–3534. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.075.
8. Singh R.K., Dhama K., Chakraborty S. et al. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis, vaccine designing and control strategies — a comprehensive review // *Vet. Q.* 2019. Vol. 39, No. 1. P. 26–55. doi: 10.1080/01652176.2019.1580827.

9. Chua K.B., Bellini W.J., Rota P.A. et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus // *Science*. 2000. Vol. 288, No. 5470. P. 1432–1435. doi: 10.1126/science.288.5470.1432.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: outbreak of Nipah virus — Malaysia and Singapore, 1999 // *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 1999. Vol. 48, No. 16. P. 335–337.
11. Lehle C., Razafitrimo G., Razainirina J. et al. Henipavirus and Tioman virus antibodies in pteropodid bats, Madagascar // *Emerg. Infect. Dis*. 2007. Vol. 13, No. 1. P. 159–161. doi: 10.3201/eid1301.060791.
12. Sun B., Jia L., Liang B. et al. Phylogeography, Transmission, and Viral Proteins of Nipah Virus // *Virol. Sin*. 2018. Vol. 33, No. 5, P. 385–393. doi: 10.1007/s12250-018-0050-1.
13. Mackenzie J.S., Chua K.B., Daniels P.W. et al. Emerging viral diseases of Southeast Asia and the Western Pacific // *Emerg. Infect. Dis*. 2001. Vol. 7 (Suppl. 3). P. 497–504. doi: 10.3201/eid0707.017703.
14. Gokhale M., Sudeep A.B., Mathapati B. et al. Serosurvey for Nipah virus in bat population of southern part of India // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis*. 2022. No. 85. P. 101800. doi: 10.1016/j.cimid.2022.101800.
15. Soman Pillai V., Krishna G., Veetil V.M. Nipah Virus: Past Outbreaks and Future Containment // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 465. doi: 10.3390/v12040465.
16. Chua K.B., Goh K.J., Wong K.T. et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia // *Lancet*. 1999. Vol. 354, No. 9186. P. 1257–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04299-3.
17. Paton N.I., Leo Y.S., Zaki S.R. et al. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore // *Lancet*. 1999. Vol. 354, No. 9186. P. 1253–1256. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04379-2.
18. Chua K.B. Nipah virus outbreak in Malaysia // *J. Clin. Virol*. 2003. Vol. 26, No. 3. P. 265–275. doi: 10.1016/s1386-6532(02)00268-8.
19. Всемирная организация здравоохранения. Новости о вспышках болезней. Вирусная инфекция Нипах — Бангладеш (27.02.2024 г.). [World Health Organization. News about disease outbreaks. Nipah virus infection — Bangladesh (02/27/2024) (In Russ.)]. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON508>.
20. Field H., Young P., Yob J.M. et al. The natural history of Hendra and Nipah viruses // *Microbes Infect*. 2001. Vol. 3, No. 4. P. 307–314. doi: 10.1016/s1286-4579(01)01384-3.
21. Luby S.P., Gurley E.S., Hossain M.J. Transmission of human infection with Nipah virus // *Clin. Infect. Dis*. 2009. Vol. 49, No. 11. P. 1743–1748. doi: 10.1086/647951.
22. Epstein J.H., Rahman S.A., Zambriski J.A. et al. Feral cats and risk for Nipah virus transmission // *Emerg. Infect. Dis*. 2006. Vol. 12, No. 7. P. 1178–1179. doi: 10.3201/eid1207.050799.
23. Luby S.P., Hossain M.J., Gurley E.S. et al. Recurrent zoonotic transmission of Nipah virus into humans, Bangladesh, 2001–2007 // *Emerg. Infect. Dis*. 2009. Vol. 15, No. 8. P. 1229–1235. doi: 10.3201/eid1508.081237.
24. Luby S.P. The pandemic potential of Nipah virus // *Antiviral. Res*. 2013. Vol. 100, No. 1. P. 38–43. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.011.
25. Aljofan M. Hendra and Nipah infection: emerging paramyxoviruses // *Virus Res*. 2013. Vol. 177, No. 2. P. 119–126. doi: 10.1016/j.virus-res.2013.08.002.
26. Thomas B., Chandran P., Lilabi M.P. et al. Nipah Virus Infection in Kozhikode, Kerala, South India, in 2018: Epidemiology of an Outbreak of an Emerging Disease // *Indian J. Community Med*. 2019. Vol. 44, No. 4. P. 383–387. doi: 10.4103/ijcm.IJCM_198_19.
27. Wilson A., Warriar A., Rathish B. Contact tracing: a lesson from the Nipah virus in the time of COVID-19 // *Trop. Doct*. 2020. Vol. 50, No. 3. P. 174–175. doi: 10.1177/0049475520928217.
28. Tan K., Sarji S.A., Tan C.-T. et al. Patients with asymptomatic Nipah virus infection may have abnormal cerebral MR imaging // *Neurol. J. Southeast Asia*. 2000. No. 5. P. 69–73.
29. Tan C.T., Tan K.S. Nosocomial transmissibility of Nipah virus // *J. Infect. Dis*. 2001. Vol. 184, No. 10. P. 1367. doi: 10.1086/323996.
30. Lee K.E., Umapathi T., Tan C.B. et al. The neurological manifestations of Nipah virus encephalitis, a novel paramyxovirus // *Ann. Neurol*. 1999. Vol. 46, No. 3. P. 428–432.
31. Siva S., Chong H., Tan C. Ten year clinical and serological outcomes of Nipah virus infection // *Neurology Asia*. 2009, No. 14. P. 53–58.
32. Public Health England. Nipah virus: epidemiology, outbreaks and guidance. 2018. URL: <https://www.gov.uk/guidance/nipah-virus-epidemiology-outbreaks-and-guidance#full-publication-update-history>.
33. Mandell D. and Bennett's principles and practice of infectious diseases / ed. J. E. Bennett, R. Dolin, M. J. Blaser. 8th ed. Elsevier Health Sciences: 2015, Ch. 163. P. 1974–1980. doi: <https://doi.org/10.1016/C2012-1-00075-6>.
34. Kenmoe S., Demanou M., Bigna J.J. et al. Case fatality rate and risk factors for Nipah virus encephalitis: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Virol*. 2019, No. 117. P. 19–26. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.009.
35. Mounts A.W., Kaur H., Parashar U.D. et al. A cohort study of health care workers to assess nosocomial transmissibility of Nipah virus, Malaysia, 1999 // *J. Infect. Dis*. 2001. No. 183. P. 810–813. doi: 10.1086/318822.

36. Chan K.P., Rollin P.E., Ksiazek T.G. et al. A survey of Nipah virus infection among various risk groups in Singapore // *Epidemiol. Infect.* 2002. Vol. 128, No. 1. P. 93–98. doi: 10.1017/s0950268801006422.
37. Hossain M.J., Gurley E.S., Montgomery J.M. et al. Clinical presentation of nipah virus infection in Bangladesh // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46, No. 7. P. 977–984. doi: 10.1086/529147.
38. Luby S.P., Rahman M., Hossain M.J. et al. Foodborne transmission of Nipah virus, Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12, No. 12. P. 1888–1894. doi: 10.3201/eid1212.060732.
39. Montgomery J.M., Hossain M.J., Gurley E. et al. Risk factors for Nipah virus encephalitis in Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, No. 10. P. 1526–1532. doi: 10.3201/eid1410.060507.
40. Rahman M.A., Hossain M.J., Sultana S. et al. Date palm sap linked to Nipah virus outbreak in Bangladesh, 2008 // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012. Vol. 12, No. 1. P. 65–72. doi: 10.1089/vbz.2011.0656.
41. Sazzad H.M., Hossain M.J., Gurley E.S. et al. Nipah virus infection outbreak with nosocomial and corpse-to-human transmission, Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* 2013. Vol. 19, No. 2. P. 210–217. doi: 10.3201/eid1902.120971.
42. Yob J.M., Field H., Rashdi A.M. et al. Nipah virus infection in bats (order Chiroptera) in peninsular Malaysia // *Emerg. Infect. Dis.* 2001. Vol. 7, No. 3. P. 439–441. doi: 10.3201/eid0703.010312.
43. Epstein J.H., Prakash V., Smith C.S. et al. Henipavirus infection in fruit bats (*Pteropus giganteus*), India // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, No. 8. P. 1309–1311. doi: 10.3201/eid1408.071492.
44. Khan S.U., Gurley E.S., Hossain M.J. et al. A randomized controlled trial of interventions to impede date palm sap contamination by bats to prevent Nipah virus transmission in Bangladesh // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 8. e42689. doi: 10.1371/journal.pone.0042689.
45. Kerry R.G., Malik S., Redda Y.T. et al. Nano-based approach to combat emerging viral (NIPAH virus) infection // *Nanomedicine*. 2019, No. 18. P. 196–220. doi: 10.1016/j.nano.2019.03.004.
46. Ochani R.K., Batra S., Shaikh A., Asad A. Nipah virus — the rising epidemic: a review // *Infez. Med.* 2019. Vol. 27, No. 2. P. 117–127.
47. Parashar U.D., Sunn L.M., Ong F. et al. Case-control study of risk factors for human infection with a new zoonotic paramyxovirus, Nipah virus, during a 1998–1999 outbreak of severe encephalitis in Malaysia // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 181, No. 5. P. 1755–1759. doi: 10.1086/315457.
48. Wong K.T., Shieh W.J., Kumar S. et al. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161, No. 6. P. 2153–2167. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64493-8.
49. Goh K.J., Tan C.T., Chew N.K. et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, No. 17. P. 1229–1235. doi: 10.1056/NEJM200004273421701.
50. Tan C.T., Chua K.B. Nipah virus encephalitis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2008. Vol. 10, No. 4. P. 315–320. doi: 10.1007/s11908-008-0051-6.
51. Ang B.S.P., Lim T.C.C., Wang L. Nipah Virus Infection // *J. Clin. Microbiol.* 2018. Vol. 56, No. 6. e01875–17. doi: 10.1128/JCM.01875–17.
52. Chandni R., Renjith T.P., Fazal A. et al. Clinical Manifestations of Nipah Virus-Infected Patients Who Presented to the Emergency Department During an Outbreak in Kerala State in India, May 2018 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, No. 1. P. 152–157. doi: 10.1093/cid/ciz789.
53. Ong K.C., Wong K.T. Henipavirus Encephalitis: Recent Developments and Advances // *Brain Pathol.* 2015. Vol. 25, No. 5. P. 605–613. doi: 10.1111/bpa.12278.
54. Tan C.T., Goh K.J., Wong K.T. et al. Relapsed and late-onset Nipah encephalitis // *Ann. Neurol.* 2002. Vol. 51, No. 6. P. 703–708. doi: 10.1002/ana.10212.
55. Yadav P.D., Sahay R.R., Balakrishnan A. et al. Nipah Virus Outbreak in Kerala State, India Amidst of COVID-19 Pandemic // *Front. Public Health*. 2022. No. 10. P. 818545. doi: 10.3389/fpubh.2022.818545.
56. Lim C.C., Sitoh Y.Y., Hui F. et al. Nipah viral encephalitis or Japanese encephalitis? MR findings in a new zoonotic disease // *Am. J. Neuroradiol.* 2000. Vol. 21, No. 3. P. 455–461.
57. Arunkumar G., Chandni R., Mourya D.T. et al. Outbreak Investigation of Nipah Virus Disease in Kerala, India, 2018 // *J. Infect. Dis.* 2019. Vol. 219, No. 12. P. 1867–1878. doi: 10.1093/infdis/jiy612.
58. Anam A.M., Ahmad J., Huq S.M.R., Rabbani R. Nipah virus encephalitis: MRI findings // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2019. Vol. 49, No. 3. P. 227–228. doi: 10.4997/JRCPE.2019.312.
59. Ng B.Y., Lim C.C., Yeoh A., Lee W.L. Neuropsychiatric sequelae of Nipah virus encephalitis // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 16, No. 4. P. 500–504. doi: 10.1176/jnp.16.4.500.
60. Lim C.C., Lee K.E., Lee W.L. et al. Nipah virus encephalitis: serial MR study of an emerging disease // *Radiology*. 2002. Vol. 222, No. 1. P. 219–226. doi: 10.1148/radiol.2221010499.
61. Bradel-Tretheway B.G., Zamora J.L.R., Stone J.A. et al. Nipah and Hendra Virus Glycoproteins Induce Comparable Homologous but Distinct Heterologous Fusion Phenotypes // *J. Virol.* 2019. Vol. 93, No. 13. e00577–19. doi: 10.1128/JVI.00577-19.
62. Sarji S.A., Abdullah B.J., Goh K.J. et al. MR imaging features of Nipah encephalitis // *Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol. 175, No. 2. P. 437–442. doi: 10.2214/ajr.175.2.1750437.

63. Sejvar J.J., Hossain J., Saha S.K. et al. Long-term neurological and functional outcome in Nipah virus infection // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 62, No. 3. P. 235–242. doi: 10.1002/ana.21178.
64. Hsu V.P., Hossain M.J., Parashar U.D. et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* 2004. Vol. 10, No. 12. P. 2082–2087. doi: 10.3201/eid1012.040701.
65. Steffen D.L., Xu K., Nikolov D.B., Broder C.C. Henipavirus mediated membrane fusion, virus entry and targeted therapeutics // *Viruses.* 2012. Vol. 4, No. 2. P. 280–308. doi: 10.3390/v4020280.
66. Halpin K., Hyatt A.D., Fogarty R. et al. Pteropid bats are confirmed as the reservoir hosts of henipaviruses: a comprehensive experimental study of virus transmission // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011. Vol. 85, No. 5. P. 946–951. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0567.
67. Xia H., Huang Y., Ma H. et al. Biosafety Level 4 Laboratory User Training Program, China // *Emerg. Infect. Dis.* 2019. Vol. 25, No. 5. e180220. doi: 10.3201/eid2505.180220.
68. Федеральный закон РФ от 30.12.2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» [Federal Law of the Russian Federation dated December 30, 2020 No. 492-FZ «On biological safety in the Russian Federation» (In Russ.)]. URL: <https://rg.ru/documents/2021/01/11/bio-dok.html>.
69. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. 4-е изд. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023. 133 с. [Laboratory biosafety manual, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2023. 133 p. (In Russ.)]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365602/9789240059283-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
70. Gibney B. Rare and Imported Pathogens Laboratory (RIPL). Specimen referral guidelines and service user manual. UKHSA Porton Version 28, April 2024, Q-Pulse SPATH039. UK Health Security Agency, Salisbury: Rare and Imported Pathogens Laboratory, 2024. 37 p. URL: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65fd905ff1d3a0001132ae15/SPATH039-RIPL-user-manual-April-2024-version-28.pdf>
71. Sazzad H.M., Luby S.P., Stroher U. et al. Exposure-based screening for Nipah virus encephalitis, Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* 2015. Vol. 21, No. 2. P. 349–351. doi: 10.3201/eid2102.141129.
72. Chiang C.F., Lo M.K., Rota P.A. et al. Use of monoclonal antibodies against Hendra and Nipah viruses in an antigen capture ELISA // *Virol. J.* 2010. No. 7. P. 115. doi: 10.1186/1743-422X-7-115.
73. Tiong V., Lam C.W., Phoon W.H. et al. Serum from Nipah Virus Patients Recognises Recombinant Viral Proteins Produced in *Escherichia coli* // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 70, No. 1. P. 26–31. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.501.
74. Fischer K., Diederich S., Smith G. et al. Indirect ELISA based on Hendra and Nipah virus proteins for the detection of henipavirus specific antibodies in pigs // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, No. 4. e0194385. doi: 10.1371/journal.pone.0194385.
75. Wang L.F., Daniels P. Diagnosis of henipavirus infection: current capabilities and future directions // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2012. No. 359. P. 179–196. doi: 10.1007/82_2012_215.
76. Kulkarni D.D., Tosh C., Venkatesh G., Senthil Kumar D. Nipah virus infection: current scenario // *Indian J. Virol.* 2013. Vol. 24, No. 3. P. 398–408. doi: 10.1007/s13337-013-0171-y.
77. Daniels P., Ksiazek T., Eaton B.T. Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections // *Microbes Infect.* 2001. Vol. 3, No. 4. P. 289–295. doi: 10.1016/s1286-4579(01)01382-x.
78. Chadha M.S., Comer J.A., Lowe L. et al. Nipah virus associated encephalitis outbreak, Siliguri, India // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. Vol. 12, No. 2. P. 235–240. doi: 10.3201/eid1202.051247.
79. Chua K.B., Lam S.K., Tan C.T. et al. High mortality in Nipah encephalitis is associated with presence of virus in cerebro spinal fluid // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 48, No. 5. P. 802–880.
80. Alam A.M. Nipah virus, an emerging zoonotic disease causing fatal encephalitis // *Clin. Med. (Lond).* 2022. Vol. 22, No. 4. P. 348–352. doi: 10.7861/clinmed.2022-0166.
81. Pallister J., Middleton D., Crameri G. et al. Chloroquine administration does not prevent Nipah virus infection and disease in ferrets // *J. Virol.* 2009. Vol. 83, No. 22. P. 11979–11982. doi: 10.1128/JVI.01847-09.
82. Freiberg A.N., Worthy M.N., Lee B., Holbrook M.R. Combined chloroquine and ribavirin treatment does not prevent death in a hamster model of Nipah and Hendra virus infection // *J. Gen. Virol.* 2010. No. 91 (Pt. 3). P. 765–772. doi: 10.1099/vir.0.017269-0.
83. Chong H.T., Kamarulzaman A., Tan C.T. et al. Treatment of acute Nipah encephalitis with ribavirin // *Ann. Neurol.* 2001. Vol. 49, No. 6. P. 810–813. doi: 10.1002/ana.1062.
84. Georges-Courbot M.C., Contamin H., Faure C. et al. Poly(I)- poly(C12U) but not ribavirin prevents death in a hamster model of Nipah virus infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50, No. 5. P. 1768–1772. doi: 10.1128/AAC.50.5.1768-1772.2006.
85. Zhu Z., Dimitrov A.S., Bossart K.N. et al. Potent neutralization of Hendra and Nipah viruses by human monoclonal antibodies // *J. Virol.* 2006. Vol. 80, No. 2. P. 891–899. doi: 10.1128/JVI.80.2.891-899.2006.
86. Bossart K.N., Zhu Z., Middleton D. et al. A neutralizing human monoclonal antibody protects against lethal disease in a new ferret model of acute Nipah virus infection // *PLoS Pathog.* 2009. Vol. 5, No. 10. e1000642. doi: 10.1371/journal.ppat.1000642.

87. Gurley E.S., Montgomery J.M., Hossain M.J. et al. Person-to person transmission of Nipah virus in a Bangladeshi community // *Emerg. Infect. Dis.* 2007. Vol. 13, No. 7. P. 1031–1037. doi: 10.3201/eid1307.061128.
88. Bird B.H., Mazet J.A.K. Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2018. No. 6. P. 121–139. doi: 10.1146/annurev-animal-030117-014628.
89. The Lancet. Nipah virus control needs more than R&D // *Lancet.* 2018. Vol. 391, No. 10137. P. 2295. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31264-9.
90. Johnson K., Vu M., Freiberg A.N. Recent advances in combating Nipah virus // *Fac. Rev.* 2021. No. 10. P. 74. doi: 10.12703/r/10-74.
91. Gomez Roman R., Wang L.F., Lee B. et al. Nipah@20: Lessons Learned from Another Virus with Pandemic Potential // *mSphere.* 2020. Vol. 5, No. 4. e00602–20. doi: 10.1128/mSphere.00602-20.
92. World Health Organization. Prioritizing Diseases for Research and Development in Emergency Contexts. Geneva: World Health Organization. 2020. URL: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>.
93. Banerjee S., Gupta N., Kodan P. et al. Nipah virus disease: A rare and intractable disease // *Intractable Rare Dis. Res.* 2019. Vol. 8, No. 1. P. 1–8. doi: 10.5582/irdr.2018.01130.
94. Yadav P.D., Raut C.G., Shete A.M. et al. Detection of Nipah virus RNA in fruit bat (*Pteropus giganteus*) from India // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012. Vol. 87, No. 3. P. 576–578. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0416.
95. Hassan M.Z., Shirin T., Satter S.M. et al. Nipah virus disease: what can we do to improve patient care? // *Lancet Infect. Dis.* 2024. S1473-3099(23)00707-7. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00707-7.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 01.06.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — И. М. Улюкин, В. В. Рассохин. Вклад в сбор данных — И. М. Улюкин, В. В. Рассохин, А. А. Сечин, Е. С. Орлова. Вклад в анализ данных и выводы — И. М. Улюкин, В. В. Рассохин, А. А. Сечин, Е. С. Орлова, А. М. Клементьев. Вклад в подготовку рукописи — И. М. Улюкин, В. В. Рассохин, А. М. Клементьев.

Сведения об авторах:

Улюкин Игорь Михайлович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: igor_ulyukin@mail.ru; ORCID 0000–0001–8911–4458; SPIN 7606–1700;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, 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; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; 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; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101; SPIN 419–014;

Сечин Алексей Александрович — начальник научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: sechinalex@rambler.ru; ORCID 0000–0001–6832–6988; SPIN 5002–8222;

Орлова Елена Станиславовна — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры микробиологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: oes17@yandex.ru; SPIN 9424–9235;

Клементьев Александр Максимович — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: aklementev96@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.981.21/.958.7:578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-40-50>

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БЕЛКА VP1 ВИЧ-1 СУБ-СУБТИПА А6 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹А. А. Антонова, ¹А. В. Лебедев, ¹Е. В. Казеннова, ¹К. В. Ким, ¹Е. Н. Ожмегова, ¹А. С. Туманов, ¹Я. М. Мунчак,
²Е. А. Орлова-Морозова, ²А. Ю. Пронин, ¹А. Г. Прилипов, ¹А. И. Кузнецова*

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

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Москва, Россия

Цель: провести сравнение генетического разнообразия белка Vp1 ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с разными стадиями заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 259 клинических образцов цельной крови ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусной терапии, которые наблюдались в ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Анализ включал в себя следующие этапы: экстракцию провирусной ДНК, амплификацию области генома вируса, содержащей ген *vpu*, секвенирование продуктов амплификации, генотипирование, сравнение консервативности и аминокислотных замен в последовательностях белка Vp1 у ЛЖВ с различными стадиями заболевания.

Результаты и их обсуждение. В 255 из 259 (98,4%) клинических образцах был идентифицирован вариант вируса суб-субтипа А6. Получена консенсусная последовательность белка Vp1 суб-субтипа А6, которая содержала 81 аминокислоту. Достоверных различий в консервативности последовательностей белка Vp1 у вариантов ВИЧ-1, полученных от пациентов с различной стадией заболевания, обнаружено не было. Аминокислотная замена Р3А достоверно чаще встречалась у ЛЖВ со второй стадией ВИЧ-инфекции.

Заключение. Полученные результаты актуализируют вопрос влияния неструктурных белков ВИЧ-1 на течение заболевания и задают направления возможных исследований в будущем.

Ключевые слова: ВИЧ-1, белок Vp1, суб-субтип А6, аминокислотные замены, консервативность

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

VARIABILITY OF VPU PROTEIN IN HIV-1 SUB-SUBTYPE A6 IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF HIV INFECTION

¹A. A. Antonova, ¹A. V. Lebedev, ¹E. V. Kazennova, ¹K. V. Kim, ¹E. N. Ozhmegova, ¹A. S. Tumanov, ¹Ya. M. Munchak,
²E. A. Orlova-Morozova, ²A. Yu. Pronin, ¹A. G. Prilipov, ¹A. I. Kuznetsova*

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

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

The aim of the study: to compare the genetic diversity of the Vpu protein in HIV-1 in the people living with HIV (PLWH) with different stages of the disease.

Materials and methods. An analysis was carried out of 259 clinical samples of whole blood from HIV-infected patients with no experience of taking antiretroviral therapy, who were observed at the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Moscow, Russia. The analysis included the following stages: extraction of proviral DNA, amplification of the region of the virus genome containing the *vpu* gene, sequencing of amplification products, genotyping, comparison of conservation and amino acid substitutions in the Vpu protein sequences in PLWH with different stages of the disease.

Results and discussion. In 255 out of 259 (98.4%) clinical samples, a sub-subtype A6 virus variant was identified. The consensus sequence of the Vpu sub-subtype A6 protein was obtained, which contained 81 amino acids. No significant differences in the conservation of Vpu protein sequences were found between HIV-1 variants obtained from patients with different stages of the disease. Amino acid substitution P3A was significantly more common in PLWH with the second stage of HIV infection.

Conclusion. The results obtained highlight the issue of the influence of non-structural proteins of HIV-1 on the course of the disease and indicate directions for possible research in the future.

Keywords: HIV-1, Vpu protein, sub-subtype A6, amino acid substitutions, conservation

* Contact: Kuznetsova Anna Igorevna, a-myznikova@list.ru

©Антонова А.А. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антонова А.А., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Ожмегова Е.Н., Туманов А.С., Мунчак Я.М., Орлова-Морозова Е.А., Пронин А.Ю., Прилипов А.Г., Кузнецова А.И. Вариабельность белка VPU ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 40–50, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-40-50>.

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

For citation: Antonova A.A., Lebedev A.V., Kazennova E.V., Kim K.V., Ozhmegova E.N., Tumanov A.S., Munchak Ya.M., Orlova-Morozova E.A., Pronin A.Yu., Prilipov A.G., Kuznetsova A.I. Variability of VPU protein in HIV-1 sub-subtype A6 in patients with different stages of HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 40–50, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-40-50>.

Введение. Различная скорость прогрессирования заболевания у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), является одним из актуальных вопросов в изучении данного заболевания. Исследуются как генетические, так и вирусологические детерминанты, которые могут оказывать влияние на течение ВИЧ-инфекции [1–3]. Неструктурные белки ВИЧ-1 (Tat, Rev, Vpr, Vif, Vpr, Nef) участвуют в репликации вируса и в защите вируса от действия иммунной системы хозяина. Особенности строения этих белков могут влиять как на течение ВИЧ-инфекции, так и на развитие коморбидных заболеваний у ЛЖВ [4]. В зависимости от генетического варианта ВИЧ-1 и стадии заболевания в строении неструктурных белков могут присутствовать различия. Проведенные исследования белков Tat и Nef наиболее распространенного в России суб-субтипа А6 ВИЧ-1 определили характерные особенности, которые могут влиять на их функциональность [5–7]. При изучении гена *nef* было отмечено, что на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции в ядрах клеток наблюдается феномен сплайсинга, который отсутствует на ранних стадиях заболевания. Возможно, это может способствовать переходу бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции в манифестирующую [8]. Кроме того, анализ белка Tat у вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа

А6, полученных от пациентов с различными стадиями заболевания, определил наличие достоверной разницы в частоте встречаемости функционально значимой аминокислотной замены, которая ассоциируется со сниженной провоспалительной функцией и, как следствие, сниженной нейротоксичностью белка Tat [9].

Белок Vpu представляет собой многофункциональный вирусный белок, который содержит от 77 до 86 аминокислот (АК); наиболее хорошо известен вариант, содержащий 81 АК. Vpu регулирует экспрессию и транспорт некоторых белков клетки-хозяина: подавляет экспрессию рестрикционного клеточного фактора — тетерина, который препятствует высвобождению вирионов с поверхности инфицированных клеток, ограничивает образование новых молекул CD4, которые связываются с предшественником белков оболочки вируса и блокируют дальнейшее формирование соответствующих белков, изменяет презентацию МНС II и противодействует многим другим клеточным белкам. Также Vpu формирует ион-селективные каналы в клеточной мембране, что приводит к её деполяризации и высвобождению готовых вирусных частиц [10, 11].

На сегодняшний день существует мало исследований по изучению связи строения и функциональных свойств Vpu с генетическими вариантами

ВИЧ-1 и с клинико-лабораторными данными пациентов. Анализ вариантов Vpr, полученных от элитных контроллеров, показал снижение некоторых функциональных свойств по сравнению с вариантами Vpr, полученными от пациентов с классическим течением ВИЧ-инфекции [12]. Изучение генетической вариабельности Vpr субтипа С в группах детей раннего возраста (от 6 недель до 18 месяцев), рожденных от ВИЧ-положительных матерей, показало, что гетерогенность белка уменьшалась с возрастом пациентов [13]. Последовательности Vpr субтипа В, полученные от пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции, продемонстрировали значительные различия в аминокислотных последовательностях, что может приводить также к различиям в функциональных свойствах белка. Также была отмечена тенденция к большей однородности у вариантов белка, полученных от пациентов на более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции [14]. Исследования функциональных свойств белка Vpr у вариантов вируса субтипа А определило наличие у них классического набора функций, при этом различные варианты вызывали различную степень ингибирования HLA-C: от отсутствия эффекта до подавления экспрессии поверхностного HLA-C на 88% [15]. Однако исследование разнообразия последовательностей Vpr суб-субтипа А6, наиболее широко распространенного в России, до настоящего времени не проводилось.

Цель: провести сравнение генетического разнообразия белка Vpr ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с разными стадиями заболевания.

Материалы и методы. Материалом настоящего исследования служили клинические образцы цельной крови, полученные от 259 наивных (без опыта приема АРТ) ВИЧ-инфицированных пациентов ГКУЗ МО «Центр профилактики и борьбы со СПИД». Забор крови осуществляли единоразово, в период с августа 2019 г. по июль 2020 г. в рамках реализации проекта CARE (<https://www.careresearch.eu/>, доступ на 16 февраля 2024 г.). Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов на основании одобрения Комитета по биомедицинской этике

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от 08.02.2019). Выявление факторов риска инфицирования проводили путем опроса в процессе сбора анамнеза. Также регистрировали следующую дополнительную информацию: пол и возраст пациента, дату забора клинического образца, стадию заболевания, показатели вирусной нагрузки (ВН) и иммунный статус пациента (количество CD4⁺-клеток). В табл. 1 представлены основные демографические и клинико-эпидемиологические показатели пациентов, включенных в исследование, в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ¹.

Экстракцию провирусной ДНК в составе геномной ДНК из клеток крови (лимфоцитов) осуществляли методом высаливания [16]. На следующем этапе проводили амплификацию гена *vpr* «гнездовой (Nested)» двухраундовой ПЦР с последующим секвенированием продуктов амплификации. Последовательности использованных в работе праймеров и условия амплификации:

1-й раунд: праймеры TatRevF1 (CAGAATTGGGTGCCAACATAGCAG) и Vpr1o (GCCCAGACATTGTGTACTTCTTTATC); программа: 1) 95° С — 5 мин; 2) 35 циклов: 95° С — 30 с, 57° С — 1 мин, 72° С — 1 мин 20 с; 3) 72° С — 7 мин; 4) 4° С — ∞ (хранение);

2-й раунд: праймеры TatRev2_v1 (GTGCCAACATAGCAGAATAGGC) и Vpr2o (GCATCTCTC-CACACAGGTAC); программа: 1) 95° С — 5 мин; 2) 35 циклов: 95° С — 30 с, 53° С — 1 мин, 72° С — 1 мин 20 с; 3) 72° С — 7 мин; 4) 4° С — ∞ (хранение).

Общая длина амплифицированного фрагмента составила 658 нуклеотидных оснований. Очистку амплифицированных ДНК-фрагментов проводили с использованием коммерческого набора для очистки ПЦР-фрагментов — Clean S-Cap («Евроген», Россия) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Определение нуклеотидных последовательностей осуществляли дидезокси-методом по Сэнгеру с использованием набора BigDye Terminator v3.1

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1 [Интернет]. Дата обращения: 04.04.2024 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. HIV infection in adults; 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1 [Internet]. Accessed: 04.04.2024 (In Russ.)].

Cycle Sequencing Kit («Applied Biosystems», США) и праймеров TatRevf2_v1 и Vpu2o согласно протоколу фирмы-производителя. Проведение оценки реакции секвенирования осуществлялось автоматически в генетическом анализаторе ABI Prism 3130 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США).

ных Лос-Аламосской лаборатории, США (<https://www.hiv.lanl>). Модель замещения нуклеотидов определяли при помощи программы jModelTest v.2.1.7 на основании информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC) [21]. Достоверность выведенных филогении оценивали с помощью бутстрэп-теста (bootstrap) и кри-

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование ВИЧ-инфицированных пациентов, классифицированных по стадии ВИЧ-инфекции

Table 1

Characteristics of HIV-infected patients included in the study, classified by stage of HIV infection				
Характеристики	2 стадия/стадия начальных проявлений, п	3 стадия/субклиническая стадия, п	4 стадия/стадия вторичных проявлений, п	
Всего пациентов	49	102	108	
Пол:				
Мужчины	29	53	80	
Женщины	20	49	28	
Возраст (медиана лет, диапазон)	37,66 [32,1–46,02]	37,85 [32,94–44,95]	39,78 [35,53–46,59]	
Путь инфицирования:				
Гетеро	30	72	68	
ПИН	6	19	35	
МСМ	13	8	4	
Неизвестно	0	3	1	
CD4, кл/мкл	619,49 (108–2022)	431,16 (65–1658)	242,86 (8–1062)	
Вирусная нагрузка Ig РНК (копий/мл)	5,0 (3,1–6,8)	4,6 (3,3–6,2)	5,1 (3,5–6,4)	

Сборку и редактирование полученных нуклеотидных последовательностей выполняли с использованием приложения SeqMan II 6.1 (DNA-STAR Inc, США). Попарное и множественное выравнивание было выполнено с помощью модуля ClustalW, интегрированного в программный пакет AliView [17].

Вначале проводили генотипирование полученных последовательностей. Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили с применением специализированных программ: COMET HIV-1 (<https://comet.lih.lu/>) — использует контекстно-ориентированное моделирование для быстрого типирования вирусов ВИЧ-1 [18]; jпHMM — определяет рекомбинантные формы вируса, используя скрытую марковскую модель [19]; RIP 3.0 (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP>) — служит для идентификации рекомбинантных форм вируса; размер окна при анализе составил 50 н.о., что позволило детектировать рекомбинацию в последовательностях короткой длины. Для уточнения полученных результатов был проведен филогенетический анализ. Филогенетический анализ осуществляли методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood, ML) с использованием программы IQ-TREE [20]. Источником эталонных последовательностей служила база дан-

терия приблизительного отношения правдоподобия Шимодаиры–Хасегавы (SH-aLRT) с 1000 постстартовых итерации. Кластеры с поддержкой SH-aLRT>0,9 считались достоверно установленными. Визуализацию и графическую обработку результатов филогенетического анализа осуществляли в программе iTOL [22].

В дальнейший анализ были включены только последовательности ВИЧ-1, принадлежащие субтипу А6. Так как в исследовании оценивали генетическое разнообразие в пределах одного генетического варианта (суб-субтипа А6), в качестве референс-последовательности использовали общую консенсусную последовательность Vpu суб-субтипа А6, сформированную на основе всех последовательностей Vpu суб-субтипа А6, полученных в процессе исследования, с использованием программы (Simple Consensus Maker (lanl.gov)), а не референсную последовательность — HXB2 (K03455). При формировании консенсусной последовательности использовали последовательности аминокислот.

Затем оценивали консервативность последовательностей белка Vpu у пациентов с различными стадиями заболевания. При этом последовательности Vpu суб-субтипа А6 были сгруппированы

в соответствии со стадией ВИЧ-инфекции пациента, от которого они были получены. Для каждой группы дополнительно формировали консенсусные последовательности. Оценивали уровень консервативности аминокислот в каждой позиции в каждой группе, между группами и по отношению с общим консенсусом. Для каждой позиции аминокислоты проводилось оценка консервативности по следующей шкале: 100%, 90–99%, 76–89%, 51–75%, $\leq 50\%$. Затем с применением программного модуля Nonparametric Statistics из пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) оценивали статистически значимые различия в консервативности последовательностей белка *Vpr* у пациентов с различными стадиями заболевания (точный двусторонний тест Фишера, $p < 0,05$).

Далее сравнивали генетическое разнообразие белка *Vpr* у ЛЖВ с различными стадиями заболевания. Для этого с применением программы MEGA v.10.2.2. в каждой группе пациентов выявляли аминокислотные замены относительно общей консенсусной последовательностей белка *Vpr* суб-субтипа А6. После этого с применением программного модуля Nonparametric Statistics из пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) выявляли сайты со статистически достоверными различиями в частоте встречаемости у пациентов с различными стадиями заболевания ($p < 0,05$ при использовании критерия χ^2).

На завершающем этапе проводили описательную статистику демографических и клинических характеристик ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование. Непрерывные и категориальные переменные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов (МКИ), а также абсолютных величин и процентов (%) соответственно. Исходные характеристики анализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни (некатегоричные переменные) и хи-квадрата Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (категориальные переменные). При анализе факторов, влияющих на вероятность обнаружения тех или иных мутаций, в зависимости от клинических и лабораторных характеристик пациентов, была использована модель многомерной логистической регрессии, результаты которой представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для всех тестов $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA v.10.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. Все полученные в исследовании последовательности гена *vpr* ВИЧ-1 (259) были депонированы в GenBank со следующими номерами: PP776176–PP776434. При проведении генотипирования в программах COMET HIV-1 [18] и jпНММ [19] два образца, полученные от ЛЖВ со 2-й стадией заболевания, 1311000528 и 1311000615, были определены как URF и исключены из филогенетического анализа. По результатам филогенетического анализа одна (0,4%, 1/257) нуклеотидная последовательность (1311000470), полученная от ЛЖВ со 2-й стадией, вошла в кластер субтипа В и одна (0,4%, 1/257) нуклеотидная последовательность (1311000445), полученная от ЛЖВ со 2-й стадией, вошла в кластер субтипа G. Остальные 255 образцов (98,4%, 255/259) образовали достоверный кластер с нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1 суб-субтипа А6, наиболее широко распространенного на территории России и, в частности, в Московской области (рис. 1) [7, 23].

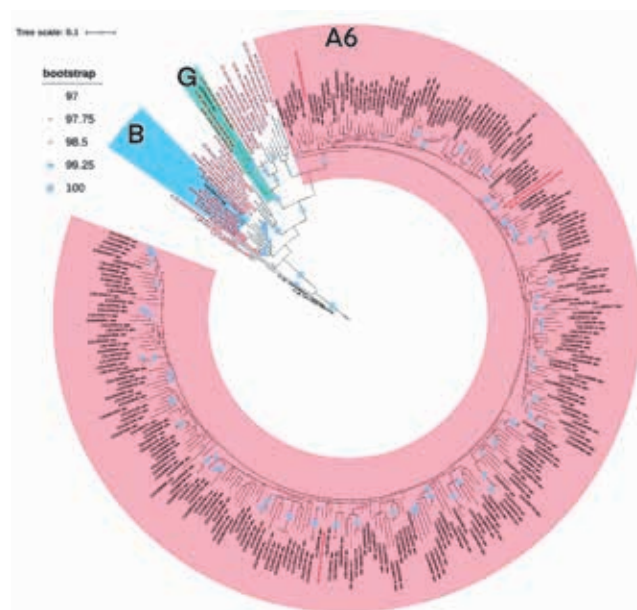


Рис. 1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *vpr* ВИЧ-1 ($n=296$, модель замещения нуклеотидов — GTR+I+G4). Референсные последовательности

выделены красным цветом, исследуемые — черным

Fig. 1. Phylogenetic analysis of nucleotide sequences of the HIV-1 *vpr* gene ($n=296$, nucleotide substitution model — GTR+I+G4). Reference sequences are highlighted in red, study sequences are highlighted in black

В дальнейшее исследование вошли только последовательности *vpr* суб-субтипа А6 (всего — 255 нуклеотидных последовательностей от 255 пациентов с различной стадией ВИЧ-инфекции): 45 — со 2-й стадией (стадией начальных проявле-

ний), 102 — с 3-й (субклинической стадией) и 108 — с 4-й стадией (стадией вторичных проявлений) заболевания.

Общая консенсусная последовательность для фрагмента белка Vpu была сформирована на основе 255 последовательностей. Полученная консенсусная последовательность содержала 81 АК. При формировании консенсусной последовательности инсерции аминокислотные вставки не учитывались. Восемнадцать из 255 исследуемых аминокислотных последовательностей, полученные от пациентов с разными стадиями заболевания, содержали различные инсерции:

2-я стадия: 1) 1311000431 — 72insL; 2) 1311000435 — 72insL, 70insV, 72ins3 (QAL); 3) 1311000740 — 72insLN; 4) 1311001049 — 5ins3 (XYT);

3-я стадия: 1) 1311000013 — 2insS; 2) 1311000298 — 72insLN; 3) 1311000510 — 70insV, 72ins3 (QAH); 4) 1311000737 — 72ins3 (NDL); 5) 1311000780 — 72insQN, 78insD; 6) 1311000997 — 72ins3 (HXL); 7) 311001132 — 72ins3 (XAL);

4-я стадия: 1) 1311000011 — 64insS; 2) 1311000430 — 72insL; 3) 1311000487 — 70ins5 (GNLEG); 4) 1311000513 — 70ins3 (GNL); 5) 1311000577 — 72insG; 6) 1311000767 — 5ins3 (GWT); 7) 1311001071 — 5ins3 (SLT).

Кроме того, две аминокислотные последовательности, полученные от пациентов со 2-й стадией ВИЧ-инфекции, содержали делеции, точечные мутации, связанные с отсутствием АК в заданной позиции. Выявленные делеции (номер образца — позиция в АК последовательности): 1311000412 — в 6 положении, 1311000543 — в 80 положении. Три последовательности от пациентов с 3-й стадией заболевания содержали делеции: 1311000069 — в 78 положении, 1311000563 — в 8 положении, 1311001025 — в 78 положении. Две последовательности от пациентов с 4-й стадией заболевания содержали делеции: 1311000856 — в 6 позиции, 1311000916 — в 78 позиции.

Одна АК последовательность (1311000656), полученная от пациента с 4-й стадией заболевания, содержала стоп-кодон в 69 позиции. Известно, что в структуре других неструктурных белков, Rev и Tat, могут присутствовать преждевременные стоп-кодны, которые незначительно изменяют функциональные свойства [24, 25]. Однако на настоящий момент данных о том, может ли белок Vpu содержать преждевременные стоп-

кодны, нет, поэтому в рамках этого исследования невозможно было точно определить, является ли наличие стоп-кодона особенностью соответствующего варианта вируса или результатом действия клеточных белков, таких как APOBEG3G [26]. В связи с этим последовательность не была исключена из исследования.

При сравнении консервативности белка Vpu у пациентов с различными стадиями заболевания было показано, что консенсусные последовательности в каждой группе содержали преимущественно аминокислоты аналогичные аминокислотам в общей консенсусной последовательности, однако с различной частотой выявления (рис. 2). При этом оценка распределения позиций с различной степенью консервативности в белке Vpu в различных группах ЛЖВ не выявила статистически значимых различий (табл. 2).

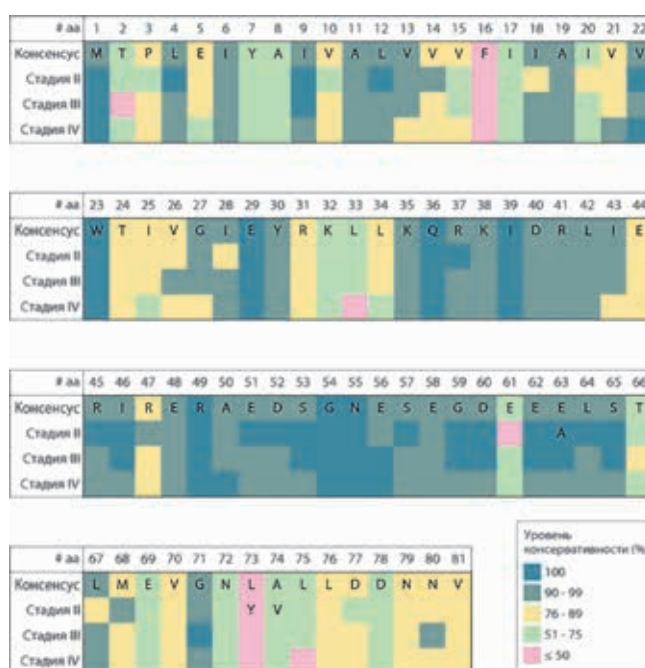


Рис. 2. Консервативность аминокислотных последовательностей белка Vpu суб-субтипа A6 в группах пациентов с различными стадиями заболевания. Аминокислоты в общем консенсусе обозначены однобуквенным кодом: А — аланин; С — цистеин; D — аспарагиновая кислота; E — глутаминовая кислота; F — фенилаланин; G — глицин; H — гистидин; I — изолейцин; K — лизин; L — лейцин; M — метионин; N — аспарагин; P — пролин; Q — глутамин; R — аргинин; S — серин; T — треонин; V — валин; W — триптофан; Y — тирозин

Fig. 2. Conservatism of amino acid sequences of the Vpu sub-subtype A6 protein in groups of patients with different stages of the disease. Amino acids are designated by a general consensus with a one-letter code: A — alanine; C — cysteine; D — aspartic acid; E — glutamic acid; F — phenylalanine; G — glycine; H — histidine; I — isoleucine; K — lysine; L — leucine; M — methionine; N — asparagine; P — proline; Q — glutamine; R — arginine; S — serine; T — threonine; V — valine; W — tryptophan; Y — tyrosine

При сравнении генетического разнообразия Vpu у ЛЖВ с разными стадиями ВИЧ-инфекции выявлено 16 замен со статистически значимыми различиями (табл. 3).

заболевания. Функциональная значимость этой замены в настоящее время неизвестна. Следует отметить, что разница в частоте встречаемости аминокислотных замен в третьем положении

Таблица 2

Распределение консервативности позиций в белке Vpu в группах пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции (%)^{*}

Консервативность	Число сайтов, абс. ч.			p-значение [*]		
	II стадия	III стадия	IV стадия	II vs III	III vs IV	II vs IV
100	25	18	11	0,2857	0,2184	0,0133
90–99	20	29	32	0,1709	0,5182	0,0419
76–89	17	18	19	1,0000	1,0000	0,8503
51–75	16	13	15	0,6824	0,2612	1,0000
≤50	3	3	4	1,0000	0,8357	1,0000

Примечание: ^{*} указано значение p для разницы в показателе между группами (точный двусторонний тест Фишера с коррекцией множественного теста Бонферрони, p=0,0033).

Note: ^{*} indicates P-value for difference between groups is indicated (Fisher’s exact two-tailed test with Bonferroni multiple test correction, p=0.0033).

Таблица 3

Аминокислотные замены Vpu-A6 со статистически значимыми различиями по частоте встречаемости в группах ВИЧ-инфицированных пациентов с различными стадиями заболевания^{*}

Vpu-A6 amino acid substitutions with statistically significant differences in frequency of occurrence in groups of HIV-infected patients with different stages of the disease [*]						
Мутация	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	p II–III	p II–IV	p III–IV
T2H	3	0	1	–	0,043	–
P3A	6	2	1	0,005	0,001	–
Y7L	7	5	5	0,030	0,022	–
Y7X	0	9	2	–	–	0,023
A8X	0	2	9	–	–	0,038
F16A	19	21	30	0,007	–	–
F16S	5	27	33	0,038	0,011	–
I18L	6	3	7	0,015	–	–
V26A	6	3	9	0,015	–	–
I43L	1	2	10	–	–	0,023
E61A	22	32	39	0,042	–	–
A74V	24	28	39	0,002	0,049	–
L75F	5	19	29	–	0,033	–
D77A	6	4	4	0,037	0,028	–
D78N	9	32	16	–	–	0,004
N79H	3	1	1	–	0,043	–

Примечание. ^{*} Значения p-value представлены для позиций с p<0,05; позиции с p≤0,05 отмечены знаком «–». Жирным шрифтом отмечены значимые по χ^2 тесту p-value с поправкой Бонферрони (p<0,001).

Note. ^{*} p-value are presented for positions with p<0.05; positions with p≤0.05 are marked with a «–» sign. Bold font indicates p-value significant by the χ^2 test with Bonferroni correction (p<0.001).

Таким образом, с учетом поправки Бонферрони, лишь одна замена, P3A, в белке Vpu, достоверно чаще встречалась у пациентов со второй стадией заболевания, чем у пациентов с четвертой стадией

у пациентов с разными стадиями заболевания также отмечалась при исследовании, проведенном на вариантах Vpu субтипа В. Так, у пациентов на более ранних стадиях заболевания замена P3S

Таблица 4
Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, классифицированных по наличию/отсутствию мутации P3A в белке Vpu*

Table 4
General characteristics of HIV-infected patients classified by the presence/absence of the P3A mutation in the Vpu protein*

Показатель	Когорта		Р-значение*
	M+ (n=9)	M- (n=242)	
Возраст (медиана лет, МКИ)	36,4 (19,6)	39,0 (12,3)	0,375
Пол, абс. ч. (%):			0,015
Мужчины	9 (100,0)	147 (60,7)	
Женщины	0	95 (39,3)	
Путь передачи, абс. ч. (%):			0,008
ПИН	1 (11,2)	58 (24,0)	
ГТС	4 (44,4)	165 (68,2)	
МСМ	4 (44,4)	19 (7,8)	
Стадия заболевания, абс. ч. (%):			0,001
2	6 (66,7)	39 (16,1)	
3	2 (22,2)	97 (40,1)	
4	1 (11,1)	106 (43,8)	
Уровень CD4+Т-клеток (медиана клеток/мм ³ , МКИ)	409,0 (373,0)	360,0 (316,0)	0,267
Вирусная нагрузка (медиана log РНК копий/см ³ , МКИ)	5,3 (0,6)	4,8 (0,9)	0,057

Примечание: * Р-значение для разницы между когортами; МКИ — межквартильный интервал; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; ГТС — гетеросексуальные контакты; МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами.
Note: * P-value for the difference between cohorts; IQR — interquartile range; IDUs — injection drug users; HTS — heterosexual contacts; MSM — men who have sex with men.

Таблица 5
Многофакторный анализ клинико-демографических характеристик ВИЧ-инфицированных пациентов (M+/M-) P3A в белке Vpu*

Table 5
Multivariate analysis of clinical and demographic characteristics of HIV-infected patients (M+/M-) P3A in the Vpu protein*

Переменная	ОШ (95% ДИ)	Р-значение
Возраст, лет	0,87 (0,02–45,79)	0,944
Пол		
Мужчины	1	
Женщины	Н/д	Н/д
Путь передачи:		
ПИН	1	
ГТС	1,01 (0,09–11,39)	0,993
МСМ	5,23 (0,23–116,29)	0,288
Иммунный статус (CD4+–клетки, кл/мкл)		
Низкий (<350)	1	
Средний (350–500)	0,16 (0,01–5,09)	0,292
Высокий (>500)	1,00 (0,16–6,10)	1,000
Вирусная нагрузка (РНК копии/мл)		
>100 000	1	
10 000–100 000	0,79 (0,04–5,80)	0,571
<10 000	1,97 (0,21–18,91)	0,552
Стадия заболевания:		
4	1	
3	1,22 (0,09–17,04)	0,882
2	19,93 (1,36–292,50)	0,027

Примечание: * ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; н/д — недоступно; ПИН, потребители инъекционных наркотиков; ГТС — гетеросексуальные контакты; МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами.
Note: * OR — odds ratio; CI — confidence interval; N/A — not available; IDUs — injection drug users; HTS — heterosexual contacts; MSM — men who have sex with men.

встречалась чаще, чем у пациентов на продвинутых стадиях [14].

Далее была проведена оценка возможного влияния клинико-демографических характеристик пациентов на вероятность выявления РЗА в выборке пациентов со всеми известными переменными: пол, возраст, путь заражения, стадия заболевания, значение CD4-клеток, вирусная нагрузка. Оценку проводили для 251 пациента, так как 4 пациента с неизвестным путем инфицирования были исключены из анализа. Общая характеристика пациентов, классифицированных по наличию (М+)/отсутствию (М-) мутации РЗА на две когорты представлена в табл. 4. Как показано в таблице, когорта М+ (3,6%, n=9), по сравнению с когортой М- характеризовалась преобладанием лиц мужского пола (100,0% vs 60,7%; $p=0,015$) и лиц на 2-й стадии ВИЧ-инфекции (66,7% vs 16,1%; $p<0,001$); доля МСМ-лиц по сравнению с ПИН была существенно выше в когорте М+ (44,4% vs 7,8%; $p=0,020$). Остальные показатели не демонстрировали значимых различий между сравниваемыми когортами ($p>0,05$ для всех; табл. 4).

Многофакторный анализ показал, что пациенты на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции имели более высокие шансы обнаружения мутации РЗА. В частности, шанс встретить такую мутацию среди пациентов со 2-й стадией ВИЧ-инфекции составил

19,93 [95% ДИ: 1,36–292,50] по сравнению с пациентами с 4-й стадией заболевания. Значимой связи между возрастом, путем инфицирования, иммунным статусом, вирусной нагрузкой и наличием у пациентов мутации РЗА обнаружено не было (табл. 5).

Заключение. На основании проведенного исследования была получена консенсусная последовательность белка Vpr суб-субтипа А6 и показано, что доминирующий вариант вируса этого варианта содержит 81 АК. Различий в консервативности последовательностей белка Vpr суб-субтипа А6 у вариантов ВИЧ-1, полученных от пациентов с различными стадиями заболевания, выявлено не было. Однако была определена аминокислотная замена, РЗА, которая достоверно чаще встречалась у ЛЖВ со второй стадией ВИЧ-инфекции. Для прояснения функциональной значимости этой замены необходимо проведение дополнительных исследований. Необходимо подтверждение полученных данных при исследовании одних и тех же пациентов на различных стадиях заболевания. В целом полученные результаты имеют ценность для проведения дальнейшего изучения роли белка Vpr в патогенетических механизмах течения ВИЧ-инфекции.

* * *

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сайдакова Е.В. Генетические, вирусологические, инфекционные и фармакологические факторы риска нарушения регенерации CD4+ T-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 38–49. [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, pp. 38–49 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-38-49>.
2. Colomer-Lluch M., Kilpelainen A., Pernas M., Peña R., Ouchi D., Jimenez-Moyano E., Dalmau J., Casado C., López-Galíndez C., Clotet B., Martinez-Picado J., Prado J.G. Viral and cellular factors leading to the loss of CD4 homeostasis in HIV-1 viremic nonprogressors // *J. Virol*. 2022. Vol. 96. e01499–21. <https://doi.org/10.1128/JVI.01499-21>.
3. Tarasova O., Biziukova N., Shemshura A., Filimonov D., Kireev D., Pokrovskaya A., Poroikov V.V. Identification of Molecular Mechanisms Involved in Viral Infection Progression Based on Text Mining: Case Study for HIV Infection // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24. P. 1465. <https://doi.org/10.3390/ijms24021465>.
4. Кузнецова А.И. Роль полиморфизма ВИЧ-1 в патогенезе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 26–37. [Kuznetsova A.I. The role of HIV-1 polymorphism in the pathogenesis of the disease. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 3, pp. 26–37 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>.
5. 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., Kazennova E.V., Kireev D.E., Murzakova A.V., Lopatukhin A.E., 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. *Problems of Virology*, 2019, Vol. 64, No. 6, pp. 281–290 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-2019-64-6-281-290.

6. 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 Tat вируса иммунодефицита человека 1 типа суб-субтипа A6 (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*, 2021, Vol. 66, No. 6, pp. 452–463 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-83.
7. Антонова А.А., Кузнецова А.И., Ожмегова Е.Н., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Туманов А.С., Гликина 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. [Antonova A.A., Kuznetsova A.I., Ozhmegova E.N., Lebedev A.V., Kazennova E.V., Kim K.V., Tumanov A.S., 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, pp. 61–72 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72>.
8. Рыжов К.А., Носик М.Н., Кравченко А.В. Изменчивость регуляторных генов ВИЧ-1, выявляемых с помощью полимеразной цепной реакции // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60, № 3. С. 41–44. [Ryzhov K.A., Nosik M.N., Kravtchenko A.V. A study of the HIV-1 regulatory genes using the polymerase chain reaction. *Problems of Virology*, 2015, Vol. 60, No. 3, pp. 41–44 (In Russ.)].
9. Kuznetsova A., Kim K., Tumanov A., Munchak I., Antonova A., Lebedev A., Ozhmegova E., Orlova-Morozova E., Drobyshevskaya E., Pronin A., Prilipov A. and Kazennova E. Features of Tat Protein in HIV-1 Sub-Subtype A6 Variants Circulating in the Moscow Region, Russia // *Viruses*. 2023. Vol. 15. P. 2212. <https://doi.org/10.3390/v15112212>.
10. Khan N., Geiger J.D. Role of Viral Protein U (Vpu) in HIV-1 Infection and Pathogenesis // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 1466. <https://doi.org/10.3390/v13081466>.
11. 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 // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017. Vol. 242, No. 8. P. 850–858. doi: 10.1177/1535370217697384.
12. Chen J., Tibroni N., Sauter D., Galaski J., Miura T., Alter G., Mueller B., Haller C., Walker B. D., Kirchhoff F., Brumme Z. L., Ueno T., Fackler O.T. Modest Attenuation of HIV-1 Vpu Alleles Derived from Elite Controller Plasma // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, No. 3. P. e0120434. doi: 10.1371/journal.pone.0120434.
13. Sharma U., Gupta P., Gupta S., Venkatesh S., Husain M. Comparative Genetic Variability in HIV-1 Subtype C vpu Gene in Early Age Groups of Infants // *Curr. HIV Res.* 2018. Vol. 16, No. 1. P. 64–76. doi: 10.2174/1570162X16666180219154601.
14. Gondim M.V., da Silva J.X., Prosdociimi F., Leonardecz-Neto E., Franco O.L., Argañaraz E.R. Evidences for viral strain selection in late stages of HIV infection: an analysis of Vpu alleles // *Protein J.* 2012. Vol. 31, No. 2. P. 184–193. doi: 10.1007/s10930-011-9389-y.
15. Romani B., Kavyanifard A., Allahbakhshi E. Functional conservation and coherence of HIV-1 subtype A Vpu alleles // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00222-8>.
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. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1>.
17. 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.
18. Struck D., Lawyer G., Ternes A.M., Schmit J.C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification // *Nucleic. Acids Res.* 2014. Vol. 42, No. 18. P. e144. doi: 10.1093/nar/gku739.
19. Schultz A.K., Bulla I., Abdou-Chekaraou M., Gordien E., Morgenstern B., Zoaulim F., Dény P., Stanke M. jpHMM: recombination analysis in viruses with circular genomes such as the hepatitis B virus // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. W193–198. doi: 10.1093/nar/gks414.
20. Nguyen L.T., Schmidt H.A., von Haeseler A., Minh B.Q. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies // *Mol. Biol. Evol.* 2015. Vol. 32, No. 1. P. 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300.
21. Darriba D., Taboada G.L., Doallo R., Posada D. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing // *Nat. Methods*. 2012. Vol. 9, No. 8. P. 772. doi: 10.1038/nmeth.2109.
22. Letunic I., Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL) v5: an online tool for phylogenetic tree display and annotation // *Nucleic Acids Res.* 2021. Vol. 49, No. W1. P. W293–W296. doi: 10.1093/nar/gkab301.
23. Lebedev A., Lebedeva N., Moskaleychik F., Pronin A., Kazennova E., Bobkova M. Human Immunodeficiency Virus-1 Diversity in the Moscow Region, Russia: Phylodynamics of the Most Common Subtypes // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 320. doi: 10.3389/fmicb.2019.00320.
24. 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. P. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41582-7>.
25. Li L., Dahiya S., Kortagere S., Aiamkitsumrit B., Cunningham D., Pirrone V., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Impact of Tat Genetic Variation on HIV-1 Disease // *Adv. Virol.* 2012. Vol. 2012. P. 123605. doi: 10.1155/2012/123605.

26. Bishop K.N., Verma M., Kim E.Y., Wolinsky S.M., Malim M.H. APOBEC3G Inhibits Elongation of HIV-1 Reverse Transcripts // *PLOS Pathogens*. 2008. Vol. 4, No. 12. P. e1000231. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000231>.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 09.04.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — А. И. Кузнецова, Е. В. Казеннова. Вклад в сбор данных — А. Ю. Пронин, Е. А. Орлова-Морозова. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Антонова, А. В. Лебедев, К. В. Ким, Е. Н. Ожмегова, А. С. Туманов, Я. М. Мунчак, А. И. Кузнецова, А. Г. Прилипов. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Антонова, А. В. Лебедев, А. И. Кузнецова, Е. В. Казеннова.

Сведения об авторах:

Антонова Анастасия Александровна — 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: anastaseika95@mail.ru (aantonova1792@gmail.com); ORCID 0000-0002-9180-9846; SPIN 9149-7167;

Лебедев Алексей Владимирович — кандидат медицинских 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 — лаборант-исследователь 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;

Ожмегова Екатерина Никитична — 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: belokopytova.01@mail.ru; ORCID 0000-0002-3110-0843;

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;

Мунчак Яна Михайловна — 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: yana_munchak@mail.ru; ORCID 0000-0002-4792-8928;

Орлова-Морозова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 8; ORCID 0000-0003-2495-6501;

Пронин Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, главный врач государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 8; ORCID 0000-0001-9268-4929;

Прилипов Алексей Геннадьевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: a_prilipov@mail.ru; ORCID 0000-0001-8755-1419;

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 612.017.1:616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59>

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ TREC/KREC У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

¹Ю. В. Останкова*, ¹М. А. Сайтгалина, ¹Н. А. Арсентьева, ^{1,2}А. А. Тотолян¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия**Цель:** оценка уровней TREC и KREC у ВИЧ-инфицированных лиц.**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, полученные от ВИЧ-инфицированных лиц со сроком инфицирования менее одного года ($n=50$) и болеющих длительное время, с высокой вирусной нагрузкой и вирусологической неэффективностью применяемой антиретровирусной терапии (АРТ) ($n=50$). Анализ полученных данных проводили в сравнении со значениями нормы, установленными ранее для взрослых людей разных возрастных групп. Для фенотипирования клеток периферической крови ВИЧ-инфицированных лиц использовали метод многоцветной проточной цитометрии. Для оценки уровней молекул TREC и KREC со всеми образцами тотальной ДНК проводили количественную мультиплексную Real-time ПЦР с использованием набора реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, СПб), согласно инструкции производителя.**Результаты и их обсуждение.** Определена достоверная прямая корреляция уровней TREC в периферической крови с количеством CD45+CD3+CD19– Т-клеток ($r=0,77$, $p<0,0001$), уровней KREC с количеством CD45+CD3–CD19+ В-клеток ($r=0,79$, $p<0,0001$). Показано достоверное снижение уровней молекул TREC и KREC у ВИЧ-инфицированных лиц с высокой вирусной нагрузкой и вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии ($AUC=0,99$, $Se=0,99$, $Sp=0,99$ для TREC и для KREC).**Заключение.** Оценка уровней молекул TREC и KREC в периферической крови может быть использована для выявления нарушений в функционировании Т- и В-клеточного звеньев иммунитета с целью мониторинга эффективности применяемой АРТ у ВИЧ-инфицированных лиц.**Ключевые слова:** иммунный статус, иммунодефицит, ВИЧ, TREC, KREC, лабораторная диагностика, прогностические маркеры* Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shennal@yandex.ru

EVALUATION OF TREC/KREC LEVELS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS

¹Yu. V. Ostankova*, ¹M. A. Saitgalina, ¹N. A. Arsentieva, ^{1,2}A. A. Totolian¹Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia**The aim of this study** was to evaluate TREC and KREC levels in HIV-infected individuals.**Materials and methods.** The study material was whole blood samples obtained from HIV-infected individuals with less than one year of infection ($n=50$) and long-term patients with high viral load and virological failure of ART ($n=50$). The obtained data were analyzed in comparison with the norm values established earlier for adults of different age groups. Multicolour flow cytometry was used to phenotype peripheral blood cells of HIV-infected individuals. To assess the levels of TREC and KREC molecules with all total DNA samples, quantitative multiplex Real-time PCR was performed using the reagent kit «TREC/KREC-AMP PS» (Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg), according to the manufacturer's instructions.**Results and discussion.** A reliable direct correlation TREC levels in peripheral blood with the number of CD45+CD3+CD19– Т-cells ($r=0,77$, $p<0,0001$), KREC levels with the number of CD45+CD3–CD19+ В-cells ($r=0,79$, $p<0,0001$) was determined. A significant decrease in the levels of TREC and KREC molecules in HIV-infected individuals with high viral load and virological failure of antiretroviral therapy was shown ($AUC=0,99$, $Se=0,99$, $Sp=0,99$ for TREC and for KREC).

Conclusion. Assessment TREC and KREC molecule levels in peripheral blood can be used to detect abnormalities in the functioning T- and B-cell immunity to monitor the ART effectiveness in HIV-infected individuals.

Keywords: immune status, immunodeficiency, HIV, TREC, KREC, laboratory diagnostics, predictive markers

* Contact: Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru

© Останкова Ю.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Сайдгалина М.А., Арсентьева Н.А., Тотолян А.А. Оценка уровней TREC/KREC у ВИЧ-инфицированных лиц // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 51–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59>.

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

For citation: Ostankova Yu.V., Saitgalina M.A., Arsentieva N.A., Totolian A.A. Evaluation of TREC/KREC levels in HIV-infected individuals // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 51–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-51-59>.

Введение. Иммунная система человека играет важнейшую роль в борьбе со всеми видами патогенов [1]. Дефекты в любом из компонентов иммунной системы приводят к иммунодефициту. В зависимости от механизмов, лежащих в основе заболевания, иммунодефицит подразделяется на первичный и вторичный. Первичные иммунодефициты обусловлены генетическими дефектами в компонентах иммунной системы и включают в себя дефицит антител, дефицит компонентов системы комплемента, дефект системы фагоцитоза, комбинированный иммунодефицит и т.д. Вторичные иммунодефициты можно определить как временное или стойкое нарушение функций клеток или тканей иммунной системы, вызванное инфекционными процессами, лекарственными препаратами, недостаточностью питания, влиянием окружающей среды и другими факторами [2]. Наиболее значимым вторичным иммунодефицитом является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), вызванный инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [3]. Главной мишенью для ВИЧ являются Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности рецептор CD4+, однако могут быть инфицированы и другие клетки гемопоэтического ряда [4].

Один из корецепторов CXCR4, необходимый для проникновения вируса в клетку, экспрессируется на поверхности наивных Т-лимфоцитов и первичных тимоцитов. Таким образом, потенциально ВИЧ может поражать недифференцированные и наивные, только вышедшие на периферию Т-лимфоциты [5]. В отсутствие терапии у ВИЧ-инфицированных лиц развивается Т-клеточная лимфопения. Известно несколько механизмов ее развития: ВИЧ-индуцированный апоптоз, апоптоз,

вызванный неспецифической иммунной активацией, вирусный цитопатический эффект, цитотоксичность Т-клеток по отношению к ВИЧ-инфицированным клеткам и аутофагия. Все эти механизмы в конечном итоге приводят к повышенной восприимчивости организма хозяина к условно-патогенным микроорганизмам. Кроме того, известно, что функция В-клеток может быть нарушена в ходе развития заболевания [6].

У ВИЧ-инфицированных лиц, получающих действенную антиретровирусную терапию (АРТ), в большинстве случаев наблюдают сохранную иммунную функцию [5]. Однако в случае недостаточной приверженности пациента лечению состояние его может быстро ухудшаться за счет стремительного развития заболевания.

Поскольку иммунодефицитные состояния часто связаны с гематологическими проявлениями, такими как периферические цитопении, в частности лимфоцитопении, лабораторная оценка состояния иммунной системы в обязательном порядке включает анализ основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов [7, 8]. Одним из применяемых методов оценки субпопуляций Т- и В-клеток в лабораторной практике является метод проточной цитофлуориметрии — технология распределения клеток в зависимости от их происхождения и морфологических характеристик. Однако этот метод трудоемкий, дорогостоящий, требующий наличия свежей крови пациента. Кроме того, не во всех медицинских учреждениях есть необходимое приборное оснащение и высококвалифицированный персонал, умеющий проводить такой анализ. Разработка более простого и менее трудоемкого способа, который мог бы хотя

бы частично заменить проточную цитофлуориметрию в оценке иммунного статуса ВИЧ-инфицированных лиц, представляется важной задачей. Первым шагом на этом пути является поиск маркеров, изменения которых коррелировали бы с изменением количества целевых клеток по мере развития заболевания. Такими маркерами для оценки Т- и/или В-клеточной лимфопении могут стать уровни молекул кольцевой эписомальной ДНК — эксцизионных колец TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (Kappa-deleting recombination excision circles) в периферической крови больных. Этот подход позволяет выявлять раннюю остановку дифференцировки предшественников лимфоцитов, так как, поскольку формирование молекул TREC и KREC происходит на ранних этапах развития Т- и В-клеток, соответственно, их уровни можно рассматривать как количественный маркер созревающих в центральных лимфоидных органах недифференцированных Т- и В-клеток, а также наивных Т- и В-лимфоцитов, вышедших на периферию [9].

Цель: оценка уровней TREC/KREC у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материалы и методы. Материалом служили образцы цельной крови, полученные от ВИЧ-инфицированных лиц со сроком инфицирования менее одного года и ВИЧ-инфицированных лиц, болеющих длительное время (более 1 года), с высокой вирусной нагрузкой и вирусологической неэффективностью применяемой АРТ. Критерием исключения для ВИЧ-инфицированных лиц являлось наличие хронических заболеваний: вирусных гепатитов, туберкулеза, диабета 1-го и 2-го типа, аутоиммунных заболеваний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, онкологических заболеваний и других. Для исключения влияния сопутствующих инфекций на результаты исследования в образцах определяли методом ИФА антитела класса IgM к следующим инфекциям: вирусам гепатитов Е и А, простого герпеса 1 и 2 типов, герпеса 8 типа, варицелла зостер, краснухи, кори, паротита, а также к *Treponema pallidum*; антитела класса IgA к следующим инфекциям: *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Методом ПЦР в биообразцах определяли нуклеиновые кислоты (НК) вирусов гепатитов В и С, вирусов Эпштейна–Барр, герпеса 6 типа, цитомегаловируса. Материалом для дальнейших исследований

стали 50 образцов, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц со сроком инфицирования менее одного года, и 50 образцов от пациентов с ВИЧ, болеющих длительное время, с высокой вирусной нагрузкой и вирусологической неэффективностью применяемой АРТ.

Все процедуры соответствовали этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Исследования проводили при письменном согласии пациентов.

Взятие крови осуществляли в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА. Экстракцию тотальной ДНК из лейкоцитарной фракции венозной периферической крови проводили с использованием набора «РИБО-преп» (ЦНИИЭ, Москва). Для оценки уровней молекул TREC и KREC со всеми образцами тотальной ДНК проводили количественную мультиплексную Real-time ПЦР с использованием набора реагентов «TREC/KREC-AMP PS» (ФБУН НИИ Пастера, СПб), согласно инструкции производителя [10]. Анализ полученных данных проводили в сравнении со значениями нормы, установленными ранее для взрослых людей разных возрастных групп [11].

Для фенотипирования клеток периферической крови использовали метод многоцветной проточной цитометрии. Для выявления популяции Т- и В-лимфоцитов 200 мкл образцов цельной крови окрашивали моноклональными антителами (МКА) меченными флюорохромами CD45RA-FITC (Beckman Coulter, США), CD3-APC-AF750 (Beckman Coulter, США) и CD19-APC/Cy7 (BioLegend, США) соответственно, согласно инструкциям производителей, затем инкубировали, лизировали и промывали. В дальнейшем клетки ресуспендировали в 0,5 мл PBS, содержащего 2% нейтральный забуференный раствор формалина (Sigma-Aldrich, США). Для проведения исследования использовался проточный цитометр Navios (Beckman Coulter, США), оснащенный лазерами с длиной волны 405, 488, 638 нм. Для определения Т-лимфоцитов собирали не менее 20 000 событий. Для В-клеточного звена из каждого образца было собрано не менее 5000 CD19+ В-

клеток. Сопоставление уровней TREC/KREC с результатами фенотипирования клеток проводили, как было показано ранее [12].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5 и Microsoft Excel 2010. Нормальность распределения полученных числовых данных проверяли с помощью двух критериев: Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента Спирмена,

$p < 0,0001$. Для параметра KREC площадь под ROC-кривой составила $0,9948 \pm 0,0024$, при 95% ДИ: $0,9900–0,9996$, $p < 0,0001$. При этом показатели чувствительности и специфичности метода стремятся к 1 при анализе TREC ($Se=0,99$, $Sp=0,99$) и при анализе KREC ($Se=0,99$, $Sp=0,99$). Статистически значимых различий между уровнями ДНК TREC и KREC у здоровых людей и у лиц с впервые выявленным ВИЧ со сроком инфицирования менее одного года не установлено (рис. 1).

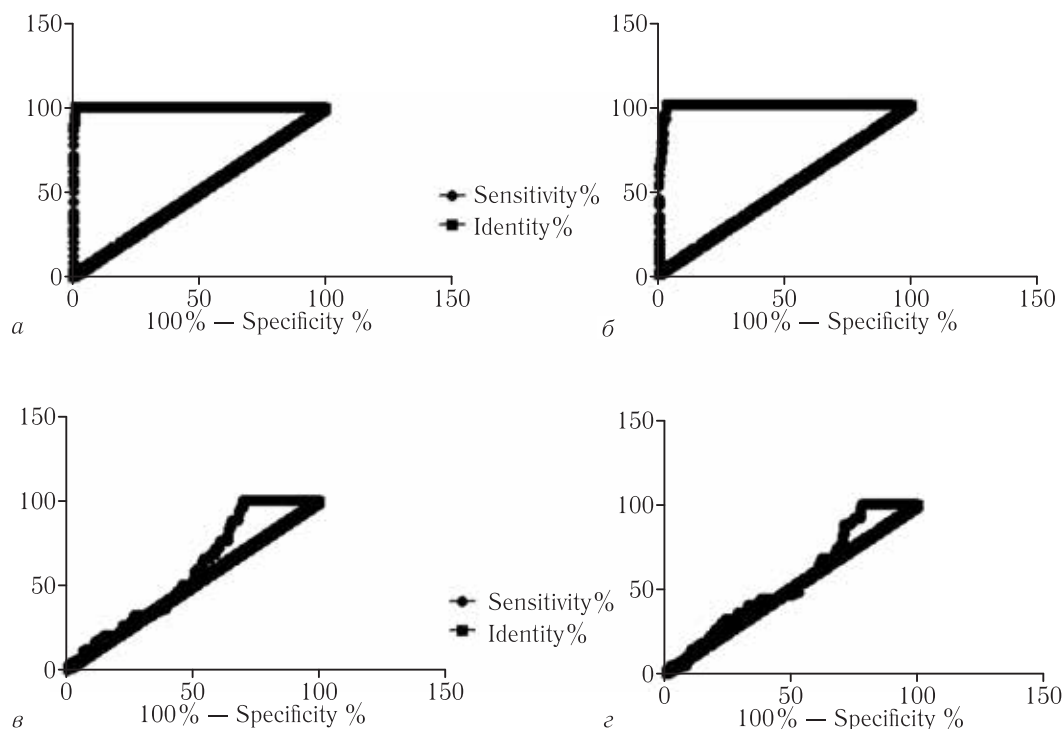


Рис. 1. Изображение ROC-кривых, построенных при сравнении результатов анализа выборок взрослых условно здоровых лиц и ВИЧ-инфицированных больных: инфицированных длительное время, с вирусологической неэффективностью АРТ, по параметрам TREC (а) и KREC (б); инфицированных менее года, по параметрам TREC (в) и KREC (з)

Fig. 1. ROC curves plotted when comparing the results of analyzing samples of healthy adults and HIV-infected patients: infected for a long time, with virological failure of ART, according to TREC (a) and KREC (b) parameters; infected for less than a year, according to TREC (v) and KREC (z) parameters

значение которого оценивали по шкале Чеддока. Для сравнения числовых данных независимых выборок пациентов применяли критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, тест Данна, а также ROC-анализ с вычислением значения площади под ROC-кривой (AUC — Area Under the Curve).

Результаты и их обсуждение. Анализ содержания TREC и KREC в образцах цельной крови, полученной от ВИЧ-инфицированных лиц, показал достоверное снижение уровней целевых аналитов у длительное время инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ по сравнению с контрольной группой. Площадь под ROC-кривой для параметра TREC составила $0,9997 \pm 0,0003$, при 95% ДИ: $0,9989–1,000$,

На рис. 2 и 3 представлен корреляционный анализ уровней молекул TREC и KREC в крови ВИЧ-инфицированных лиц с уровнями CD45+CD3+CD19– и CD45+CD3–CD19+ лимфоцитов соответственно. Корреляционные коэффициенты Спирмена r , обозначенные на рис. 2 и 3, превышают критическое значение критерия Спирмена (0,7), составляя 0,77 ($p < 0,0001$) и 0,79 ($p < 0,0001$) соответственно, что свидетельствует о высокой положительной связи между сравниваемыми параметрами, согласно шкале Чеддока.

Дополнительно была оценена связь уровней TREC, KREC, CD45+CD3+CD19– и CD45+CD3–CD19+ в зависимости от подгрупп ВИЧ-инфицированных лиц (рис. 4 и 5).

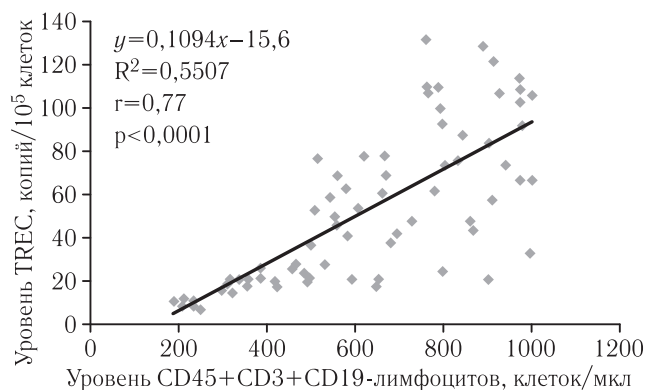


Рис. 2. Корреляция уровней молекул TREC с уровнем CD45+CD3+CD19- лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов. На рисунке представлено уравнение аппроксимирующей функции, коэффициент достоверности аппроксимации (R^2), корреляционный коэффициент Спирмена (r) и критерий уровня значимости p -value

Fig. 2. Correlation of TREC molecule levels with the level of CD45+CD3+CD19- lymphocytes in the blood HIV-infected patients. The figure shows the equation of the approximating function, the approximation reliability coefficient (R^2), the Spearman correlation coefficient (r) and the significance level criterion p -value

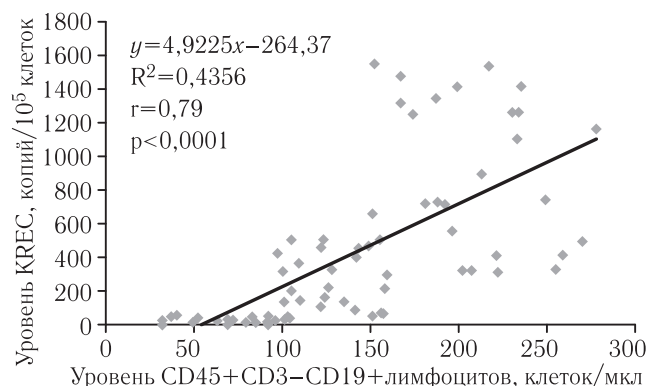


Рис. 3. Корреляция уровней молекул KREC с уровнем CD45+CD3-CD19+ лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов. На рисунке представлено уравнение аппроксимирующей функции, коэффициент достоверности аппроксимации (R^2), корреляционный коэффициент Спирмена (r) и критерий уровня значимости p -value

Fig. 3. Correlation of KREC molecule levels with the level of CD45+CD3-CD19+ lymphocytes in the blood HIV-infected patients. The figure shows the approximating function equation, the approximation reliability coefficient (R^2), the Spearman correlation coefficient (r) and the significance level criterion p -value

Из рис. 4 и 5 видно, что в правой области точечных диаграмм сосредоточены точки, соответствующие группе пациентов, инфицированных менее одного года, не получавших терапию. Для них характерен преимущественно нормальный уровень Т- и В-лимфоцитов в крови и нормальный уровень молекул TREC и KREC. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой, инфицированные более одного

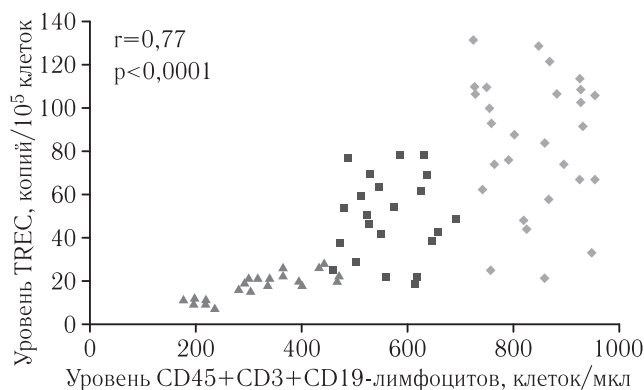


Рис. 4. Группы больных на диаграмме корреляции уровней молекул TREC с уровнем CD45+CD3+CD19- лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов. На рисунке представлены корреляционный коэффициент Спирмена (r) и критерий уровня значимости p -value. Обозначены: ромбы — инфицированы ВИЧ менее 1 года, уровень лимфоцитов в норме или незначительно снижен; квадраты — инфицированы от 1 до 3 лет, получали АРТ (1 или 2 схемы), терапия неэффективна, уровень Т-клеток снижен, В-клеток в норме или снижен незначительно; треугольники — инфицированы от 4 лет и более, длительно получали АРТ (2–4 схемы), терапия неэффективна, уровни Т- и В-клеток значительно снижены

Fig. 4. Patient groups in the diagram correlation TREC molecule levels with the level of CD45+CD3+CD19- lymphocytes in the blood HIV-infected patients. Spearman's correlation coefficient (r) and p -value significance level criterion are presented in the figure. Denoted: rhombuses — infected with HIV for less than 1 year, lymphocyte levels are normal or insignificantly reduced; squares — infected for 1 to 3 years, received ART (1 or 2 regimens), therapy is ineffective, T-cell levels are reduced, B-cell levels are normal or insignificantly reduced; triangles — infected for 4 years and more, long-term ART (2–4 regimens), therapy is ineffective, T- and B-cell levels are significantly reduced

года назад, для которых применяемые схемы АРТ были не эффективны, разделились на две подгруппы. Для больных, длительность инфекции у которых не превышала трех лет, определяли сниженные уровни Т-клеток, при этом уровни В-клеток преимущественно оставались в пределах нормы, уровни TREC и KREC также в норме. У ВИЧ-инфицированных более четырех лет фиксировали значительно сниженные уровни Т- и В-лимфоцитов, а также сниженные уровни молекул TREC и KREC.

Установлены достоверные различия между медианными значениями уровней молекул TREC и KREC, как и между уровнями лимфоцитов в крови у вышеописанных подгрупп ВИЧ-инфицированных лиц (рис. 6, 7).

Созревание и дифференцировка Т- и В-клеток являются органоспецифичными процессами и демонстрируют индивидуальную кинетику лимфоидных органов. В работах зарубежных авторов продемонстрирована корреляция уровней TREC/KREC с количеством периферических наивных Т-

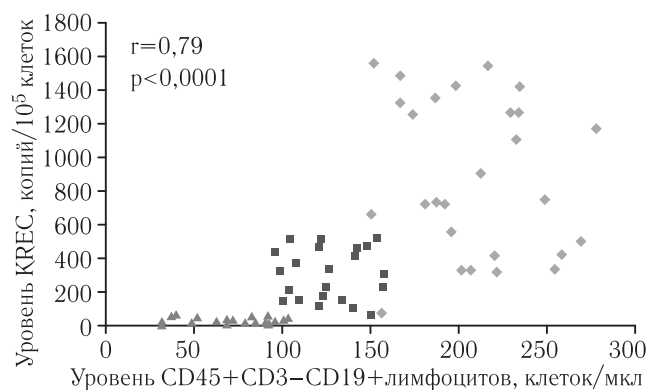


Рис. 5. Группы больных на диаграмме корреляции уровней молекул KREC с уровнем CD45+CD3-CD19+ лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов. На рисунке представлены корреляционный коэффициент Спирмена (r) и критерий уровня значимости p -value. Обозначены: ромбы — инфицированы ВИЧ менее 1 года, уровень лимфоцитов в норме или незначительно снижен; квадраты — инфицированы от 1 до 3 лет, получали АРТ (1 или 2 схемы), терапия неэффективна, уровень Т-клеток снижен, В-клеток в норме или снижен незначительно; треугольники — инфицированы от 4 лет и более, длительно получали АРТ (2–4 схемы), терапия неэффективна, уровни Т- и В-клеток значительно снижены

Fig. 5. Groups of patients in the diagram correlation KREC molecule levels with the level of CD45+CD3-CD19+ lymphocytes in the blood HIV-infected patients. Spearman's correlation coefficient (r) and p -value significance level criterion are presented in the figure. Denoted: rhombuses — infected with HIV for less than 1 year, lymphocyte levels are normal or insignificantly reduced; squares — infected for 1 to 3 years, received ART (1 or 2 regimens), therapy is ineffective, T-cell levels are reduced, B-cell levels are normal or insignificantly reduced; triangles — infected for 4 years and more, long-term ART (2–4 regimens), therapy is ineffective, T- and B-cell levels are significantly reduced

и В-клеток, соответственно [13]. Следовательно, одновременная количественная оценка TREC/KREC является практичным методом мониторинга функции тимуса и костного мозга.

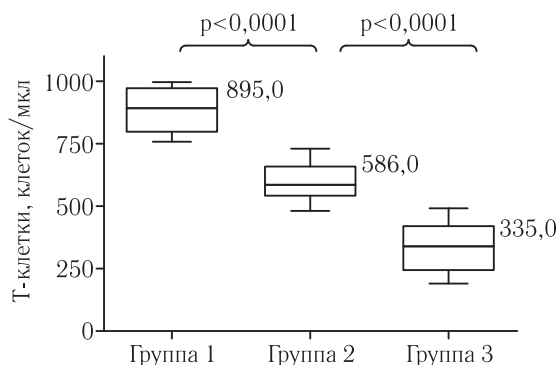
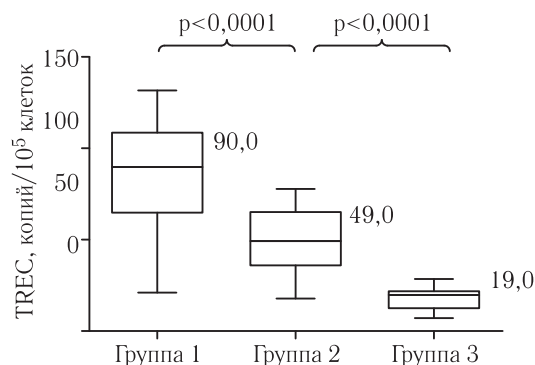


Рис. 6. Уровни Т-лимфоцитов и молекул TREC в крови ВИЧ-инфицированных лиц: группа 1 — недавно инфицированные лица (менее 1 года) с нормальными уровнями лимфоцитов и эксцизионных колец в крови; группа 2 — пациенты, болеющие от 1 до 3 лет, с вирусологической неэффективностью АРТ (1 или 2 схемы), со сниженным уровнем Т-клеток и нормальными уровнями TREC в крови; группа 3 — пациенты, болеющие более 4 лет, с вирусологической неэффективностью АРТ (2–4 схемы), со значительно сниженными уровнями Т-клеток, а также молекул TREC в крови

Fig. 6. Levels of T-lymphocytes and TREC molecules in the blood HIV-infected individuals: group 1 — newly infected individuals (less than 1 year) with normal levels of lymphocytes and excision rings in blood; group 2 — patients sick for 1 to 3 years, with virologic failure of ART (1 or 2 regimens), with reduced T-cell levels and normal TREC levels in blood; group 3 — patients with more than 4 years of disease, with virologic failure of ART (2–4 regimens), with significantly reduced levels of T-cells and TREC molecules in the blood

Полученные нами результаты, свидетельствующие о снижении уровней TREC у длительное время инфицированных ВИЧ лиц с вирусологической неэффективностью АРТ, согласуются с данными иностранных коллег, согласно которым ВИЧ-инфекция способна ингибировать функции тимуса и приводить к гибели тимоцитов, при этом количество TREC у пациентов, нуждающихся в АРТ, значительно ниже не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с недавно инфицированными лицами с относительно низкой вирусной нагрузкой и сохранным числом клеток CD4+ [14, 15]. Кроме того, количество TREC у ВИЧ-инфицированных пациентов коррелирует с различными клинико-патологическими параметрами (возраст больных, вирусная нагрузка РНК ВИЧ в плазме, количество CD4+ Т-лимфоцитов, процентное содержание CD4+ Т-лимфоцитов) [16, 17]. Предполагается, что изменения уровней TREC и количества наивных Т-клеток у ВИЧ-инфицированных людей объясняется жестким балансом между усилением деления Т-клеток и их гибелью, то есть, неразрывно связаны с ВИЧ-инфекцией. Известно, что уровень TREC у ВИЧ-инфицированных лиц повышается после начала АРТ и, хотя не поднимается до характерных для здоровых людей уровней, достигает плато через 12 месяцев и остается стабильным в течение нескольких лет [16, 17].

В настоящей работе мы не наблюдали высоких уровней TREC у длительно инфицированных ВИЧ больных, находящихся на терапии. По всей видимости, это связано с тем, что исследуемая нами группа была представлена больными с вирусологической неэффективностью АРТ и, соответственно, высокой



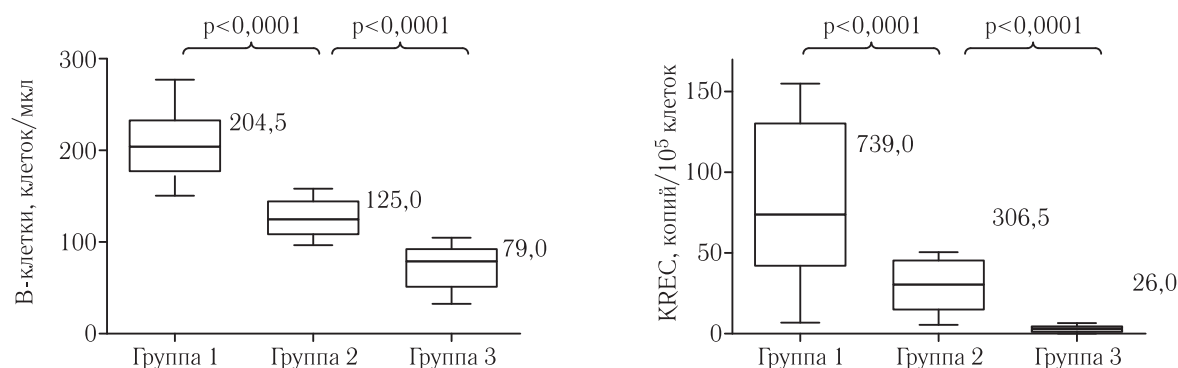


Рис. 7. Уровни В-лимфоцитов и молекул KREC в крови ВИЧ-инфицированных лиц: группа 1 — недавно инфицированные лица (менее 1 года) с нормальными уровнями лимфоцитов и эксцизионных колец в крови; группа 2 — пациенты, болеющие от 1 до 3 лет, с вирусологической неэффективностью АРТ (1 или 2 схемы), со сниженным уровнем В-клеток и нормальными уровнями KREC в крови; группа 3 — пациенты, болеющие более 4 лет, с вирусологической неэффективностью АРТ (2–4 схемы), со значительно сниженными уровнями В-клеток, а также молекул KREC в крови

Fig. 7. Levels of B-lymphocytes and KREC molecules in the blood HIV-infected individuals: group 1 — newly infected individuals (less than 1 year) with normal levels of lymphocytes and excision rings in blood; group 2 — patients sick for 1 to 3 years, with virologic failure of ART (1 or 2 regimens), with reduced B-cell levels and normal KREC levels in blood; Group 3 — patients with more than 4 years of disease, with virological failure of ART (2–4 regimens), with significantly reduced levels of B-cells and KREC molecules in the blood

вирусной нагрузкой, а также преимущественно низким количеством CD4+ клеток. Полученные результаты согласуются с ранее показанными данными, согласно которым количество TREC у пациентов, нуждающихся в АРТ, значительно ниже не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с недавно инфицированными лицами с относительно низкой вирусной нагрузкой и сохранным числом клеток CD4+ [15, 16, 17].

Согласно исследованиям некоторых зарубежных коллег, ВИЧ может стать причиной увеличения выработки наивных В-клеток [18], что противоречит полученным нами результатам. Однако выявленное нами снижение уровней KREC у длительное время инфицированных лиц, получавших лечение, согласуется с данными, по которым продукция KREC при АРТ остается неизменной на протяжении 10–12 месяцев, но снижается после продолжительной терапии [16, 17]. В то же время известно, что ВИЧ-инфекция может приводить к дерегуляции экспрессии множества генов в В-клетках [19]. Генерация длительного защитного гуморального иммунитета требует выработки нейтрализующих антител, секретируемых долгоживущими плазматическими клетками, в дополнение к созданию пула В-клеток памяти, на которых оказывает воздействие антиген [20]. Однако гомеостаз компартмента В-клеток памяти нарушается во время естественного течения ВИЧ-инфекции. Это нарушение представляет собой увеличение доли активированных клеток памяти, плазмобластов и истощение В-клеток за счет долгоживущих плазматических клеток [21]. При этом показано, что чем

позже начинается лечение, тем меньше вероятность восстановления сниженной выработки В-клеток костного мозга [22]. Таким образом, выявленное нами снижение уровней KREC у ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью АРТ может быть связано как с длительным воздействием антиретровирусных препаратов на В-клетки, так и с последствиями инфекции.

Итак, количественное определение уровней TREC и KREC в периферической крови можно рассматривать как дополнительный метод мониторинга состояния иммунитета ВИЧ-инфицированных лиц.

Возможность использования уровней TREC/KREC в качестве маркера эффективности используемых антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции была подтверждена на примере пяти ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых на протяжении двух лет измеряли количество молекул TREC и KREC, а также вирусную нагрузку. Все пять случаев были представлены лицами со сроком инфицирования менее девяти месяцев, высокой вирусной нагрузкой (>5 млн копий/мл) и нормальными уровнями TREC и KREC на начальном этапе исследования. Всем пациентам было назначено лечение антиретровирусными препаратами по схеме абакавир/зидовудин/ламивудин (ADC/ZDV/3TC). Все пациенты сообщали о высокой приверженности терапии. У всех пациентов через 1 месяц приема АРТ вирусная нагрузка снизилась до 5–10 тысяч копий/мл, через 3 месяца приема АРТ до 300–500 копий/мл, при этом уровни TREC и KREC соответствовали возрастным нормам обследуемых. Через

6 месяцев у двух пациентов уровень вирусной нагрузки был менее 50 копий/мл при нормальных уровнях TREC и KREC, в то время как у двух пациентов были снижены уровни TREC, а вирусная нагрузка составила >2000 копий/мл, у одного пациента при вирусной нагрузке менее 50 копий/мл уровень TREC оказался в два раза ниже возрастной нормы. В дальнейшем у двух пациентов количество молекул TREC и KREC оставалось выше граничного значения, а вирусная нагрузка ВИЧ оставалась неопределяемой, у трех пациентов выявляли снижение TREC и подъем вирусной нагрузки более чем до 100 тысяч копий/мл. Таким образом, снижение уровня TREC в периферической крови было определено раньше, чем подъем вирусной нагрузки. Однако статистическая значимость при таком ограниченном количестве наблю-

даемых пациентов невелика и может служить лишь косвенным подтверждением возможности использования оценки уровней TREC/KREC в качестве прогностического маркера развития инфекции.

Заключение. Иммунодефицитные состояния у ВИЧ-инфицированных лиц с высокой вирусной нагрузкой и вирусологической неэффективностью применяемой антиретровирусной терапии затрагивают Т- и В-лимфоцитарные звенья, что проявляется достоверно сниженными уровнями показателей TREC и KREC. Оценка уровней молекул TREC и KREC в периферической крови может быть использована для выявления нарушений в функционировании Т- и В-клеточного звеньев иммунитета с целью мониторинга эффективности применяемой АРТ у ВИЧ-инфицированных лиц.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol. 1003. P. 3–14. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_1.
2. Tuano K.S., Seth N., Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2021. Vol. 127, No. 6. P. 617–626. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.413.
3. Li K., Zhang Q. Eliminating the HIV tissue reservoir: current strategies and challenges // *Infect. Dis. (Lond.)*. 2024. Vol. 53, No. 3. P. 165–182. doi: 10.1080/23744235.2023.2298450.
4. Lu L., Wang J., Yang Q., Xie X., Huang Y. The role of CD38 in HIV infection // *AIDS Res Ther.* 2021. Vol. 18. P. 11. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00330-6>.
5. Kazer S.W., Walker B.D., Shalek A.K. Evolution and diversity of immune responses during acute HIV infection // *Immunity*. 2020. Vol. 53, No. 5. P. 908–924.
6. Moir S., Malaspina A., Ogwaro K.M., Donoghue E.T., Hallahan C.W., Ehler L.A., Liu S., Adelsberger J., Lapointe R., Hwu P., Baseler M., Orenstein J.M., Chun T.W., Mican J.A., Fauci A.S. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2001. Vol. 98, No. 18. P. 10362–10367. doi: 10.1073/pnas.181347898.
7. Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L.I., Rodríguez-Gallego C., Sastre A., Soler-Palacin P.; ID-Signal Onco-Haematology Group. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: warning signs, diagnosis, and management // *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 586. doi: 10.3389/fimmu.2019.00586.
8. Seidel M.G. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment // *Blood*. 2014. Vol. 124, No. 15. P. 2337–2344.
9. Van Zelm M.C., van der Burg M., Langerak A.W., van Dongen J.J. PID comes full circle: applications of V (D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders // *Frontiers in immunology*. 2011. Vol. 2. P. 12. doi: 10.3389/fimmu.2011.00012.
10. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 5. С. 981–996. [Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Liubimova N.E., Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Modified quantitative approach for assessing peripheral blood TREC and KREC levels in immunodeficient patients. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, No. 5, pp. 981–996. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039.
11. Сайтгалина М.А., Любимова Н.Е., Останкова Ю.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян Арег А. Определение референтных интервалов циркулирующих в крови эксцизионных колец TREC и KREC у лиц старше 18 лет // *Медицинская иммунология*. 2022. Т. 24, № 6. С. 1227–1236. [Saitgalina M.A., Liubimova N.E., Ostankova Yu.V., Kuznetsova R.N., Totolian A.A. Determination of reference values for TREC and KREC in circulating blood of the persons over 18 years. *Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, No. 6, pp. 1227–1236. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DOR-2587.
12. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Кащенко В.А., Куликов А.Н., Певцов Д.Э., Станевич О.В., Черных Е.И., Тотолян А.А. Оценка уровней молекул TREC и KREC у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения

- заболевания // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13. № 5. С. 873–884. [Saitgalina M.A., Ostankova Y.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Liubimova N.E., Kashchenko V.A., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Stanevich O.V., Chernykh E.I., Totolian A.A. Assessment of trec and krec levels in COVID-19 patients with varying disease severity. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13. No. 5, pp. 873–884. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937.
13. Mensen A., Ochs C., Stroux A., Wittenbecher F., Szyska M., Imberti L., Fillatreau S., Uharek L., Arnold R., Dörken B., Thiel A., Scheibenbogen C., Na I.K. Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T-and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of translational medicine*. 2013. Vol. 11. P. 1–9. doi: 10.1186/1479-5876-11-188.
 14. He S., Zhang Z., Fu Y., Qin C., Li S., Han X., Xu J., Liu J., Jiang Y., Shang H. Thymic Function Is Most Severely Impaired in Chronic HIV-1 Infection, but Individuals With Faster Disease Progression During Early HIV-1 Infection Expressed Lower Levels of RTEs // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015. Vol. 70, No. 5. P. 472–478. doi: 10.1097/QAI.0000000000000801.
 15. Ferrando-Martinez S., De Pablo-Bernal R.S., De Luna-Romero M., De Ory S.J., Genebat M., Pacheco Y.M., Parras F.J., Montero M., Blanco J.R., Gutierrez F., Santos J., Vidal F., Koup R.A., Muñoz-Fernández M.Á., Leal M., Ruiz-Mateos E. Thymic Function Failure Is Associated With Human Immunodeficiency Virus Disease Progression // *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 64, No. P. 1191–1197. doi: 10.1093/cid/cix095.
 16. Quiros-Roldan E., Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Gotti D., Torti C., Caimi L., Imberti L. Effects of combined antiretroviral therapy on B- and T-cell release from production sites in long-term treated HIV-1+ patients // *Journal of translational medicine*. 2012. Vol. 10. P. 94. doi: 10.1186/1479-5876-10-94.
 17. Drylewicz J., Vriskoop N., Mugwagwa T., de Boer A.B., Otto S.A., Hazenberg M.D., Tesselaar K., de Boer R.J., Borghans J.A. Reconciling Longitudinal Naive T-Cell and TREC Dynamics during HIV-1 Infection // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 3. P. e0152513. doi: 10.1371/journal.pone.0152513.
 18. Payne H., Chain G., Adams S., Hunter P., Luckhurst N., Gilmour K., Lewis J., Babiker A., Cotton M., Violari A., Gibb D., Callard R., Klein N. Naive B Cell Output in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019. Vol. 35, No. 1. P. 33–39. doi: 10.1089/AID.2018.0170.
 19. Shmakova A., Hugot C., Kozhevnikova Y., Schwager Karpukhina A., Tsimailo I., Gérard L., Boutboul D., Oksenhendler E., Szewczyk-Roszczenko O., Roszczenko P., Buzun K., Sheval E.V., Germini D., Vassetzky Y. Chronic HIV-1 Tat action induces HLA-DR downregulation in B cells: A mechanism for lymphoma immune escape in people living with HIV // *J. Med. Virol.* 2024. Vol. 96, No. 2. P. e29423. doi: 10.1002/jmv.29423.
 20. Kurosaki T., Kometani K., Ise W. Memory B cells // *Nat Rev Immunol*. 2015. 15(3). P. 149–59. doi: 10.1038/nri3802.
 21. Moir S., Fauci A.S. Insights into B cells and HIV-specific B-cell responses in HIV-infected individuals // *Immunol Rev*. 2013. Vol. 254, No. 1. P. 207–24. doi: 10.1111/immr.12067.
 22. Badura R., Foxall R.B., Ligeiro D., Rocha M., Godinho-Santos A., Trombetta A.C., Sousa A.E. Early ART in Acute HIV-1 Infection: Impact on the B-Cell Compartment // *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. Vol. 10. P. 347. doi: 10.3389/fcimb.2020.00347.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 13.03.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А.А. Толоян, Ю.В. Останкова. Вклад в сбор данных — М.А. Сайтгалина, Ю.В. Останкова, Н.А. Арсентьева. Вклад в анализ данных и выводы — М.А. Сайтгалина, Ю.В. Останкова. Вклад в подготовку рукописи — Ю.В. Останкова, М.А. Сайтгалина, А.А. Толоян.

Сведения об авторах:

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией 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;

Сайтгалина Мария Александровна — младший 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: Sajgalinam@mail.ru; ORCID 0000–0002–7603–3269;

Арсентьева Наталья Александровна — кандидат биологических наук, 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: arsentieva_n.a@bk.ru; ORCID 0000–0003–2490–308X;

Толоян 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 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0003–4571–8799.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

¹О. В. Азовцева*, ¹Т. Н. Ткаченко, ²Е. А. Курбатова

¹Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

²Центральная городская клиническая больница, Великий Новгород, Россия

Цель. Изучить особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, инфицированных ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ВИЧ-инфекцией, получавшие стационарную помощь по поводу новой коронавирусной инфекции (n=118). Постановка диагноза U07.1 осуществлялась при выявлении РНК SARS-CoV-2. Постановка диагноза U07.2 осуществлялась на основании эпидемиологических, клинических данных при наличии в крови антител к SARS-CoV-2.

Результаты и их обсуждение. В общей когорте больных доминировали женщины (55,9%), средний возраст всех коинфицированных составил $37,5 \pm 2,78$ года. В исследовании преобладали пациенты с длительным стажем инфицирования ВИЧ 66,1%. Антиретровирусную терапию (АРТ) получали 43,2%. Новая коронавирусная инфекция у 75,4% больных имела среднетяжелое течение. Тяжелая форма регистрировалась у 16,9% больных. Летальность составила 12,7%. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции при поступлении была весьма вариабельной в связи с коморбидной патологией. Наиболее часто при поступлении регистрировались: повышение температуры тела (100%); слабость и повышенная утомляемость (94,8%); кашель (83,9%); одышка (75,4%). Реже регистрировались: ринорея (54,2%); боль в горле (44,1%); гастроинтестинальный синдром (21,2%); общезлобовый синдром (17,8%); отечно-асцитический синдром (13,5%); гепатолиенальный синдром (13,5%); синдром экзантемы (10,2%). У 28,7% больных количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл. Средний уровень CD4-лимфоцитов составил $321,3 \pm 43,6$ кл/мкл. В работе выявлено, что по мере увеличения степени иммуносупрессии наблюдалось резкое увеличение частоты случаев тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, а также летальных исходов. Средний уровень РНК ВИЧ составил $578\,161,9 \pm 103\,457,4$ коп/мл. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ (более 100 000 коп/мл) наблюдалась в 41,5% случаев, причем только у этой группы больных регистрировались тяжелые формы новой коронавирусной инфекции и как следствие летальный исход. У всех наблюдаемых пациентов регистрировалась коморбидная патология в виде оппортунистических инфекций и/или сопутствующих заболеваний. Из оппортунистических инфекций чаще регистрировались: кандидоз (77,9%), церебральный токсоплазмоз (17,8%), пневмоцистная пневмония (16,1%), туберкулез (14,4%), поражение ЦНС, вызванное вирусом Эпштейна–Барр (10,2%), цитомегаловирусную инфекцию (6,78%), анемия ВИЧ-ассоциированная (3,39%), рак шейки матки (1,69%). Нередко оппортунистические инфекции имели полиэтиологическую причину развития. Из сопутствующих заболеваний чаще регистрировались бактериальные пневмонии (66,9%), хронические вирусные гепатиты (40,7%), сердечно-сосудистые заболевания (26,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (21,2%), нервной системы (5,93%), мочевыделительной системы (5,08%) и онкологические заболевания (5,03%). У 89,8% коинфицированных больных наблюдалось длительное выделение SARS-CoV-2, что влияло на длительность противовирусной терапии и длительность госпитализации.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция и ВИЧ-инфекция — это пересечение двух эпидемий с последующим взаимоотношением патогенов друг на друга. Среди коинфицированных больных преобладали молодые люди трудоспособного, репродуктивного возраста (30–49 лет) с длительным стажем инфицирования ВИЧ (66,1%), не принимающие АРТ (56,3%). Новая коронавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных больных чаще протекала в среднетяжелой форме (75,4%), пневмония регистрировалась в 83,1%. Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции регистрировалась у 16,9% больных. В работе показано, что по мере увеличения степени иммуносупрессии наблюдалось резкое увеличение частоты тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. В общей когорте больных регистрировалась коморбидная патология в виде оппортунистических инфекций и/или сопутствующих заболеваний. Нередко оппортунистические инфекции имели полиэтиологическую причину развития. Мультикоморбидность утяжеляла состояние больных и во многом повышала риск неблагоприятного исхода. Летальность в группе коинфицированных больных составила 12,7%.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция, тяжелое течение, антиретровирусная терапия, патоморфология

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN HIV-INFECTED PATIENTS

¹O. V. Azovtseva*, ¹T. N. Tkachenko, ²E. A. Kurbatova

¹Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

²Central City Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia

The aim. To study the features of the clinical course of a new coronavirus infection in patients infected with HIV.

Materials and methods. The study included patients with HIV infection who received inpatient care for a new coronavirus infection (n=118). The diagnosis of U07.1 was made by detecting SARS-CoV-2 RNA. The diagnosis of U07.2 was made on the basis of epidemiological and clinical data in the presence of antibodies to SARS-CoV-2 in the blood.

Results and discussion. The overall cohort of patients was dominated by women (55,9%), the average age of all co-infected patients was 37,5±2,78 years. The study was dominated by patients with a long history of HIV infection (66,1%), 43,2% received antiretroviral therapy (ART). The new coronavirus infection had a moderate course in 75,4% of patients. Severe form was recorded in 16,9% of patients. The mortality rate was 12,7%. The clinical picture of the new coronavirus infection upon admission was very variable due to comorbid pathology. The most frequently recorded symptoms upon admission were: increased body temperature (100%); weakness and increased fatigue (94,8%); cough (83,9%); shortness of breath (75,4%). Less frequently recorded: rhinorrhea (54,2%); sore throat (44,1%); gastrointestinal syndrome (21,2%); cerebral syndrome (17,8%); edematous-ascitic syndrome (13,5%); hepatolienal syndrome (13,5%); exanthema syndrome (10,2%). In 28,7% of patients, the number of CD4 lymphocytes was less than 200 cells/μl. The average level of CD4 lymphocytes was 321,3±43,6 cells/μl. The work revealed that as the degree of immunosuppression increased, there was a sharp increase in cases of severe forms of the new coronavirus infection, as well as an increase in deaths. The average HIV RNA level was 578 161,9±103 457,4 copecks/ml. A high HIV viral load (more than 100 000 cop/ml) was observed in 41,5% of cases, and only in this group of patients were severe forms of the new coronavirus infection recorded and, as a consequence, death. All observed patients had comorbid pathology in the form of opportunistic infections and/or concomitant diseases. The most frequently recorded opportunistic infections were: candidiasis (77,9%), cerebral toxoplasmosis (17,8%), Pneumocystis pneumonia (16,1%), tuberculosis (14,4%), central nervous system damage caused by the Epstein-Barr virus (10,2%), cytomegalovirus infection (6,78%), HIV-associated anemia (3,39%), cervical cancer (1,69%). Often opportunistic infections had a polyetiological cause. Of the concomitant diseases, bacterial pneumonia (66,9%), chronic viral hepatitis (40,7%), cardiovascular diseases (26,3%), diseases of the gastrointestinal tract (21,2%), and nervous system were most often recorded (5,93%), urinary system (5,08%) and cancer (5,03%). In 89,8% of coinfecting patients, prolonged release of SARS-CoV-2 was observed, which affected the duration of antiviral therapy and the length of hospitalization.

Conclusion. The new coronavirus infection and HIV infection are the intersection of two epidemics with the subsequent mutually aggravating effect of pathogens on each other. Among the co-infected patients, young people of working age, reproductive age (30–49 years) with a long history of HIV infection (66,1%) and not taking ART (56,3%) predominated. The new coronavirus infection in HIV-infected patients more often occurred in a moderate form (75,4%), pneumonia was recorded in 83,1%. A severe form of the new coronavirus infection was recorded in 16,9% of patients. The work shows that as the degree of immunosuppression increased, there was a sharp increase in the frequency of severe forms of the new coronavirus infection. In the general cohort of patients, comorbid pathology was recorded in the form of opportunistic infections and/or concomitant diseases. Often opportunistic infections had a polyetiological cause. Multimorbidity aggravated the condition of patients and largely increased the risk of an unfavorable outcome. Mortality in the group of coinfecting patients was 12,7%.

Keywords: HIV infection, new coronavirus infection, severe course, antiretroviral therapy, pathomorphology

* Contact: Azovtseva Olga Vladimirovna, olga-azovtseva@mail.ru

Для цитирования: Азовцева О.В., Ткаченко Т.Н., Курбатова Е.А. Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 60–68, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-60-68>.

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

For citation: Azovtseva O.V., Tkachenko T.N., Kurbatova E.A. Features of the clinical course of the new coronavirus infection in HIV-infected patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 60–68, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-60-68>.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжается. В мире более 700 млн человек уже были заражены SARS-CoV-2 [1]. Наша страна по рейтингу заражений занимает не столь завидное 7-е место в мире среди всех стран [2]. На сегодняшний день в России более 23 млн человек были заражены вирусом. И, увы, потеряли мы уже более 400 тыс. человек [3].

Эксперты ВОЗ ожидают, что вирус продолжит эволюционировать и это приведет к появлению новых вариантов вируса с характеристиками, которые в настоящее время сложно прогнозировать. Сейчас в мире и в России доминирует штамм омикрон с различными генетическими линиями [4, 5]. Омикрон более заразен, чем любой предыдущий вариант коронавируса, и уклоняется от иммунитета, обеспечиваемого как предшествующей инфекцией, так и вакцинацией [4]. Омикрон более заразен, чем другие распространенные вирусы, и менее смертелен, чем дельта. Примерно у 80% пациентов, у которых развиваются симптомы, заболевание протекает в легкой форме и не требует госпитализации. Примерно 15% пациентов нуждаются в госпитализации. Только 5% пациентов нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Известно, что факторами риска тяжелого течения являются: возраст, наличие хронических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), иммунодефицитные состояния [6–8].

Что же является триггерами тяжелого течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов?

Цель: изучить особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов инфицированных ВИЧ.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ВИЧ-инфекцией, получавшие стационарную помощь по поводу новой коронавирусной инфекции (n=118) в период 2020–2023 гг. Из них 93,2% имели диагноз U07.1, 6,78% — имели диагноз U07.2. Среди наблюдаемых больных лишь 4,23% были привиты от COVID-19.

Всем больным проведены комплексные исследования (клинические, лабораторные, инструментальные). Для постановки диагноза ВИЧ-инфекция использовался метод иммуноферментного анализа с последующим подтверждением результата методом иммунного блоттинга. Дополнительно для оценки тяжести инфекционного процесса по ВИЧ-инфекции проводился подсчет количества CD4-лимфоцитов, а для оценки активности инфекционного процесса проводилось определение количества РНК ВИЧ (вирусная нагрузка).

Постановка диагноза U07.1 осуществлялась при выявлении РНК SARS-CoV-2. Постановка диагноза U07.2 осуществлялась при отсутствии выявления РНК SARS-CoV-2 из биологического материала больного на основании эпидемиологических, клинических данных при наличии в крови антител к SARS-CoV-2.

Для определения оппортунистических инфекций использовались иммунологические исследования и молекулярно-генетический метод. Лучевая диагностика органов грудной клетки включала проведение и последующую интерпретацию обзорных рентгенограмм и/или компьютерных томограмм.

Патоморфологические исследования включали: вскрытие умерших больных, макроскопическое описание увиденного, а также гистологическое исследование трахеи, центральной части легкого, бронхов, а также внутренних органов, имеющих макроскопические изменения. Фиксация образцов проводилась в 10% растворе формалина. Дальнейшая пробоподготовка проводится обычным образом.

Результаты и их обсуждение. С начала пандемии в Новгородской области стационарную помощь по поводу новой коронавирусной инфекции получили 118 больных, инфицированных ВИЧ.

В общей когорте больных доминировали женщины (55,9%), среди которых преобладала возрастная группа 30–39 лет (40,9%). В женской когорте больных регистрировалась старшая возрастная группа 60+ (10,6%), которая отсутствовала в муж-

ской когорте. Среди мужчин доминировала возрастная группа 40–49 лет (51,9%). Средний возраст коинфицированных составил 37,5±2,78 года. Среди наблюдаемых больных преобладали пациенты с длительным стажем инфицирования ВИЧ (66,1%), как среди женщин, так и среди мужчин (табл. 1).

логией. Наиболее часто при поступлении регистрировались: повышение температуры тела (100%) от нескольких дней до месяца; слабость и повышенная утомляемость (94,8%); кашель (83,9%); одышка (75,4%). Реже регистрировались: ринорея (54,2%); боль в горле (44,1%); гастроинтестинальный синдром (21,2%); обще-

Длительность инфицирования ВИЧ

Таблица 1

Table 1

Duration of HIV infection			
Длительность инфицирования ВИЧ	Женщины (n=66), %	Мужчины (n=52), %	Общая когорта больных (n=118), %
Впервые выявленная инфекция	4,54	13,5	8,47
До 1 года	3,03	7,69	5,08
1–5 лет	22,7	17,3	20,3
6–10 лет	43,9	40,4	42,4
Более 10 лет	25,7	21,1	23,7

Несмотря на преобладание больных с длительным стажем инфицирования ВИЧ, высокоспецифическую антиретровирусную терапию (АРТ) ВИЧ-инфекции получали только 43,2% (табл. 2). Это указывает на то, что среди больных с длительным стажем инфицирования ВИЧ преобладают пациенты, не приверженные к диспансерному наблюдению и лечению.

мозговой синдром (17,8%); отечно-асцитический синдром (13,5%); гепатолиенальный синдром (13,5%); синдром экзантемы (10,2%).

В общей когорте больных средний уровень CD4-лимфоцитов составил 321,3±43,6 кл/мкл. Практически у каждого третьего коинфицированного больного количество CD4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл (табл. 3). По мере увеличения степени иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается резкое увеличение количества случаев тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, а также летальных исходов. Это указывает на то, что тяжелому течению новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных способствует низкий уровень CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл).

На момент заболевания новой коронавирусной инфекцией средний уровень РНК ВИЧ составил 578 161±103 457 коп/мл. Только у 21,9% больных регистрировалась неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ (более 100 000 коп/мл) наблюдалась в 41,5% случаев, причем только у этой группы больных регистрировались тяжелые формы новой коронавирусной инфекции и как следствие летальный исход.

У всех наблюдаемых пациентов регистрировалась коморбидная патология в виде оппортунистических инфекций и/или сопутствующих заболеваний. Из оппортунистических инфекций чаще регистрировались: кандидоз (77,9%, в том числе висцеральные формы 22,8%), церебральный токсоплазмоз (17,8%), пневмоцистная пневмония (16,1%),

Сроки приема антиретровирусной терапии (n=118)

Таблица 2

Table 2

The timing of ART admission (n=118)	
Сроки приема	АРТ +, %
АРТ начата во время последней госпитализации	21,2
1–5 лет	11,8
6–10 лет	5,93
Более 10 лет	4,23
АРТ (–)	56,8

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных чаще выражались в среднетяжелой форме (75,4%). Развитие пневмонии наблюдалось в 83,1% случаев, из них у 8,16% больных регистрировалась обширная радиологическая картина поражения легочной ткани в виде КТЗ. Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции регистрировалась у 16,9% больных. Три четверти тяжелых форм закончились летальным исходом, летальность составила 12,7%.

Клиническая картина при поступлении была весьма вариабельной в связи с коморбидной пато-

туберкулез (14,4%, в том числе 1 случай туберкулезного перитонита), поражение ЦНС, вызванное вирусом Эпштейна–Барр (10,2%), цитомегаловирусная инфекция (6,78%), анемия ВИЧ-ассоциированная (3,39%), рак шейки матки (1,69%). Нередко оппортунистические инфекции имели полиэтиологическую причину развития. Мультикоморбидность безусловно утяжеляла состояние больных и во многом повышала риск неблагоприятного исхода.

Согласно временным методическим рекомендациям по лечению COVID-19 все больные получали: этиотропную терапию (фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир), а также патогенетическую терапию: вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб-цилгавимаб); моноклональные антитела к ИЛ-6 (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб) и антикоагулянты (апиксабан, низкомолекулярные гепарины). По показаниям: анти-

Таблица 3

Степень тяжести новой коронавирусной инфекции в зависимости от степени иммуносупрессии (n=118)

Severity of the new coronavirus infection depending on the degree of immunosuppression (n=118)					
Количество CD4-лимфоцитов (кл/мкл)	%	Степень тяжести, %			
		легкое (n=9)	среднетяжелое (n=89)	тяжелое течение (n=20)	
					в том числе летальный исход (n=15)
Менее 50 (n=17)	14,4	—	2,54	2,54	9,32
50–199 (n=18)	15,3	—	10,2	1,69	3,39
200–349 (n=30)	25,4	—	25,4	—	—
350–499 (n=25)	21,2	3,39	17,8	—	—
Более 500 (n=28)	23,7	4,24	19,5	—	—

Из сопутствующих заболеваний чаще регистрировались бактериальные пневмонии (66,9%), хронические вирусные гепатиты (40,7%), сердечно-сосудистые заболевания (26,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (21,2%), нервной системы (5,93%), мочевыделительной системы (5,08%) и онкологические заболевания (5,03%).

В работе было выявлено, что тяжелые формы новой коронавирусной инфекции и летальные исходы регистрировались только у больных, не принимающих АРТ. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-инфицированные больные приверженные к АРТ и диспансерному наблюдению легче переносят COVID-19, так как постоянно находятся под медицинским наблюдением и при необходимости своевременно получают специализированную

бактериальные препараты, глюкокортикостероиды. Дополнительно для лечения ВИЧ-инфекции, оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний применялись: антиретровирусные препараты, антимикотики, антибактериальные препараты (в том числе туберкулостатики), противогерпетические препараты, ферменты, блокаторы протонного насоса, ингибиторы АПФ, антагонисты ионов кальция, бета-блокаторы, диуретики и другие препараты.

У 89,8% коинфицированных больных наблюдалось длительное выделение SARS-CoV-2, что влияло на длительность противовирусной терапии и длительность госпитализации. Длительное выделение вируса SARS-CoV-2 (более 21 дня) регистрировалось только у пациентов среднетяжелой и тяжелой формы заболевания (табл. 4).

Таблица 4

Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у коинфицированных больных (n=118)

Duration of SARS-CoV-2 virus release in coinfecting patients (n=118)						
Уровень CD4-лимфоцитов (кл/мкл)	Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2					
	1–21 день (n=12)			более 21 дня (n=106)		
	легкое течение	среднетяжелое течение	тяжелое течение	легкое течение	среднетяжелое течение	тяжелое течение
Более 500, %	4,23	—	—	—	16,9	—
200–499, %	3,39	2,54	—	—	43,2	—
Менее 200, %	—	—	—	—	12,7	16,9

помощь, а также профилактику оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний.

Длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 регистрировалась в других исследованиях и только

у иммуносупрессированных больных [9–14]. А это означает, что пациенты с выраженной иммуносупрессией, являясь длительное время резервуаром вируса SARS-CoV-2, могут быть в последующем источниками новых разновидностей вируса [15, 16]. Данный факт обязательно необходимо учитывать для разработки эпидемиологических подходов к ведению таких больных.

Далее в работе было проведено комплексное патологоанатомическое исследование секционного материала всех умерших коинфицированных больных.

Макроскопически легкие у всех больных были увеличены, тяжелые, плотной консистенции, мало-воздушные, на разрезе с обширными участками «лакированного» вида, темно-красного (вишневого) цвета (рис. 1, а). У некоторых больных определялись участки геморрагических инфарктов, обтурирующие тромбы в ветвях легочных артерий. В 30% случаев непосредственной причиной смерти являлась тромбоэмболия легочной артерии, причиной которой являлись: нарушения системы гемостаза, развитие легочной внутрисосудистой коагулопатии, эндотелиальная дисфункция (рис. 1, б).

При гистологическом исследовании во всех случаях обнаружены основные морфологические признаки диффузного альвеолярного повреждения, образование гиалиновых мембран (рис. 2).

пневмония, пневмоцистная пневмония, кандидоз легких.

Специфическим признаком ЦМВ-пневмонии являлось обнаружение «совиного глаза» в виде метаморфоза альвеолярного и бронхиального эпителия (рис. 4, а).

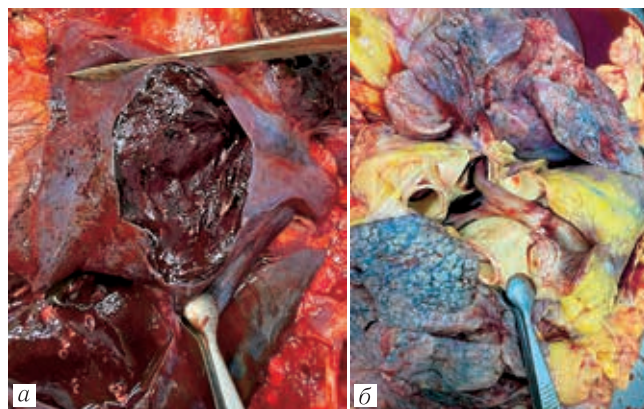


Рис. 1. Макроскопическая картина легких у коинфицированных больных: а — легкие на разрезе «лакированного» вида; б — тромбоэмболия легочной артерии

Fig. 1. Macroscopic picture of the lungs in coinfecting patients: а — lungs in the section of the «lacquered» type; б — pulmonary embolism

При пневмоцистной пневмонии в просвете альвеол наблюдалось наличие зернистого розового гомогенно-пенистого экссудата (рис. 4, б).

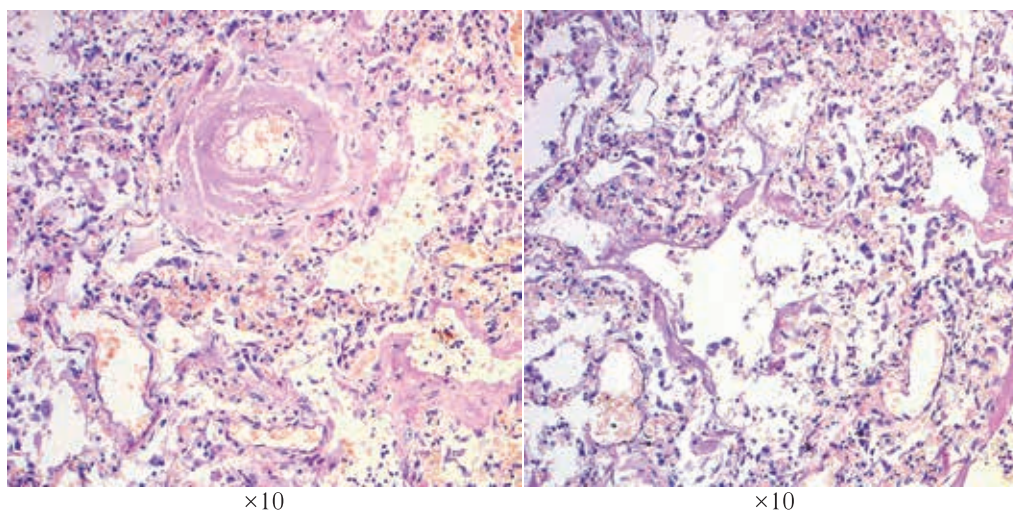


Рис. 2. Патологоанатомические особенности поражения легких при новой коронавирусной инфекции у коинфицированных больных, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Pathoanatomical features of lung damage in new coronavirus infection in coinfecting patients, staining with hematoxylin and eosin

У большинства пациентов наблюдалось формирование внутриальвеолярного отека (рис. 3).

Одновременно с описанными макро- и микроскопическими изменениями наблюдалось развитие оппортунистических инфекций, в том числе с поражением дыхательной системы, таких как ЦМВ-

При кандидозе легких в паренхиме и в просвете бронха или альвеолы отмечались очаги инфильтрации, а также обнаружение нити гриба (рис. 4, в).

Такая мультикоморбидность (ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция, а также наличие одной, двух, а иногда и трех оппортунистических

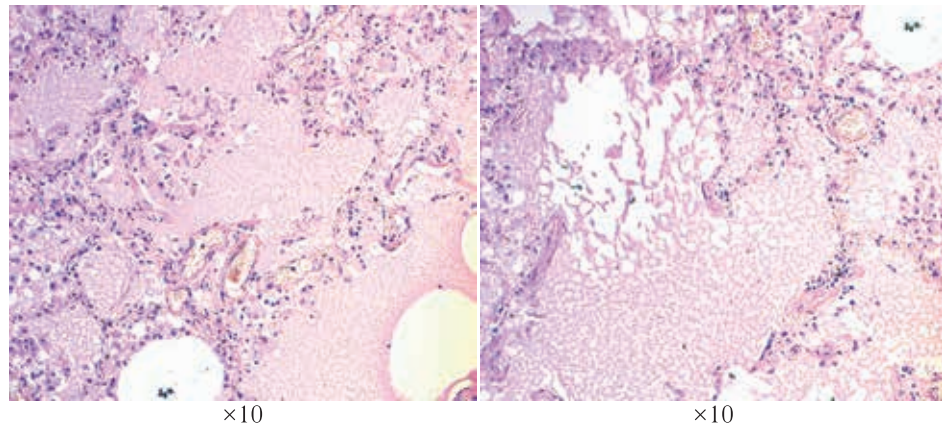


Рис. 3. Патологоанатомические особенности поражения легких при новой коронавирусной инфекции у коинфицированных больных, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Pathoanatomical features of lung damage in new coronavirus infection in coinfecting patients, staining with hematoxylin and eosin

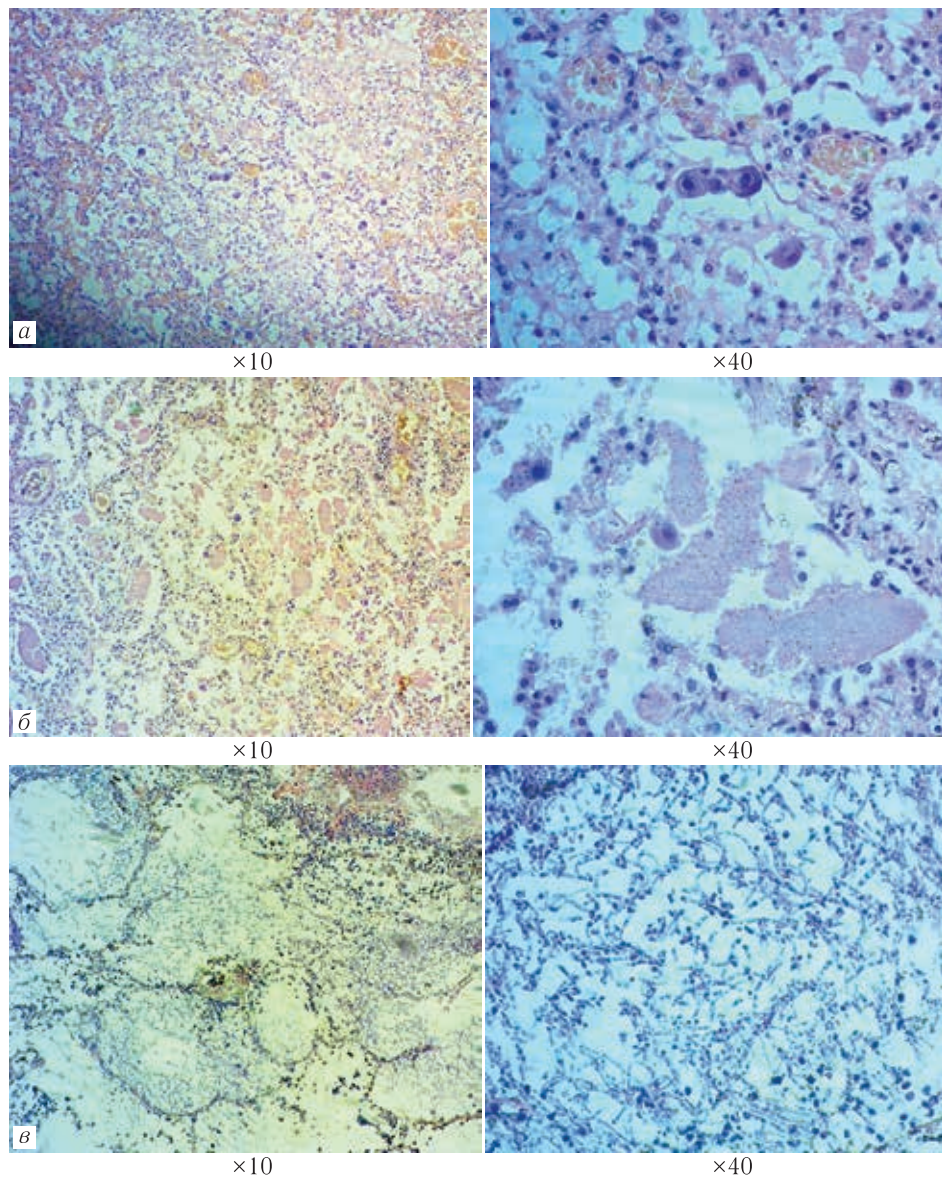


Рис. 4. Патологоанатомические особенности поражения легких при оппортунистических инфекциях у коинфицированных больных, окраска гематоксилином и эозином: *а* — ЦМВ-пневмония; *б* — пневмоцистная пневмония; *в* — кандидоз легких

Fig. 4. Pathoanatomical features of lung damage in opportunistic infections in coinfecting patients, staining with hematoxylin and eosin; *a* — CMV-pneumonia; *b* — pneumocystis pneumonia; *v* — candidiasis of the lungs

инфекций) во многом утяжеляет состояние пациентов и повышает риск неблагоприятного исхода. Множественная коморбидность утяжеляет не только состояние пациентов, но также диагностику и лечение [17–19].

Заключение. Новая коронавирусная инфекция и ВИЧ-инфекция — это пересечение двух эпидемий с последующим взаимоотношающим действием патогенов друг на друга. Среди коинфицированных больных преобладали молодые люди трудоспособного репродуктивного возраста (30–49 лет) с длительным стажем инфицирования ВИЧ (66,1%), не принимающие АРТ (56,3%). Новая коронавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных больных чаще протекала в среднетяжелой форме (75,4%), пневмония регистрировалась в 83,1% случаев. Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции регистрировалась у 16,9% больных. В работе показано, что по мере повышения степени иммуносупрессии наблюдается резкое увеличение частоты тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.

В общей когорте больных регистрировалась коморбидная патология в виде оппортунистических инфекций и/или сопутствующих заболеваний. Из оппортунистических инфекций чаще регистриро-

вались: кандидоз (77,9%, в том числе висцеральные формы — 22,8%), церебральный токсоплазмоз (17,8%), пневмоцистная пневмония (16,1%), туберкулез (14,4%), поражение ЦНС, вызванное вирусом Эпштейна–Барр (10,2%), цитомегаловирусную инфекцию (6,78%), анемию ВИЧ-ассоциированную (3,39%), рак шейки матки (1,69%). Нередко оппортунистические инфекции имели полиэтиологическую причину развития. Мультикоморбидность безусловно утяжеляла состояние больных и во многом повышала риск неблагоприятного исхода.

Из сопутствующих заболеваний чаще регистрировались бактериальные пневмонии (66,9%), хронические вирусные гепатиты (40,7%), сердечно-сосудистые заболевания (26,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (21,2%), нервной системы (5,93%), мочевыделительной системы (5,08%) и онкологические заболевания (5,03%). Летальность в группе коинфицированных больных составила 12,7%.

Низкий уровень CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл) у ВИЧ-инфицированных способствует продолжительному выделению вируса SARS-CoV-2, что требует особенного подхода к коинфицированным больным для обеспечения противоэпидемических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Электронный ресурс <https://horosho-tam.ru/mir/coronavirus> дата обращения 15.01.2024.
2. Электронный ресурс <https://coronavirus-monitor.info/> дата обращения 15.01.2024.
3. Электронный ресурс <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> дата обращения 15.01.2024.
4. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 // *Infect Genet Evol.* 2020. Vol. 81, No. 104260. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300915?via%3Dihub> (дата обращения 25.06.2023).
5. Volz E. Fitness, growth and transmissibility of SARS-CoV-2 genetic variants // *Nat. Rev. Genet.* 2023. Vol. 10. <https://www.nature.com/articles/s41576-023-00610-z>.
6. Boffito M., Waters L. More evidence for worse COVID-19 outcomes in people with HIV // *The Lancet HIV JOUR.* 2021. Vol. 8. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00272-1.
7. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M., Butler C.C., Matthews P.C., Dorward J. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV // *AIDS.* 2021. March 15; Vol. 35, Issue 4. P. F1-F10. doi: 10.1097/QAD.0000000000002836.
8. Tesoriero J.M., Swain C.E., Pierce J.L., Zamboni L., Wu M., Holtgrave D.R., Gonzalez C.J., Udo T., Morne J.E., Hart-Malloy R., Rajulu D.T., Leung S.J., Rosenberg E.S. COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, No. 2. e 2037069. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37069.
9. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer // *Cell.* 2020. Vol. 183, No. 7. P. 1901–1912.
10. Leung W.F., Chorlton S., Tyson J. et al. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. Vol. 114. P. 178–182.
11. Van der Vries E., Stittelaar K.J., van Amerongen G. et al. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9, No. 5. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003343>.

12. Rogado J., Gullón P., Obispo B. et al. Prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in patients with solid tumours and associated factors // *Eur. J. Cancer*. 2021. Vol. 148. P. 58–60.
13. Nakajima Y., Ogai A., Furukawa K. et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient // *J. Infect Chemother*. 2021. Vol. 27, No. 2. P. 387–389.
14. Stanevich O.V., Alekseeva E.I., Sergeeva M. et al. SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID19 // *Nat. Commun*. 2023. Vol. 14, No. 149. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34033-x>.
15. Bansal N., Raturi M., Bansal Y. SARS-CoV-2 variants in immunocompromised COVID-19 patients: The underlying causes and the way forward // *Transfus Clin. Biol*. 2022. Vol. 29, No. 2. P. 161–163.
16. Fathi N., Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities // *Cell Biol. Int*. 2020. Vol. 44, No. 9. P. 1792–1797.
17. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13. С. 61–69. [Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Vinogradova T.N. New coronavirus infection (COVID-19) in patients with HIV infection. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, pp. 61–69 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69.
18. Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Кожевникова Г.М., Абрамова Е.В. Сочетанные вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных больных // *Инфекционные болезни*. 2022. Т. 20, № 2. С. 97–103. [Voznesensky S.L., Ermak T.N., Kozhevnikova G.M., Abramova E.V. Combined secondary diseases in HIV-infected patients. *Infectious diseases*, 2022, Vol. 20, No. 2, pp. 97–103 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2022-2-97-103.
19. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Рыбакова М.Г., Васильев В.Б., Дидур М.Д. Глава 1. Формирование постковидного синдрома — полиморфизм вторичных и отсроченных нарушений после COVID-19 // *Последствия пандемии COVID-19* / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.; ил. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Rybakova M.G., Vasiliev V.B., Didur M.D. Chapter 1. Formation of postcovid syndrome — polymorphism of secondary and delayed disorders after COVID-19. *Consequences of the COVID-19 pandemic*. Edited by N. A. Belyakov, S. F. Bagненко. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2022. 464 p.; fig. (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 26.01.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — О. В. Азовцева. Вклад в сбор данных — Т. Н. Ткаченко, Е. А. Курбатова. Вклад в анализ данных и выводы — О. В. Азовцева, Т. Н. Ткаченко, Е. А. Курбатова. Вклад в подготовку рукописи — О. В. Азовцева.

Сведения об авторах:

Азовцева Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»; 173000, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41; e-mail: olga-azovtseva@mail.ru; SPIN 5724–9916; ORCID 0000–0002–5548–7819;

Ткаченко Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого»; 173000, Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41; e-mail: tkachenko-t-n@mail.ru; Scopus Author ID 57192832923; РИНЦ Author ID 203982;

Курбатова Елена Александровна — врач-патологоанатом государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница»; 173000, Великий Новгород, ул. Яковлева, д. 18; e-mail: soloponova@yandex.ru.

УДК 578.834.1:616-036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-69-77>

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

^{1,2}Т. А. Руженцова*, ³Д. Б. Мирзажонова, ⁴Ж. Ж. Жанибеков, ¹Д. А. Хавкина, ¹П. В. Чухляев, ¹О. Ю. Борисова, ⁵Н. А. Мешкова

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского, Москва, Россия

²Московский филиал медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

⁴Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, г. Нукус, Республика Узбекистан

⁵Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

Цель: выявить показатели, наиболее значимые для прогноза особенностей течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Проанализировано 250 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 86 лет с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированный для оказания помощи больным с COVID-19 стационар города Нукуса Республики Узбекистан с 1 июля 2020 по март 2022 г. Пациенты, имевшие волнообразное течение болезни с развитием осложнений, нарастанием объема поражения легких, были включены в основную группу (62 пациента). Больные, у которых была отмечена устойчивая положительная динамика с момента начала лечения в стационаре (188 человек), составили группу сравнения.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов старше 65 лет осложненное течение имели 36%, в возрастной группе 45–65 лет — 29% ($p>0,05$), а среди пациентов в возрасте до 45 лет — 13% ($p<0,05$). В основной группе преобладали мужчины (79%). Среди госпитализированных жителей сёл в 30% случаев отмечали нарастание степени тяжести состояния, а среди пациентов из города Нукуса таких пациентов было 20% ($p<0,05$). Достоверные различия между группами выявлены по уровням Д-димера, интерлейкина-6, ферритина, АЛТ, АСТ, мочевины.

Заключение. COVID-19 на сегодняшний день стал одним из наиболее изученных заболеваний, но до сих пор остаются недостаточно исследованными аспекты особенностей его течения в отдельных группах населения. Осложненное, прогрессирующее течение COVID-19, по результатам нашего исследования, регистрировали во всех возрастных группах взрослого населения, чаще — у мужчин из числа жителей сельской местности в возрасте старше 45 лет, имеющих хронические заболевания. Основными прогностическими маркерами осложненного и прогрессирующего течения COVID-19 следует считать высокие показатели Д-димера, интерлейкина-6 и ферритина.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Д-димер, С-реактивный белок, интерлейкин-6, тромбоз

* Контакт: Руженцова Татьяна Александровна, ruzhenцова@gmail.com

OPTIMAL CHOICE OF INDICATORS FOR TIMELY ASSESSMENT OF THE PROGNOSIS OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS

^{1,2}T. A. Ruzhentsova*, ³D. B. Mirzajonova, ⁴Zh. Zh. Zhanibekov, ¹D. A. Khavkina, ¹P. V. Chukhlaev, ¹O. Yu. Borisova, ⁵N. A. Meshkova

¹Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

²Moscow branch of the Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

⁴Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The aim of the study was to identify the indicators that are most significant for predicting the features of the course of COVID-19 in hospitalized patients.

Materials and methods. 250 case histories of patients aged 18 to 86 years with COVID-19 hospitalized in the hospital of the city of Nukus, Republic of Uzbekistan, redesigned to provide care to patients with COVID-19 from July 1, 2020 to March 2022, were analyzed. Patients who had a wave-like course of the disease with the development of complications, an increase in the volume of lung damage, were included in the main group (62 patients, 3 of whom were extremely severe). The patients who had stable positive dynamics (188 people) formed a comparison group.

Results and discussion. Among patients over 65 years of age, 36% had a complicated course, in the 45–65 age group — 29% ($p>0.05$), and among patients under 45 years of age — 13% ($p<0.05$). The main group was dominated by men (79%). Among hospitalized villagers, an increase in the severity of the condition was noted in 30% of cases, and among patients from the city of Nukus, such patients were 20% ($p<0.05$). The highest values of D-dimer, interleukin-6 and C-reactive protein were in both groups, significant differences between the groups were revealed in the levels of D-dimer and interleukin-6. Significant differences between the groups were found in the levels of D-dimer, interleukin-6, ferritin, ALT, AST, and urea.

Conclusion. COVID-19 has become one of the most studied diseases to date, but aspects of the course of this disease in certain population groups are still not sufficiently investigated. The complicated, progressive course of COVID-19, according to the results of our study, was recorded in all age groups of the adult population, more often in men from rural areas aged over 45 years with chronic diseases. The main prognostic markers of the complicated and progressive course of COVID-19 should be considered high levels of D-dimer, interleukin-6 and ferritin.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, D-dimer, C-reactive protein, interleukin-6, thrombosis

* Contact: Ruzhentsova Tatyana Alexandrovna, ruzhencova@gmail.com

© Руженцова Т.А. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Руженцова Т.А., Мирзажонова Д.Б., Жанибеков Ж.Ж., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Борисова О.Ю., Мешкова Н.А. Оптимальный выбор показателей для своевременной оценки прогноза течения COVID-19 у госпитализированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 69–77, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-69-77>.

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

For citation: Ruzhentsova T.A., Mirzajonova D.B., Zhanibekov Zh.Zh., Khavkina D.A., Chukhlaev P.V., Borisova O.Yu., Meshkova N.A. Optimal choice of indicators for timely assessment of the prognosis of COVID-19 in hospitalized patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 69–77, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-69-77>.

Введение. Несмотря на снижение в настоящее время вклада SARS-CoV-2 в структуру заболеваемости, значительное уменьшение числа тяжелых форм и летальных исходов, определение прогностических маркеров длительного и осложненного течения COVID-19 остается актуальной задачей. Это подтверждается сохранением случаев смертей от пневмоний, тромбозов, полиорганной недостаточности [1]. В то же время появляются новые генетические варианты вируса, которые могут то слабее, то активнее затрагивать различные органы [2, 3].

Уже с первых месяцев пандемии COVID-19 было обращено внимание на активное тромбообразование и выраженную интоксикацию у пациентов. Вместе с этим было очевидно, что основные проявления инфекционного процесса отмечаются в органах дыхания и в сердечно-сосудистой системе [2–6]. При тяжелом течении заболевания закономерно отмечаются нарастающая гипоксия

и недостаточность кровоснабжения [7, 8]. Примечательно, что такие же симптомы присутствуют при отравлениях токсичными веществами [9, 10]. Вероятно, что одной из причин, усугублявших тяжесть состояния пациентов в начале пандемии, были лекарственные средства, которые позднее были исключены из рекомендаций [11, 12]. Также с первых месяцев пандемии было отмечено, что у пациентов с COVID-19 значительно чаще, чем при других инфекционных заболеваниях, отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов, ассоциированное с быстро распространяющимся поражением легких и полиорганной недостаточностью [12].

Новые схемы лечения вместе с формированием коллективного иммунитета за счет вакцинации, распространение новых, менее агрессивных штаммов SARS-CoV-2 привели к существенному снижению летальности от COVID-19 в 2022 и 2023 гг. [12, 13].

В то же время в Узбекистане была отмечена особенность развития пандемии, заключающаяся в существенном снижении числа заболевших с сентября 2020 г., несмотря на отсутствие доступных для населения вакцин, снятия многих карантинных ограничений и существенный рост заболеваемости в соседних странах. Благополучная обстановка подтверждалась фактом закрытия большинства вновь открытых или перепрофилированных для лечения больных с COVID-19 стационаров к декабрю 2020 г. [14]. Вероятно, такого результата удалось достичь благодаря строгому выполнению комплекса противоэпидемических мероприятий, своевременной диагностике и быстрому началу адекватной

женщин. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечали клинические проявления COVID-19, этиология была подтверждена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки. Длительность болезни от момента появления первых симптомов до проведения первого лабораторного обследования составила от 1 до 8 суток. Период от начала заболевания до назначения терапии варьировал от 1 до 7 суток. Распределение по степеням тяжести на момент поступления в стационар в зависимости от года пандемии представлено в табл. 1. Видно, что преобладали пациенты со средней степенью тяжести при поступлении в стационар.

Таблица 1
Распределение пациентов, включенных в исследование, по степени тяжести в зависимости от года пандемии COVID-19, абс. (%)

Table 1 The distribution of patients included in the study by severity depending on the year of the COVID-19 pandemic, n (%)			
Степени тяжести COVID-19	2020 г., n=127 (100%)	2021 г., n=89 (100%)	2022 г., n=34 (100%)
Легкая	10 (8)	0	0
Среднетяжелая	66 (52)	74 (83)	26 (76)
Тяжелая	37 (29)	14 (16)	8 (24)
Крайне тяжелая	14 (11)	1 (1)	0
В том числе смерть	3	0	0

этиотропной терапии [14]. В последующем периоде пандемии сохранялись низкая заболеваемость и смертность от новой коронавирусной инфекции, в том числе при распространении дельта-штаммов до начала 2022 года и в Республике Узбекистан. Несмотря на то, что инфицирование вариантами омикрона во всех странах ассоциировано с существенно более легким течением, у некоторых пациентов развивается тяжелая или крайне тяжелая форма, сопровождающаяся полиорганной недостаточностью. И поэтому до сих пор очень важно своевременно выделять группы риска, в которых требуются более тщательный контроль динамики заболевания и быстрая коррекция выявленных нарушений.

Цель: выявить показатели, наиболее значимые для прогноза особенностей течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы. Проанализировано 250 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 86 лет с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированный для оказания помощи больным с COVID-19 стационар города Нукуса Республики Узбекистан с 1 июля 2020 по март 2022 г. Среди заболевших было 130 (52%) мужчин и 120 (48%)

Лечение проводили в соответствии с действующими на момент исследования Протоколами диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Узбекистан. В большинстве случаев в качестве противовирусного препарата был назначен ремдесивир внутривенно (93 пациента), фавипиравир (52), умифеновир (27), гидроксихлорохин (26), альфа-интерферон 2b (9) или другие препараты с вероятным противовирусным действием (22). 21 пациент не получал этиотропной терапии. Из других препаратов назначали антикоагулянты (гепарин или эноксапарин в 100%), противовоспалительные препараты (дексаметазон — в 100%), муколитики — в 84%, нестероидные противовоспалительные препараты — в 84% (парацетамол), ингибиторы рецепторов интерлейкина — в 21%, антибактериальная терапия — в 79%, витамин С — в 88%, препараты на основе цинка — в 74%.

С целью выявления наиболее значимых показателей для оценки прогноза течения COVID-19 пациенты, имевшие волнообразное течение болезни с развитием осложнений, нарастанием объема поражения легких, несмотря на проводимую терапию, необходимость замены схемы лечения в связи

с неэффективностью, были включены в основную группу (62 пациента, из которых 24 — со средней степенью тяжести при поступлении в стационар, 35 — в тяжелом и 3 — в крайне тяжелом состоянии). Больные, у которых была отмечена устойчивая положительная динамика с момента начала лечения в стационаре (188 человек), в том числе 11 поступивших в стационар в крайне тяжелом состоянии, составили группу сравнения. Не менее 2 доз вакцины против новой коронавирусной инфекции получили всего 5 пациентов, из них 1 — в основной группе (1,6%), а 4 — в группе сравнения (2,1%). Среди больных, включенных в исследование, подтвержденный COVID-19 в анамнезе (по 1 эпизоду) был отмечен у 12 человек (6,4%) из группы сравнения и у 1 пациента из основной

рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови; определение в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, глюкозы, С-реактивного белка, Д-димера, интерлейкина-6, ферритина. Эффективность проводимой терапии определяли на основании динамики показателей, в течение 3–30 дней от момента поступления в стационар.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica, версия 12. Рассчитаны средние значения (М), ошибка средней (m) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов, имевших осложненное течение госпи-

Сопутствующие заболевания, выявленные у пациентов в сравниваемых группах, n (%)

Таблица 2

Table 2

Заболевание	Основная группа, n=62 (100%)	Группа сравнения, n=188 (100%)
Гипертоническая болезнь 2 стадии	14 (23%)	26 (14%)
Гипертоническая болезнь 3 стадии	12 (19%)	13 (21%)
ИБС, стенокардия напряжения	6 (10%)	7 (4%)
ИБС, стенокардия напряжения и покоя	2 (3%)	0
Мерцание / трепетание предсердий	3 (5%)	1 (0,5%)
Хроническая сердечная недостаточность	4 (6%)	0
Атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия 1–2 степени	5 (8%)	6 (3%)
Атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия 3 степени	2 (3%)	2 (1%)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (13%)	8 (4%)
Хронический бронхит	2 (3%)	3 (2%)
Хронический вирусный гепатит	0	2 (1%)
Цирроз печени	2 (3%)	0
Хронический пиелонефрит	1 (1,6%)	5 (2,7%)
Хронический гломерулонефрит	1 (1,6%)	0
Хроническая почечная недостаточность	2 (3%)	0
Хронический гастрит	11 (18%)	49 (26%)
Язвенная болезнь желудка	1 (1,6%)	0
Псориаз	1 (1,6%)	0
Хроническая анемия	1 (1,6%)	5 (2,7%)
Ожирение 1–2 степени	18 (29%)	39 (21%)
Ожирение 3–4 степени	21 (34%)*	17 (9%)

Примечание: * различия статистически значимы, p<0,05.
Note: * differences are statistically significant, p<0.05.

группы (1,6%). Более 1 случая новой коронавирусной инфекции не регистрировали.

Всем пациентам были проведены дополнительные обследования: компьютерная томография или

тального периода, составил $58,03 \pm 17,58$ года, а в группе сравнения — $48,9 \pm 18,67$ ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [4, 8]. В то же время самому молодому пациенту в основной груп-

пе было 19 лет. Тяжелое течение у него с недостаточным ответом на проводимое лечение, по-видимому, было связано с избыточной массой (индекс массы тела 36,6). В целом среди пациентов старше 65 лет осложненное течение имели 36%, в возрастной группе 45–65 лет — 29% ($p>0,05$), а среди пациентов в возрасте до 45 лет — 13% ($p<0,05$). Среди пациентов основной группы преобладали мужчины (79% — 49 человек), а в группе сравнения их было всего 43% (81 человек, $p<0,05$).

В группе больных с волнообразным, осложненным течением несколько больше было пациентов из сельской местности — 56%, в группе сравнения было 49% жителей из различных районов, что, однако, статистически не значимо ($p>0,05$). В то же время среди госпитализированных жителей сёл в 30% случаев отмечали нарастание степени тяжести состояния, а среди пациентов из города Нукуса таких пациентов было 20% ($p<0,05$).

Различий по сроку первого обращения за медицинской помощью от момента появления первых симптомов между группами получено не было: в основной группе пациенты обращались в среднем через $6,1 \pm 3,5$ сут, в группе сравнения — через $7,0 \pm 4,6$ сут.

В основной группе сопутствующая патология была зарегистрирована у 87% (у 54 человек), беременность — у 1 пациентки (2%). В группе сравнения частота сопутствующих заболеваний была статистически значимо меньше — 73% ($p<0,05$), беременных и женщин в послеродовом периоде — 8 (4%). В целом обращает на себя внимание высокая

Достоверно чаще в основной группе было зарегистрировано только ожирение 3–4 степени ($p<0,05$).

При оценке результатов лабораторной диагностики, проведенной в первые сутки от момента поступления в стационар, статистически значимых различий между средними значениями основных показателей клинического анализа крови в сравниваемых группах выявлено не было (табл. 3). В обеих группах отмечалось снижение средних показателей числа эритроцитов. В основной группе показатели лейкоцитов были несколько выше, а лимфоцитов — ниже, чем в группе сравнения

Таблица 3
Средние значения основных показателей клинического анализа крови при поступлении в стационар у пациентов в сравниваемых группах ($p>0,05$)

Table 3 Average values of the main indicators of clinical blood analysis at admission to the hospital in patients with COVID-19 in the compared groups ($p>0.05$)		
Показатель	Основная группа, $M \pm SD$	Группа сравнения, $M \pm SD$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,53 \pm 2,66$	$6,63 \pm 3,03$
Лимфоциты, %	$20,93 \pm 9,32$	$22,7 \pm 9,47$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,13 \pm 0,65$	$3,34 \pm 0,63$
СОЭ, мм/ч	$19,0 \pm 12,53$	$17,09 \pm 13,17$

($p>0,05$). Как представлено в табл. 3, средние значения лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ в обеих группах были в пределах референсных значений.

В основной группе достоверно выше были показатели АЛТ, АСТ, мочевины и ферритина, что представлено в табл. 4.

Таблица 4
Средние значения основных показателей биохимического анализа крови при поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах

Table 4 Average values of the main indicators of biochemical blood analysis at admission to the hospital in patients with COVID-19 in the compared groups		
Показатель	Основная группа, $M \pm SD$	Группа сравнения, $M \pm SD$
АЛТ, Ед/л	$40,75 \pm 42,22^*$	$16,48 \pm 18,21$
АСТ, Ед/л	$18,93 \pm 13,67^*$	$9,84 \pm 10,04$
Креатинин, мкмоль/л	$104,96 \pm 75,61$	$82,82 \pm 80,17$
Мочевина, ммоль/л	$8,84 \pm 6,29^*$	$6,04 \pm 2,08$
Ферритин, нг/мл	$315,28 \pm 199,22^*$	$158,75 \pm 78,12$

Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$.
Note: * differences are statistically significant, $p<0.05$.

частота хронической патологии и невозможность в связи с этим использовать данный показатель как критерий риска осложненного и прогрессирующего течения у госпитализированных больных (табл. 2).

Более высокие значения трансаминаз при формировании тяжелого и крайне тяжелого течения вероятно могут быть связаны как с непосредственным действием SARS-CoV-2 на гепатобилиарную

систему, так и с хроническими заболеваниями у пациентов этой группы, применяемыми лекарственными препаратами, интоксикационным синдромом и полиорганной недостаточностью. Эти процессы закономерно сопровождаются также повышением уровней мочевины ($p<0,05$ при сравнении двух групп) и менее выражено — креатинина ($p>0,05$). Высокие показатели ферритина при тяжелом и крайне тяжелом течении, безусловно, подтверждают более высокую активность инфекционно-воспалительных процессов в основной группе.

рецепторов интерлейкинов, не нуждались в ИВЛ и были выписаны с выздоровлением или значительным улучшением. Анализ случаев COVID-19 в 2022 г. при распространении вариантов омикрона показал сохранение выявленных тенденций.

Среди госпитализированных пациентов признаки выраженного воспаления с конца первой недели COVID-19 с устойчивым повышением температуры тела в течение более 3 дней и превышением уровня интерлейкина-6 более чем в 5 раз от верхнего предела референсных значений имели 34 % — 21

Таблица 5

Средние значения Д-димера, С-реактивного белка и ИЛ-6 при поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах

Average values of D-dimer, C-reactive protein and IL-6 upon admission to the hospital in patients with COVID-19 in the compared groups

Показатель	Основная группа, М±SD	Группа сравнения, М±SD
Д-димер, нг/мл	1700,44±1361,69*	726,42±689,61
С-реактивный белок, мг/л	134,34±60,16	123,00±61,70
Интерлейкин-6, пг/мл	51,98±77,58*	22,97±44,30

Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$.
Note: * differences are statistically significant, $p<0.05$.

Как представлено в табл. 5, наиболее измененными в обеих группах были показатели Д-димера, интерлейкина-6 и С-реактивного белка. Об их высоких значениях у пациентов с COVID-19 известно еще с первых месяцев пандемии [15–17]. Однако в ряде стран, например, в Российской Федерации, согласно временным рекомендациям по лечению и профилактике COVID-19, как предыдущих [12], так и новых версий, оценка уровня Д-димера проводится при наличии показаний, а интерлейкина-6 — при доступности. Рекомендовано определение уровня С-реактивного белка, в том числе для обоснования применения препаратов с выраженным иммуносупрессивным действием — ингибиторов интерлейкина-6 и антагонистов рецепторов интерлейкинов.

Как видно из табл. 5, достоверные различия между группами были выявлены по уровням Д-димера и интерлейкина-6, в то время как значения С-реактивного белка многократно превышали верхние границы референсных значений в обеих группах, но не имели статистически значимых различий, что, в отличие от ранее сформулированных рекомендаций [12, 15–17], указывает на низкую информативность повышения этого показателя у пациентов с COVID-19. При этом пациенты группы сравнения не получали препаратов из числа ингибиторов интерлейкина-6 и антагонистов

пациент из основной группы. У них отмечалось поражение легких более 50 % (КТ 3–4) со снижением сатурации кислородом до 45–80 %, необходимостью срочного начала терапии кислородом, 20 пациентов были переведены на ИВЛ. После назначения препарата на основе моноклональных гуманизированных антител — ингибитора рецепторов интерлейкина-6 — тоцилизумаба 16 пациентам ожидаемый эффект с улучшением состояния в течение последующих 3–5 дней и устойчивой положительной динамикой был достигнут лишь у 9 пациентов (56 %). В остальных случаях отмечалось стабильно тяжелое состояние или нарастание степени тяжести с необходимостью коррекции схемы лечения. Анализ этих пациентов показал нарастание лейкоцитоза, абсолютного нейтрофилеза, Д-димера, что требовало коррекции схем терапии.

Очевидно, что своевременная коррекция реологических свойств крови вместе со снижением вирусной нагрузки с помощью противовирусных препаратов, действующих против SARS-CoV-2, позволяет приостановить нарастание инфекционно-воспалительных изменений у пациентов, что наблюдали в группе сравнения. Это согласуется с данными литературы [11, 13, 18–20]. Так, среди пациентов с благоприятным течением COVID-19 при поражении легких 25–50 % (у 16 пациентов —

9%) до начала терапии также отмечали высокие значения С-реактивного белка (более 60 мг/л) и интерлейкина-6 (более 5-кратного превышения верхней границы референсных значений). У этих больных отмечали сохранение значений сатурации кислородом на уровне 94–99% с последующим в течение 7 дней значительным улучшением или выздоровлением. Прогрессирование заболевания у пациентов основной группы было связано с обширным поражением легких (КТ 3–4) у 23 пациентов (37%), сердечной недостаточностью — у 17, печеночной недостаточностью — у 8, тромбозами и тромбоемболиями — у 5, выраженной гипергликемией — у 4, почечной недостаточностью — у 3, острым нарушением мозгового кровообращения — у 2. Ухудшение состояния в период наблюдения чаще отмечалось среди пациентов с повышенными показателями Д-димера и интерлейкина-6 в первые сутки от момента госпитализации. Отсутствие положительной динамики (у 9 пациентов) и летальные исходы (3 случая) были зарегистрированы на фоне сопутствующей патологии, что представлено в табл. 6.

отказа пациентов от госпитализации. Показатели клинического анализа крови в большинстве случаев малоинформативны. Повышение уровня трансаминаз, мочевины и креатинина отмечается у некоторых пациентов, безусловно, чаще при тяжелом и крайне тяжелом течении. Высокие значения С-реактивного белка характерны для большинства госпитализированных пациентов.

Заключение. COVID-19 на сегодняшний день стал одним из наиболее изученных заболеваний. Однако до сих пор остаются недостаточно исследованы аспекты особенностей течения этого заболевания в отдельных группах населения, которые нужно учитывать и в настоящее время, когда на фоне снижения заболеваемости и тяжести течения сохраняются случаи летальных исходов, в целом по вкладу существенно превышающие летальность от гриппа и других ОРВИ [1]. Осложненное, прогрессирующее течение COVID-19, несмотря на проводимую терапию, по результатам нашего исследования, регистрировали во всех возрастных группах взрослого населения, чаще у мужчин из числа жителей сельской местно-

Сведения о пациентах, для которых не удалось достичь положительной динамики

Таблица 6

Table 6

Information about patients for whom it was not possible to achieve positive dynamics

Пациент, пол, возраст, год начала заболевания	Сопутствующая патология	Исход
Б., ж., 19 лет, 2020	Осложнения беременности 33 недели, кома 3, ожирение 1–2 степени	Выписан без улучшения
Б., м., 54 года, 2021	Последствия травм, полученных в ДТП	Выписан без улучшения
И., м., 65 лет, 2021	Гипертоническая болезнь 3 стадии гемипарез	Выписан без улучшения
Л., ж., 66 лет, 2020	Гипертоническая болезнь 2 стадии, хроническая сердечная недостаточность 2 стадии	Смерть
М., м., 37 лет, 2020	Без патологии	Смерть
М., м., 68 лет, 2020	Ожирение 1–2 степени	Выписан без улучшения
Н., м., 58 лет, 2020	Гипертоническая болезнь 3 стадии; сахарный диабет 2-го типа, декомп.	Смерть
У., ж., 46 лет, 2020	Псориаз генерализованный	Выписан без улучшения
Х., м., 67 лет, 2020	Гипертоническая болезнь 3 стадии	Выписан без улучшения

Таким образом, результаты исследования подчеркивают, что при COVID-19 наиболее значимыми маркерами осложненного, волнообразного течения с недостаточным ответом на проводимую терапию являются высокие уровни Д-димера, интерлейкина-6 и ферритина. Оценка этих показателей наиболее важна для жителей удаленных от городов поселений, откуда транспортировка в стационар занимает значительное количество времени. Очевидна необходимость их оценки и в амбулаторных условиях, особенно в случаях

сти в возрасте старше 45 лет, имеющих хронические заболевания. Основными прогностическими маркерами осложненного, прогрессирующего течения COVID-19 следует считать высокие показатели Д-димера, интерлейкина-6 и ферритина. Повышение уровня С-реактивного белка, по данным исследования, характерно для госпитализированных пациентов с COVID-19. Значения АЛТ, АСТ и мочевины в среднем были выше у пациентов с неблагоприятным течением, однако их превышения менее выражены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trends in Viral Respiratory Deaths in the United States, 2024. <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/data-research/dashboard>.
2. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Патогенез COVID-19 // *Таврический медико-биологический вестник*. 2020. Т. 23, № 4. С. 113–132. [Khaitovich A.B., Yermachkova P.A. Pathogenesis of COVID-19. *Tauride Medical and Biological Bulletin*, 2020, Vol. 23, No. 4, pp. 113–132 (In Russ.)]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-113-132.
3. Болатова Д.Г., Кайргельдинова М.К., Кажыбай М.Е., Мырзакулова А.С., Турлыбекова С.А., Син М.А., Жупенова Д.Е., Омирзакова П.А. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей по данным детской больницы г. Караганды // *Детские инфекции*. 2022. Т. 21, № 1. С. 45–48. [Bolatova D.G., Kayrgel'dinova M.K., Kazhybay M.Y., Myrzakulova A.S., Turlybekova S.A., Sin M.A., Zhupenova D.Y., Omirzakova P.A. Clinical characteristics of a new coronavirus infection (COVID-19) in children hospitalized in a hospital in Karaganda. *Children infectious*, 2022, Vol. 21, No. 1, pp. 45–48 (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-45-48.
4. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты // *Архивъ внутренней медицины*. 2020. № 2. С. 87–93 [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (COVID-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 2020, No. 2, pp. 87–93 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
5. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
6. Kimura H., Francisco D., Conway M., Martinez F.D., Vercelli D., Polverino F., Billheimer D., Kraft M. Type 2 inflammation modulates AПФ2 and TМPRSS2 in airway epithelial cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 80–88. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
7. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., Iosifidis C., Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) // *Int. J. Surg.* 2020. No. 76. P. 71–76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
8. Chang J.H., Huang E.P.C., Chen C.H., Fan C.Y., Deng Y.R., Sung C.W. Differences in the characteristics and patterns of adult emergency department return visits before and after the coronavirus disease 2019 outbreak // *J. Formos. Med. Assoc.* 2023. No. 23. P. 74–78. doi: 10.1016/j.jfma.2023.03.007.
9. Тепаев Р.Ф., Вишневский В.А., Кузин С.А., Савлук Ю.В., Гордеева О.Б., Пыталь А.В., Мурашкин Н.Н. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 5. С. 396–401. [Тераев R.F., Vishnevskiy V.A., Kuzin S.A., Savluk Iu.V., Gordeeva O.B., Pytal A.V., Murashkin N.N. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia. A Clinical Case. *Pediatric pharmacology*, 2018. Vol. 15, No. 5, pp. 396–401 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i5.1962.
10. Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Шушакова Е.К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика // *Эпидемиология и инфекционные болезни: актуальные вопросы*. 2020. Т. 10, № 2. С. 62–69. [Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Shushakova E.K. Role of desintoxication and antioxidant therapy for COVID-19: theory and practice. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2020, Vol. 10, No. 2, pp. 62–69 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2020.10.3.62-9.
11. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Гарбузов А.А., Никольская М.В., Разживина В.А., Филон О.В. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020. Т. 10, № 4. С. 38–44. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A., Garbuzov A.A., Nikolskaya M.V., Razzhivina V.A., Filon O.V. The necessity and safety of the use of favipiravir in the treatment of adult patients with mild forms of COVID-19. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2020, Vol. 10, No. 4, pp. 38–44 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2021.10.4.38-44.
12. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022). Москва. 2022. 224 с. [Temporary guidelines. «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019)», Version 15 by 22.02.2022. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 224 p. (In Russ.)].
13. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Плоскирева А.А. Влияние антикоагулянтной терапии на течение COVID-19 у коморбидных пациентов // *Вопросы вирусологии*. 2021. Т. 66, № 1. С. 40–46. [Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Ploskireva A.A. Effect of anticoagulant therapy on the course of COVID-19 in comorbid patients. *Problems of Virology*, 2021, Vol. 66, No. 1, pp. 40–46 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-14.
14. Попова А.Ю., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Мадазимов М.М., Холматова К.Ш., Кедрова О.В., Смелянский В.П., Скрыбина С.В., Ахмедов У.Б., Шарова И.Н., Эралиев У.Э., Абдухалилова Г.К., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Акимкин В.Г., Акбаров Т.Ю., Рахматуллаева Ш.Б., Жанибеков Ж.Ж. Опыт международного сотрудничества по организации учреждениями здравоохранения противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19 в Республике Узбекистан // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021. № 3. С. 122–128. [Popova A.Yu., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Madazimov M.M., Kholmatova K.Sh., Kedrova O.V., Smelyansky V.P., Scryabina S.V., Akhmedov U.B., Sharova I.N., Eraliev U.E., Abdukhalilova G.K., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Akimkin V.G., Akbarov T.Yu., Rakhmatullaeva Sh.B., Zhanibekov Zh.Zh. Experience in International

- Cooperation on Organization of Anti-Epidemic Measures by Health Care Institutions under COVID-19 Pandemic in the Republic of Uzbekistan. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2021, No. 3, pp. 122–128 (In Russ.). doi: 10.21055/03701069-2021-3-122-128.
15. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. No. 135. P. 2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
16. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide analysis // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55, No. 5. P. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
17. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020. Vol. 18, No. 4. P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
18. Spinner C.D., Gottlieb R.L., Criner G.J. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2020. No. 324. P. 1048–1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
19. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G., Asperges E., Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 24. P. 2327–2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
20. Cox R.M., Wolf J.D., Plemper R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets // *Nature Microbiology*. 2021. Vol. 6, No. 1. P. 11–18. doi: 10.1038/s41564-020-00835-2.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 28.11.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Т. А. Руженцова. Вклад в сбор данных — Ж. Ж. Жанибеков, Д. Б. Мирзажонова. Вклад в анализ данных и выводы — Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, О. Ю. Борисова. Вклад в подготовку рукописи — Н. А. Мешкова.

Сведения об авторах:

Руженцова Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Московского медицинского университета «РЕАВИЗ»; 107564, Москва, ул. Краснобогатерская, д. 2, стр. 2; e-mail: ruzhencova@gmail.com; ORCID 0000–0002–6945–2019;

Мирзажонова Донохон Баходировна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; 100133, Ташкент, ул. Заковат, д. 2; e-mail: tmainfection@mail.ru; ORCID 0000–0002–7405–0866;

Жанибеков Жанабай Жумабаевич — кандидат медицинских наук, главный инфекционист Республики Каракалпакстан, главный врач Республиканской детской инфекционной больницы Республики Каракалпакстан; 230100, Нукус, ул. К. Айымбетова, д. 33; e-mail: janibekov3001@gmail.com; ORCID 0009–0009–5223–1429;

Хавкина Дарья Александровна — младший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: havkina@gmail.com; ORCID 0000–0001–5919–9841;

Чухляев Павел Владимирович — младший научный сотрудник научного клинико-диагностического отдела федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: pafachka@gmail.com; ORCID 0000–0003–1210–1215;

Борисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; e-mail: olgaborisova@mail.ru; ORCID 0000–0001–6316–5046;

Мешкова Наталья Андреевна — студентка VI курса Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; e-mail: nataliaandreevnamesh@gmail.com; ORCID 0000–0003–3904–7108.

УДК 616-002.5:575.164

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-78-84>

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ M1 И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА С ФОРМИРОВАНИЕМ И РАЗМЕРАМИ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

^{1,2}М. А. Алыменко*, ³Н. Э. Колчанова, ²Р. Ш. Валиев, ²Н. Р. Валиев, ¹Н. П. Балобанова, ⁴Е. В. Гаврилюк,⁴А. В. Полоников, ⁴В. М. Коломиец, ⁴Г. С. Маль, ⁴В. А. Рагулина, ¹Я. А. Сафонов¹Университет «Синергия», Москва, Россия²Казанская государственная медицинская академия — филиал учреждения дополнительного профессионального образования

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

³Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь⁴Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов *GSTM1* (E/D) и *TNF-α* (−308G>A (rs1800629)) с формированием и размерами полостей распада у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 335 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 212 человек, хронический туберкулез легких — 123 человека) в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Для проведения молекулярно-генетических исследований у 335 человек была взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Agtow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Agtow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: *GSTM1* (E/D) и *TNF-α* (−308G>A (rs1800629)).

Результаты и их обсуждение. У больных с туберкулезом легких генотип *DD* гена *GSTM1* (E/D) и генотип *GG* гена *TNF-α* −308G>A (rs1800629) наиболее часто ассоциируется с формированием размеров полостей распада.

Заключение. Целесообразно внедрить в практику врача-фтизиатра генотипирование генов *GSTM1* и *TNF-α* с целью прогнозирования вероятности формирования размеров полостей распада у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: ферменты биотрансформации ксенобиотиков, фактор некроза опухоли альфа, полиморфизм генов, деструкция

* Контакт: Алыменко Максим Алексеевич, maxim.alymenko@gmail.com

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF THE GLUTATHIONE S TRANSFERASE M1 GENE AND TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA WITH THE FORMATION AND SIZE OF DECAY CAVITIES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}M. A. Alymenko*, ³N. E. Kolchanova, ²R. Sh. Valiev, ²N. R. Valiev, ¹N. P. Balobanova, ⁴E. V. Gavriluk, ⁴A. V. Polonikov,⁴V. M. Kolomietz, ⁴G. S. Mal, ⁴V. A. Ragulina, ¹Ya. A. Safonov¹University «Synergy», Moscow, Russia²Kazan State Medical Academy — branch of the institution of Additional Professional Education of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia³Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus⁴Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The aim. To study the association of polymorphic variants of the *GSTM1* (E/D) and *TNF-α* (308G>A (rs1800629)) genes with the formation of decay cavity sizes in patients with pulmonary tuberculosis.

Material and methods. The study group is represented by 335 patients suffering from pulmonary tuberculosis (212 people were diagnosed with pulmonary tuberculosis for the first time, 123 people with chronic pulmonary tuberculosis) aged 18 to 65

years, receiving an intensive phase of chemotherapy. To conduct molecular genetic studies, 335 people had whole blood taken from a vein into a test tube with EDTA. Genomic DNA was isolated using Arrow Blood DNA 500 reagent kits from whole blood (at the NorDiag Arrow station). After, the polymerase chain reaction was staged in real time using sets of reagents for genotyping SNPs: *GSTM1* (*E/D*) and *TNF-α* ($-308G>A$ (*rs1800629*)).

Results and discussion. In patients with pulmonary tuberculosis, the genotype DD of the gene *GSTM1* (*E/D*) and the genotype GG of the gene *TNF-α* $-308G>A$ (*rs1800629*) is most often associated with the formation of the size of decay cavities.

Conclusion. It is advisable to introduce genotyping of the *GSTM1* and *TNF-α* genes into the practice of a phthisiologist in order to predict the probability of the formation of the size of decay cavities in patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: xenobiotic biotransformation enzymes, tumor necrosis factor alpha, gene polymorphism, destruction

* Contact: Alymenko Maxim Alekseyevich, maxim.alymenko@gmail.com

© Алыменко М.А. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алыменко М.А., Колчанова Н.Э., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Балобанова Н.П., Гаврилюк Е.В., Полоников А.В., Коломиец В.М., Маль Г.С., Рагулина В.А., Сафонов Я.А. Ассоциация полиморфизма гена глутатион-S-трансферазы M1 и фактора некроза опухоли альфа с формированием и размерами полостей распада у больных туберкулезом легких // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 78–84, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-78-84>.

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

For citation: Alymenko M.A., Kolchanova N.E., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Balobanova N.P., Gavriluk E.V., Polonikov A.V., Kolomietz V.M., Mal G.S., Ragulina V.A., Safonov Ya.A. Association of polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene and tumor necrosis factor alpha with the formation and size of decay cavities in patients with pulmonary tuberculosis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 78–84, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-78-84>.

Введение. Известно, что туберкулез легких является мультифакториальным заболеванием, в формировании которого играют роль не только факторы внешней среды, но и генетические особенности макроорганизма [1].

В настоящее время проведено достаточно много исследований, посвященных исследованию ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК) в формировании как соматической, так и инфекционной патологии [2]. Следует отметить, что ФБК принимают участие не только в обезвреживании чужеродных веществ, но и медиаторов воспаления [3]. При многих видах патологии, в том числе и инфекционной, достаточно хорошо изучен полиморфизм генов фактора некроза опухоли (*TNF-α*), однако исследования, посвященные ассоциации данного цитокина с туберкулезной патологией, носят противоречивый характер [4]. В одних исследованиях показано, что сама по себе роль *TNF-α* не играет никакой роли в формировании туберкулезной инфекции, а в других — наоборот, отмечена прямая корреляционная связь с развитием инфильтративного туберкулеза легких [5–8]. С целью оценки выраженности воспалительного процесса при ряде вирусных заболеваний предла-

гается определять содержание *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6* и *IFN-γ* [9].

В настоящее время имеются многочисленные сведения о роли цитокинов в формировании протективного иммунитета при туберкулезе легких, однако прямых данных об участии *TNF-α* в развитии деструктивных изменений легочной ткани до настоящего времени нет [10]. В работах ряда ученых показано, что ключевую роль в формировании деструкции легочной ткани играет не столько само содержание уровня *TNF-α*, сколько соотношение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, другие исследователи утверждают, что высокий уровень продукции данного цитокина напрямую связан с формированием деструкции легочной ткани [11–13]. Ряд авторов в своих исследованиях приводят данные об участии *TNF-α* в формировании хронического воспалительного процесса [14].

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что деструкция легочной ткани статистически значимо ассоциирована с генами *GSTM1* (*E/D*) и *TNF-α* ($308G>A$ (*rs1800629*)) [15].

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов *GSTM1* (*E/D*) и *TNF-α* ($-308G>A$)

(rs1800629) с формированием и размеров полостей распада у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 335 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 212 человек, хронический туберкулез легких — 123 человека), в возрасте от 18 до 65 лет, получающими интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились тяжелые сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (выписка из Протокола № 04/05 заседания Комитета по этике от 27.05.2021).

Среди 335 больных туберкулезом легких мужчин было 76,7% (257 чел.), женщин — 23,3% (78 чел.). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,4 года.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких, который установлен в 40,3% наблюдений. На втором месте был диссеминированный туберкулез легких — 35,2%, в 19,7% случаев определяли фиброзно-кавернозный туберкулез легких, в 4,8% — очаговый туберкулез легких.

Генотипирование пациентов туберкулезом легких проводилось в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (г. Курск).

Для проведения молекулярно-генетических исследований у 335 человек была взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs: *GSTM1* (*E/D*) и *TNF-α* (–308G>A (rs1800629)).

Постановка проводилась согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного «слепого» отбора 100 пациентов

и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР-РВ (по одной ПЦР-плашке для каждого SNP).

Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100% воспроизводимость результатов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 26 и MS Excel 2013.

Ассоциации аллелей и генотипов, изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к объему полостей распада у больных туберкулезом легких оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия 2 ($df=1$) и отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI).

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что носительство определенных генотипов ферментов метаболизма ксенобиотиков могут оказывать существенное влияние на восприимчивость к возникновению туберкулеза легких, в том числе на формирование объемов распада легочной ткани.

В ходе проведенного исследования было установлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких генотип *DD* гена *GSTM1* в 52,7% случаев статистически значимо ($p<0,0001$) ассоциируется с формированием размеров полостей распада до 2 см в диаметре, в то время как генотип *EE* данного гена — в 47,3% ($p<0,0001$) случаев, генотип *DD* данного гена в 62,5% ($p<0,0001$) случаев ассоциирован с формированием полостей распада от 2 до 4 см в диаметре, в то время как генотип *EE* — в 37,5% случаев ($p<0,0001$), генотип *DD* в 52,3% ($p<0,0001$) случаев ассоциирован с формированием размеров полостей распада более 4 см, в то время как генотип *EE* — в 47,7% случаев ($p<0,0001$) (рис. 1).

Установлено, что у больных с хроническим туберкулезом легких генотип *DD* гена *GSTM1* в 69,2% случаев ассоциирован с развитием полостей распада до 2 см в диаметре ($p<0,0001$), а генотип *DD* данного гена — в 30,8% случаев ($p<0,0001$), генотип *DD* данного гена в 65,0% случаев ($p<0,0001$) ассоциировался с формированием размеров полостей распада от 2 до 4 см в диаметре, в то время как генотип *EE* данного гена — в 30,2% случаев ($p<0,0001$), генотип *DD* данного гена в 69,8% случаев ($p<0,0001$) ассоциировался

с формированием размеров полостей распада более 4 см в диаметре, а генотип *EE* — в 30,2% случаев ($p<0,0001$) (рис. 2).

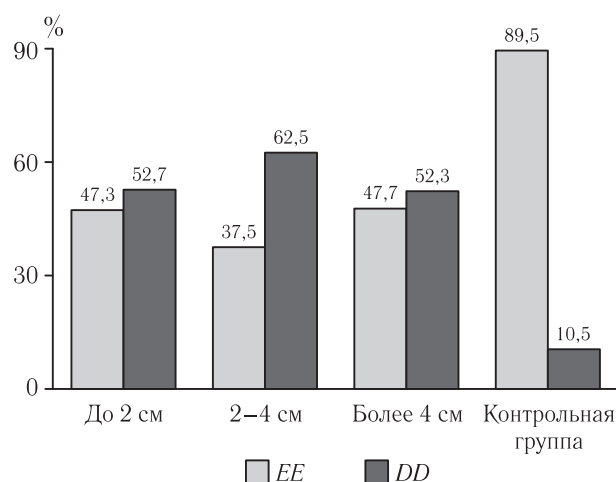


Рис. 1. Ассоциация генотипа *GSTM1* у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с формированием размеров полостей распада ($p<0,0001$)

Fig. 1. Association of the *GSTM1* genotype in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with the formation of decay cavity sizes ($p<0,0001$)

Выявлено, что генотип *GG* гена *TNF-α* –308G>A (rs1800629) у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 61,3% случаев ассоциировался с формированием размеров полостей распада

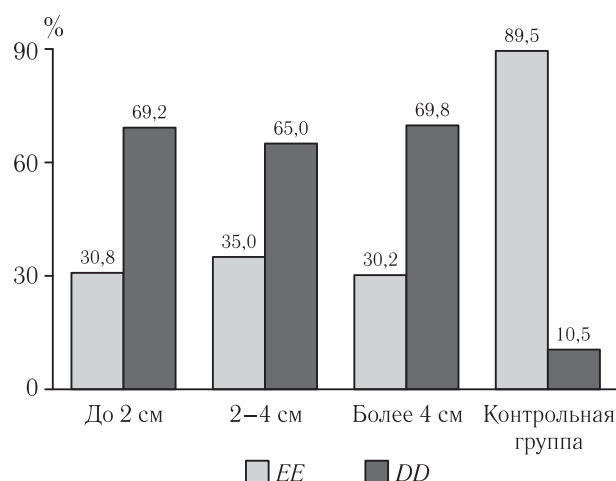


Рис. 2. Ассоциация генотипа *GSTM1* у больных с хроническим туберкулезом легких с формированием размеров полостей распада ($p<0,0001$)

Fig. 2. Association of the *GSTM1* genotype in patients with chronic pulmonary tuberculosis with the formation of decay cavity sizes ($p<0,0001$)

до 2 см в диаметре ($p<0,0001$), а генотип *GA* данного гена — в 38,7% случаев ($p<0,0001$), в то время как генотип *GG* данного гена в 66,7% случаев ассоциировался с формированием размеров полостей

распада от 2 до 4 см в диаметре ($p=0,07$), а генотип *GA* данного гена — в 33,3% случаев ($p=0,07$), генотип *GG* данного гена в 40,0% случаев ($p=0,1$) ассоциировался с формированием размеров полостей распада более 4 см, а генотип *GA* — в 60,0% случаев ($p=0,1$) (рис. 3).

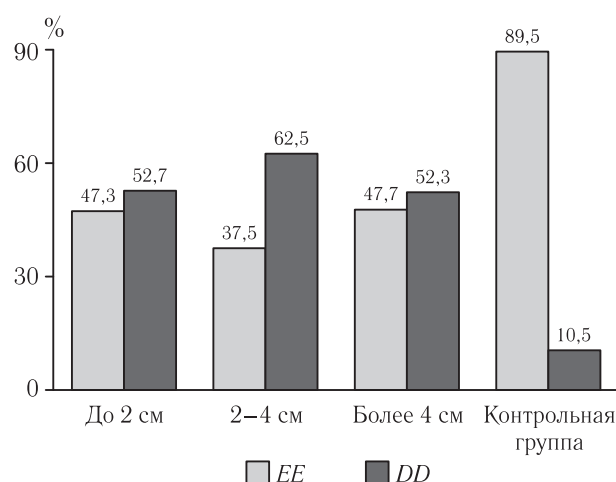


Рис. 3. Ассоциация генотипа *TNF-α* у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с формированием размеров полостей распада ($p<0,0001$)

Fig. 3. Association of *TNF-α* genotype in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis with the formation of decay cavity sizes ($p<0,0001$)

Установлено, что у больных с хроническим туберкулезом легких генотип *GG* гена *TNF-α* –308G>A (rs1800629) в 62,2% случаев статистически значимо ($p<0,0001$) ассоциировался с формированием полостей распада до 2 см в диаметре, а генотип *GA* данного гена — в 37,8% случаев ($p<0,0001$), в то время как генотип *GG* данного гена в 60,0% случаев ($p<0,0001$) ассоциировался с формированием размера полостей распада от 2 до 4 см в диаметре, а генотип *GA* данного гена — в 40,0% случаев ($p<0,0001$), генотип *GG* данного гена в 55,6% случаев ($p=0,1$) ассоциировался с формированием размеров полостей распада более 4 см в диаметре, в то время как генотип *GA* — в 44,4% случаев ($p=0,1$) (рис. 4).

В ходе проведенного исследования было выявлено, что определенные генотипы гена *GSTM1* статистически значимо ассоциировались с формированием размеров полостей распада легочной ткани. Можно предположить, что в полученных статистически значимых ассоциациях определенных генотипов *GSTM1* играют роль их белковые продукты, которые, в свою очередь, участвуют в метаболизме медиаторов воспаления, что может быть связано с размерами полостей распада легочной ткани.

Что касается $TNF-\alpha$, то следует отметить, что данный цитокин участвует во многих иммунологических реакциях, а при туберкулезной инфекции

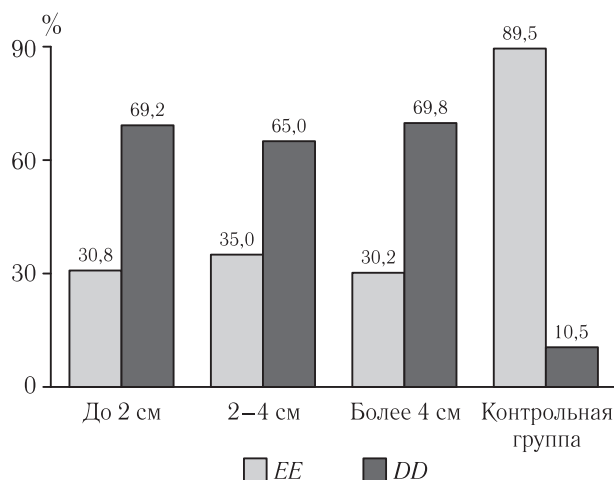


Рис. 4. Ассоциация генотипа $TNF-\alpha$ у больных с хроническим туберкулезом легких с формированием размеров полостей распада ($p < 0,0001$)

Fig. 4. Association of $TNF-\alpha$ genotype in patients with chronic pulmonary tuberculosis with the formation of decay cavity sizes ($p < 0.0001$)

играет роль как медиатор гранулематозной реакции. Вполне вероятно, наибольший процент ассоциированных генотипов $TNF-\alpha$ с формированием размеров полостей распада связан с продукцией данного цитокина.

Закключение. Результаты проведенного исследования позволили сделать заключение о том, что одним из предполагаемых функциональных механизмов, лежащих в основе полученных ассоциаций генотипов, может быть участие белковых продуктов соответствующих генов в метаболизме эндогенных ксенобиотиков, в том числе многочисленных медиаторов воспалительных реакций, поскольку метаболизм ксенобиотиков через глутатион-опосредованную детоксикацию играет важ-

ную роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков, в формировании резистентности к лекарственным препаратам и предотвращении поломок ДНК. Таким образом, можно сделать следующие выводы.

Выводы.

1. Установлено, что у больных с впервые выявленным туберкулезом легких генотип DD гена $GSTM1$ в 1,2, 1,66 и 1,09 раза чаще ассоциируется с формированием размеров полостей распада до 2 см, от 2 до 4 см, более 4 см в диаметре соответственно, чем генотип EE гена $GSTM1$.

2. У больных с хроническим туберкулезом легких генотип DD гена $GSTM1$ в 2,3; 2,1 и 2,3 раза чаще ассоциируется с формированием размеров полостей распада до 2 см, от 2 до 4 см, более 4 см в диаметре соответственно, чем генотип EE гена $GSTM1$.

3. Выявлено, что генотип GG гена $TNF-308G > A$ (rs1800629) у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в 1,5 и 2,0 раза чаще ассоциируется с формированием размеров полостей распада до 2 см и от 2 до 4 см соответственно, чем генотип GA данного гена.

4. Установлено, что у больных с хроническим туберкулезом легких генотип GG гена $TNF-308G > A$ (rs1800629) в 1,64, 1,5 и в 1,2 раза чаще ассоциируется с формированием размеров полостей распада до 2 см, от 2 до 4 см, более 4 см в диаметре соответственно, чем генотип GA данного гена.

5. Целесообразно внедрить в практику врача фтизиатра генотипирование генов $GSTM1$ и $TNF-\alpha$ как дополнения к общепринятому алгоритму ведения пациентов, в том числе на фоне лечения, с целью прогнозирования вероятности формирования размеров полостей распада у больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // *Профилактическая медицина*. 2019. Т. 3. С. 26–29 [Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsov M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Preventive medicine*, 2019, Vol. 3, pp. 26–29 (In Russ.)].
2. Michael L., Scott M. Catherine M. Unusual Biotransformation Reactions of Drugs and Drug Candidates. Genetics and evolution of tuberculosis pathogenesis: New perspectives and approaches // *Infection Genetic Evolution*. 2020. Vol. 81. P. 104204. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104204.
3. Emre M. Unusual Biotransformation Reactions of Drugs and Drug Candidates // *Drug Metab. Dispos.* 2023. Vol. 51, No. 4. P. 413–426. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000744>.
4. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64, № 4. С. 79–87 [Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V., Novitsky V.B., Kononova T.E., Chumakova S.P., Patysheva M.R.

- Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Pathological physiology and experimental therapy*, 2020, Vol. 64, No. 4, pp. 79–87 (In Russ.). doi: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87.
5. Lin Q., Chen X., Dai X. The association of cytokine gene polymorphism with tuberculosis susceptibility in several regional populations // *Cytokine*. 2022. P. 1–14. doi: 10.1016/2022.155915.
6. Bo H., Moure U., Yang Y., Pan J., Li L., Wang M., Ke X., Cui H. Mycobacterium tuberculosis — macrophage interaction // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. No. 13. P. 1–14. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
7. Sima C., Smith D., Petersen D., Schurz H., Uren C., Moller M. The immunogenetics of tuberculosis (TB) susceptibility // *Immunogenetics*. 2023. Vol. 75, No. 3. P. 215–230. doi: 10.1007/s00251-022-91-01-290-5.
8. Amoras E., Morais T., Ferreira R., Gomes S., Sousa F., Ishak R. Association of Cytokine Gene Polymorphism and Teir Impact on Active, and Latent Tuberculosis in Braziles Amazon Region. *Biomolecules*. 2023. Vol. 13. P. 1–14. doi: 10.3390/biom13101541
9. Dayvson M., Juliana P., Joses V., Joaquim S., Thaísa R. et al. Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HIV-8 coinfection // *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93, No. 6. P. 4033–4037. doi: 10.1002/jmv.26516. Epub 2020 Sep 28.
10. Сартаева Г.Ш., Исаева А.Г., Рахышева А.А. Особая роль фактора некроза опухоли-альфа в противотуберкулезном ответе (литературный обзор) // *Вестник КазНМУ*. 2018. № 4. С. 69–73 [Sartaeva G.Sh., Isaeva A.G., Rakhysheva A.A. The special role of tumor necrosis factor-alpha in the antitubercular response (literature review). *Bulletin of KazNMU*, 2018, No. 4, pp. 69–73 (In Russ.)].
11. Barnacle J., Davis A., Wilkinson R. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculosis meningitis // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 9, No. 14. P. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326651.
12. Boni F., Handi I., Kaundi L., Shrestha K., Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement // *Infection. Genetics and Evolution*. 2022. Vol. 97. P. 1–6. doi: 10.1016/j.meegid.2021.105166.
13. Живечкина А.Е., Рапшаева А.В. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Т. 14, № 4. С. 17–28. [Zhivchikova A.E., Lapshaeva A.V. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary. *Astrakhan Medical Journal*, 2019, Vol. 14, No. 4, pp. 17–28 (In Russ.)].
14. Hunter R.L., Jagannath C., Actor J.K. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice:contradiction of long-held beliefs // *Tuberculosis*. 2007. Vol. 4, No. 87. P. 267–278. 10.1016/j.tube.2006.11.003.
15. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 8. С. 25–30. [Alymenko M.A., Valiev R.S., Valiev N.R. et al. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic and cytokine biotransformation enzymes with destruction of lung tissue in tuberculosis patients. *Tuberculosis and lung diseases*, 2022, Vol. 100, No. 8, pp. 25–30 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 08.01.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Р.Ш. Валиев, Н.П. Балобанова, А.В. Полоников, М.А. Алыменко, Н.Э. Колчанова, Е.В. Боева, Е.В. Гаврилюк. Вклад в сбор данных — М.А. Алыменко, В.М. Коломиец, Г.С. Маль, В.А. Ругулина. Вклад в анализ данных и выводы — М.А. Алыменко, Н.Э. Колчанова, Е.В. Боева, Е.В. Гаврилюк. Вклад в подготовку рукописи — М.А. Алыменко, Р.Ш. Валиев, Н.Р. Валиев, Н.П. Балобанова, Я.А. Сафонов.

Сведения об авторах:

Алыменко Максим Алексеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры общей биологии и фармации Университета «Синергия»; 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; 125190, Ленинградский пр-т, д. 80; e-mail: maxim.alymenko@gmail.com; ORCID 0000–0003–1946–1379;

Колчанова Наталья Эдуардовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5; ORCID 0000–0002–4501–7821;

Валиев Равиль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, главный фтизиатр Приволжского федерального округа, заслуженный врач России и Республики Татарстан, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; e-mail: ravil.valiev@tatar.ru; ORCID 0000–0001–8353–8655;

Валиев Наиль Равилович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань ул. Муштары, д. 11; e-mail: nailvaliev@yandex.ru; ORCID 0000–0002–6702–6243;

Балобанова Наталья Петровна — кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой общей биологии и фармации, негосударственного образовательного учреждения высшего образования «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», медицинский факультет; 125190, Ленинградский пр., д. 80; e-mail: Balobanova.np@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1946–1379;

Гаврилюк Евгения Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного образования федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская областная многопрофильная клиническая больница», e-mail: ganneta@list.ru; ORCID 0000–0001–5904–2828;

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: polonikov@rambler.ru; ORCID 0000–0001–6280–247X;

Коломиец Владислав Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ganneta@list.ru; ORCID 0000–0001–6280–247X;

Маль Галина Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей фармакологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mgalina.2013@mail.ru; ORCID 0000–0003–2723–781X;

Рагулина Вера Алексеевна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей биохимии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lev.ivanowa@yandex.ru; ORCID 0000–0002–9461–9255;

Сафонов Ярослав Алексеевич — студент V курса медицинского факультета негосударственного образовательного учреждения высшего образования «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», медицинский факультет; 125190, Ленинградский пр., д. 80; e-mail: ozymandis00@gmail.com; ORCID 0009–0002–5182–8660.

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОЦЕНКЕ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹О. Н. Браженко, ^{1,2}А. И. Лощакова*

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Противотуберкулезный диспансер № 14, Санкт-Петербург, Россия

В настоящем исследовании проведена комплексная инструментальная оценка вегетативного статуса больных туберкулезом без сочетания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в начале лечения и в динамике, выявлена структура дисфункции по вариабельности сердечного ритма. Коррекция выявленных нарушений будет способствовать повышению эффективности лечения при комплексном индивидуализированном подходе.

Цель: оценка вегетативного статуса больных туберкулезом без сочетания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в динамике проводимого лечения методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и определение его клинической значимости.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 195 человек. Из них были сформированы две группы: контрольная группа (КГ) из 70 здоровых лиц и группа наблюдения (ГН) из 125 впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, в которой выделено две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 64 больных туберкулезом легких, во 2-ю — 61 больной туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Структура вегетативной нервной системы изучалась с применением компьютерного комплекса для обработки варикардиограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2.51» (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 10.12.2007 № ФСР 2007/01390). Все пациенты были обследованы в однотипных условиях. Расчеты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

Результаты и их обсуждение. Приведены данные по оценке состояния и динамики показателей общей мощности спектра RR-интервалов варикардиограммы (ТР) в КГ и у больных туберкулезом без сочетания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в 1-й и 2-й подгруппах ГН в процессе проводимого лечения. При сравнении частоты ТР выше «зоны нормы» в КГ и в подгруппе 1 ГН ($t_1=3,30$; $p_1<0,01$; $t_2=1,70$; $p_2>0,05$), в КГ и в подгруппе 2 ГН ($t_1=3,51$; $p_1<0,01$; $t_2=2,64$; $p_2<0,01$) статистически значимые различия были выявлены в 1-й подгруппе ГН до лечения и во 2-й подгруппе ГН до и после лечения. Высокое достоверное снижение уровня показателей ТР выше «зоны нормы» у больных 1-й и 2-й подгрупп ГН до назначения лечения свидетельствовало о значительной мобилизации резервов регуляторных систем организма, необходимой для поддержания жизнедеятельности. К концу проводимого госпитального этапа лечения восстановление уровня ТР не произошло у больных 2-й подгруппы ГН. Оно и явилось маркером более выраженного нарушения регуляции у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Заключение. Проведенная оценка состояния регуляторных систем и резервов организма по показателям вариабельности сердечного ритма показала, что у обследованных здоровых лиц они находились на уровнях, обеспечивающих организму нормальное гомеостатическое равновесие организма при нормальной работе регуляторных систем не выше уровня функционального напряжения с высокой мобилизацией ресурсов. У больных туберкулезом легких состояние регуляторных систем находилось на более низком уровне, особенно у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, туберкулез легких, вариабельность сердечного ритма, туберкулез и ВИЧ-инфекция, спектральный анализ, варикардиограмма, интервалограмма

* Контакт: Лощакова Анна Игоревна, 9752827@mail.ru

ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN ASSESSING THE AUTONOMIC STATUS OF TUBERCULOSIS PATIENTS AND IN COMBINATION WITH HIV INFECTION

¹O. N. Brazhenko, ^{1,2}A. I. Loshchakova*

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²Tuberculosis Dispensary No. 14, St. Petersburg, Russia

In this study, a comprehensive instrumental assessment of the autonomic status of tuberculosis patients and those with concomitant HIV infection at the beginning and during treatment was conducted, revealing the structure of dysfunction through heart rate variability analysis. Correcting the identified disorders will enhance the effectiveness of treatment through a comprehensive individualized approach.

The aim of the study: to assess the autonomic status of patients with tuberculosis and concomitant HIV infection during the course of treatment using spectral analysis of heart rate variability and to determine its clinical significance.

Materials and methods. The study involved 195 participants. They were divided into two groups: a control group of 70 healthy individuals and an observation group of 125 newly diagnosed patients with infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis, further divided into two subgroups. The first subgroup included 64 patients with pulmonary tuberculosis, and the second subgroup included 61 patients with tuberculosis combined with HIV infection. The structure of the autonomic nervous system was studied using the computer complex «Varicard 2.51» for processing variocardiograms and analyzing heart rate variability (Registration certificate for medical device dated 10.12.2007 No. FSR 2007/01390). All patients were examined under identical conditions. Calculations were performed using SPSS Statistics v. 23.

Results and discussion. The data on the assessment of the state and dynamics of the total power spectrum of RR intervals (TP) in the control group and in patients with tuberculosis and concomitant HIV infection in subgroups 1 and 2 of the observation group during treatment are presented. When comparing the frequency of TP above the «normal zone» in the control group and subgroup 1 of the observation group ($t_1 = 3.30$; $p_1 < 0.01$; $t_2 = 1.70$; $p_2 > 0.05$), in the control group and subgroup 2 of the observation group ($t_1 = 3.51$; $p_1 < 0.01$; $t_2 = 2.64$; $p_2 < 0.01$), statistically significant differences were found in subgroup 1 before treatment and in subgroup 2 before and after treatment. The significant decrease in TP levels above the «normal zone» in patients of subgroups 1 and 2 before treatment indicated significant mobilization of the body's regulatory system reserves needed to maintain vital functions. By the end of the hospital treatment stage, TP levels had not recovered in patients of subgroup 2, marking more pronounced regulatory disturbances in patients with pulmonary tuberculosis combined with HIV infection.

Conclusion. The assessment of the state of regulatory systems and the body's reserves based on heart rate variability indicators showed that in healthy individuals, these systems were at levels ensuring the body's normal homeostatic balance with the regulatory systems functioning normally without excessive stress and high resource mobilization. In patients with pulmonary tuberculosis, the state of regulatory systems was at a lower level, especially in patients with concomitant HIV infection.

Keywords: autonomic dysfunction, pulmonary tuberculosis, heart rate variability, tuberculosis and HIV infection, spectral analysis, variocardiogram, intervalogram

* Contact: Loshchakova Anna Igorevna, 9752827@mail.ru

© Браженко О.Н., Лощакова А.И., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Браженко О.Н., Лощакова А.И. Анализ вариабельности сердечного ритма при оценке вегетативного статуса больных туберкулезом и при сочетании с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 85–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-85-93>.

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

For citation: Brazhenko O.N., Loshchakova A.I. Analysis of heart rate variability in assessing the autonomic status of tuberculosis patients and in combination with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 85–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-85-93>.

Введение. Распространение туберкулеза активизируется при различных условиях. Сегодня необходимо особенно выделить два из них: наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции и низкая эффективность проводимой терапии больных туберкулезом. Несмотря на высокие достижения фармакологической индустрии и внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов, полностью решить этот вопрос по-прежнему не удастся. Это усугубляет адекватное лечение туберкулеза, способствует распространению инфекции и росту числа осложнений [1–4].

Успешная терапия во многих случаях невозможна без учета фундаментальных научных исследований и оптимизации существующих методик лечения [5, 6].

Применение средств патогенетической терапии в комплексном лечении больных туберкулезом усиливает противовоспалительный потенциал проводимой терапии через целенаправленное воздействие на регуляторные системы организма. Вегетативная нервная система играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов при туберкулезе. Выявление вегетативной дисфункции у больных туберкулезом с последующей ее коррекцией приведет к восстановлению иммунного статуса и тем самым обеспечит адекватную реакцию организма в условиях специфического воспаления и будет способствовать повышению эффективности проводимого лечения [7, 8].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является важным неинвазивным методом исследования функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС). ВСР отражает способность сердца реагировать на различные физиологические и внешние стимулы через изменение интервалов между сердечными сокращениями. Изменения ВСР могут служить индикатором вегетативного баланса и общей адаптации организма к стрессовым факторам [9].

Снижение ВСР указывает на дисбаланс в регуляции ВНС и на повышенный риск развития различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронический стресс, депрессию и пр. [10].

Спектральный анализ ВСР является одним из методов анализа временных рядов ВСР, который позволяет разложить сигнал на компоненты различной частоты и оценить вклад каждой из них. Этот метод предоставляет более детальную информацию о вегетативной регуляции, чем просто ана-

лиз временных характеристик. Основные компоненты спектра ВСР включают:

— Низкочастотный компонент (LF): частоты в диапазоне от 0,04 до 0,15 Гц, которые отражают как симпатическую, так и парасимпатическую активность. Этот компонент связан с механизмами регуляции артериального давления и может изменяться при различных состояниях, влияющих на автономную нервную систему.

— Высокочастотный компонент (HF): частоты в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц, ассоциированные в основном с парасимпатической активностью, особенно с дыхательной синусовой аритмией. HF-компонент является индикатором влияния блуждающего нерва и может снижаться при нарушениях парасимпатической регуляции.

— Сверхнизкочастотный компонент (ULF): охватывает частоты ниже 0,003 Гц. Этот компонент является важным индикатором состояния вегетативной нервной системы и общего состояния здоровья организма. В отличие от других частотных компонентов ВСР, таких как низкочастотный (LF) и высокочастотный (HF) компоненты, ULF-компонент менее подвержен влиянию кратковременных физиологических процессов, таких как дыхание или изменения положения тела.

— Общая мощность (TP): суммарная мощность спектра, отражающая общую ВСР. TP является показателем общей вариабельности и может снижаться при ухудшении общего состояния здоровья.

— Соотношение LF/HF: показатель баланса между симпатической и парасимпатической активностью. Соотношение LF/HF используется для оценки вегетативного баланса и может указывать на преобладание одной из систем [11–13].

Спектральный анализ позволяет более детально оценить изменения вегетативного статуса, что особенно важно при изучении пациентов с хроническими заболеваниями, такими как туберкулез. Понимание распределения частотных компонентов ВСР может помочь в выявлении скрытых нарушений вегетативной регуляции, которые могут быть не очевидны при использовании других методов анализа [14, 15]. Влияние туберкулеза на вегетативную нервную систему изучено недостаточно.

Цель: оценка вегетативного статуса больных туберкулезом без сочетания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в динамике проводимого лечения методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и определение его клинической значимости.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 195 человек. Из них были сформированы две группы: контрольная группа (КГ) из 70 здоровых лиц и группа наблюдения (ГН) из 125 впервые выявленных больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких. В ГН выделено две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 64 больных туберкулезом легких, а во 2-ю подгруппу — 61 больной туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, у которых функция ВНС изучалась с применением компьютерного комплекса для обработки кардиоинтервалограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2.51» (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 10.12.2007 № ФСР 2007/01390). Все пациенты были обследованы в однотипных условиях для диагностики вегетативной нервной системы (влияние внешних факторов среды — освещенности помещения, его температуры, цветового фона помещения, звукоизоляции и пр.), а также им были выполнены общеклинические исследования в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике туберкулеза. Расчеты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

Результаты и их обсуждение. Вегетативная нервная система здоровых лиц КГ в большинстве случаев характеризовалась состоянием эйтонии и функциональным напряжением регуляторных систем. Состояние выраженного напряжения регуляторных систем организма, выявленного у больных 1-й подгруппы ГН, подтверждено у них проведением спектрального анализа RR-интервалов ВКГ. Проведенным сравнением мощности высокочастотного (HF), среднечастотного (LF) и низкочастотного (ULF) доменов спектра, отражающих состояние активности парасимпатической, симпатической нервной системы (ПНС, СНС) и гуморальных факторов по их средним величинам достоверного различия не выявлено. Следует отметить, что в уровне всех доменов спектра у больных отмечены более низкие величины показателей HF и более высокие — LF и ULF. Такое состояние отражало высокую напряженность регуляторных систем организма у больных туберкулезом до начала лечения, которая была компенсирована у этих пациентов мобилизацией ресурсов организма. Это подтверждено увеличением у них общей мощности спектра (TP), превысившую величину в КГ на 853,5 мс².

Взаимодействие доменов спектра RR-интервалов ВКГ в регуляторном процессе отражали два

индекса — индекс Mailik (LF/HF, IM), характеризующий состояние симпатовагального баланса и индекс ULF/HF, который определял активность в регуляции гуморальных факторов. Оба эти индексы в 1-й подгруппе больных ГН достоверно отличались от таковых в КГ. Увеличение средних величин IM и ULF/HF связано со снижением в его составляющей величины домена HF, ответственного за активность автономного контура регуляции.

При исследовании средних величин показателей ВКГ у 64 больных 1-й подгруппы ГН через 6 месяцев от начала лечения установлена их динамика. Вместе с изменением средних величин доменов спектра RR-интервалов у больных 1-й подгруппы ГН изменились и индексы LF/HF и ULF/HF. Средние величины их после проведенной терапии значительно снизились. Приведенные данные свидетельствуют о некотором улучшении активности регуляторных систем организма на фоне 6-месячной химиотерапии. Оно было связано со снижением централизации управления, связанным с умеренным снижением у больных активности СНС и гуморальных, а также с начавшимся частичным восстановлением активности автономного контура регуляции, нарушенного туберкулезной интоксикацией (табл. 1).

Состояние выраженного напряжения регуляторных систем организма, выявленного у больных 2-й подгруппы ГН, также подтверждено исследованием спектрального анализа RR-интервалов варикардиограммы. Сравнение средних величин мощностей доменов высокочастотного (HF) и среднечастотного (LF) спектров, отражающих активность обоих отделов ВНС, у больных и в КГ достоверного различия не выявило. Высокий уровень низкочастотного спектра (ULF) у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией отражал высокую активность у этих больных гуморальных факторов. Он существенно отличался от такового в КГ и у больных ГН без ВИЧ-инфекции. Такое состояние отражало очень высокую напряженность регуляторных систем организма у больных туберкулезом ГН до начала лечения. При этом общая мощность спектра RR-интервалов ВКГ при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией (2-я подгруппа ГН) была достоверно ниже, чем в КГ. Это отражало высокую мобилизацию резервов регуляторных систем.

При анализе взаимодействия доменов спектра RR-интервалов ВКГ по индексам Mailik (LF/HF, IM) и ULF/HF во 2-й подгруппе больных ГН (больные

туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией) установлено, что оба они достоверно отличались от таковых в КГ. Высокий уровень их средних величин, как и в 1-й подгруппе ГН (больные туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции), был связан со снижени-

с тенденцией к их улучшению, но восстановления до «зоны нормы» не произошло, что свидетельствовало о сниженном вегетативном ресурсе. Отсутствие выраженной положительной динамики других показателей ВКГ во 2-й подгруппе ГН свиде-

Таблица 1

Состояние и динамика средних величин показателей спектрального анализа у больных туберкулезом легких 1-й подгруппы группы наблюдения до назначения лечения и через 6 месяцев терапии в сравнении со здоровыми людьми контрольной группы

Table 1

The state and dynamics of the average values of spectral analysis indicators in patients with pulmonary tuberculosis of the observation group of the first subgroup before the appointment of treatment and after 6 months of therapy in comparison with healthy people of the control group

Показатели спектрального анализа	Группы и подгруппы обследованных						
	КГ, n=70	ГН, 1-я подгруппа, до лечения, n=64			ГН, 1-я подгруппа, через 6 мес лечения, n=64		
	M±m	M±m	t	p	M±m	t	p
Мощность HF, %	41,1±1,9	33,5±3,8	1,79	>0,05	54,3±3,5	4,03	<0,001
Мощность LF, %	36,4±1,4	38,8±2,6	0,81	>0,05	30,3±2,1	2,54	<0,05
Мощность ULF, %	22,5±1,5	28,0±2,9	1,69	>0,05	15,4±2,3	3,40	<0,01
TP (мощность), мс ²	2666,2±220,6	3519,7±502,1	1,56	>0,05	9269,5±487,2	8,22	<0,001
LF/HF, у. е.	1,13±0,11	1,82±0,22	2,81	<0,01	0,81±0,20	3,40	<0,01
ULF/HF, у. е.	0,76±0,11	2,0±0,5	2,42	<0,05	0,79±0,3	2,08	<0,05

ем влияния в регуляции их составляющей — домена HF, ответственного за автономный контур регуляторного процесса.

При исследовании средних величин показателей ВКГ у больных 2-й подгруппы ГН через 6 месяцев от начала лечения ПТП и АРВТ выявлено высокое

тельствует о более выраженном нарушении регуляторных систем организма у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, значительно больше, чем при туберкулезе легких (табл. 2).

На рис. 1 приведены данные по изучению состояния и динамики одного из компонентов спектрально-

Таблица 2

Состояние и динамика средних величин показателей спектрального анализа у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией до назначения лечения и в динамике через 6 месяцев лечения в сравнении со здоровыми людьми контрольной группы

Table 2

The state and dynamics of the average values of spectral analysis indicators in patients with pulmonary tuberculosis in combination with HIV infection before the appointment of treatment and in dynamics after 6 months of treatment in comparison with healthy people of the control group

Показатели спектрального анализа	Группы и подгруппы обследованных						
	КГ, n=70	ГН, 2-я подгруппа, до лечения, n=61			ГН, 2-я подгруппа, через 6 мес лечения, n=61		
	M±m	M±m	t	p	M±m	t	p
Мощность HF, %	41,1±1,9	34,5±3,7	1,63	>0,05	39,1±4,5	0,82	>0,05
Мощность LF, %	36,4±1,4	32,9±2,7	1,15	>0,05	33,1±2,5	0,54	>0,05
Мощность ULF, %	22,5±1,5	32,7±3,0	3,04	<0,01	28,1±3,6	0,98	>0,05
TP (мощность), мс ²	2666,2±220,6	1359,0±543,9	2,23	<0,05	4663,6±283,9	5,39	<0,001
LF/HF, у. е.	1,13±0,11	1,9±0,2	3,37	<0,01	2,1±0,7	0,28	>0,05
ULF/HF, у. е.	0,76±0,11	1,8±0,3	3,25	<0,01	2,2±0,7	0,53	>0,05

достоверное увеличение средних величин лишь одного показателя TP. Средняя величина его возросла по сравнению с КГ выше почти в 2 раза. Выявлена разноплановая динамика показателей

го анализа ВКГ HF в КГ и у больных 1-й и 2-й подгрупп ГН. HF, отражающий мощность высокочастотного домена спектра RR-интервалов ВКГ и активность ПНС, в КГ ниже «зоны нормы» определен

у 8 человек (8,3%), у больных туберкулезом 1-й подгруппы ГН до назначения лечения — у 33 человек (51,6%), через 6 месяцев — у 35 (54,8%) и во 2-й подгруппе ГН до начала лечения у 30 (49,1%), через 6 месяцев — у 32 (53,3%). При сравнении частоты HF в «зоне нормы» в КГ и ГН-1 ($t_1=2,87$; $p_1<0,01$; $t_2=2,70$; $p_2<0,01$), в КГ и ГН-2 ($t_1=2,47$; $p_1<0,05$; $t_2=2,57$; $p_2<0,05$) выявлены достоверные различия, свидетельствующие о снижении, а при оценке показателей HF ниже «зоны нормы» и об истощении активности в регуляторном процессе ПСНС у больных туберкулезом обеих подгрупп ГН.

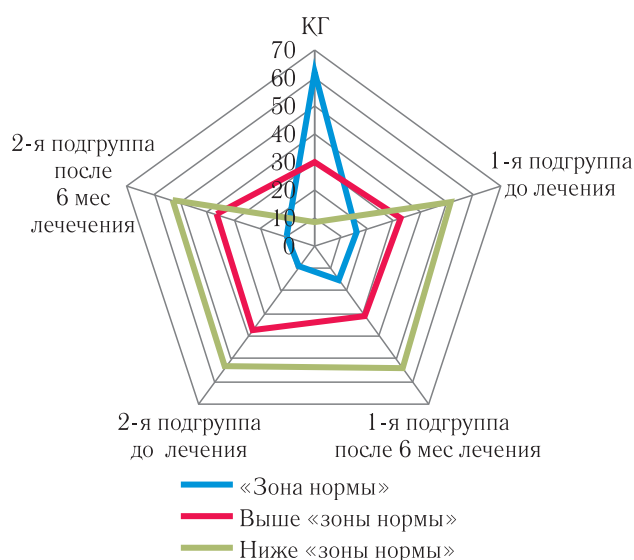


Рис. 1. Состояние и динамика показателей HF у больных группы наблюдения, 1-й и 2-й подгрупп до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в контрольной группе

Fig. 1. The state and dynamics of HF indicators in patients of the observation group of subgroups 1 and 2 before the start of treatment and after 6 months of treatment, and in the control group

На рис. 2 приведена информация по результатам исследования состояния и динамики показателей LF в КГ и у больных туберкулезом ГН в 1-й и 2-й подгруппе в процессе проводимого лечения. Показатель LF, среднечастотный компонент спектра ВКГ ответственный за активность СНС, в КГ определен у 16 человек (26,3%), в 1-й подгруппе ГН до назначения лечения — у 43 человек (67,2%), через 6 месяцев — у 41 (64,5%) и во 2-й подгруппе ГН до начала лечения у 37 (61,3%), через 6 месяцев — у 36 (60%). Сравнением частоты LF выше «зоны нормы» в КГ и в 1-й подгруппе ГН ($t_1=3,07$; $p_1<0,01$; $t_2=2,46$; $p_2<0,05$) и в КГ и во 2-й подгруппе ГН ($t_1=2,20$; $p_1<0,05$; $t_2=2,08$; $p_2<0,05$) выявлены значимые различия, свидетельствующие о состоянии активности СНС у больных туберкулезом обеих обследуемых подгрупп ГН в период госпитального этапа лечения.

Состояние и динамика показателя ULF, являющегося низкочастотным компонентом спектра ВКГ в КГ и у больных туберкулезом обеих подгрупп ГН в период проводимого лечения отражает активность регуляторных гуморальных факторов. В КГ выше «зоны нормы» был у 7 человек (11,7%), в 1-й подгруппе ГН до назначения лечения — у 37 человек (57,7%), через 6 месяцев — у 14 (22,6%) и во 2-й подгруппе ГН до лечения у 35 (58,1%), через 6 месяцев — у 14 (23,3%). Сравнением частоты ULF выше «зоны нормы» в КГ и в 1-й подгруппе ГН ($t_1=3,15$; $p_1<0,01$; $t_2=0,55$; $p_2>0,05$), в КГ и во 2-й подгруппе ГН ($t_1=2,76$; $p_1<0,01$;

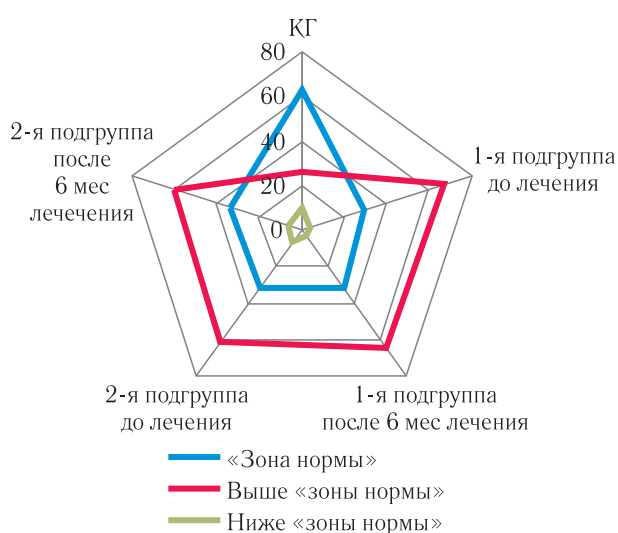


Рис. 2. Состояние и динамика показателей LF у больных группы наблюдения, 1-й и 2-й подгрупп до начала лечения и через 6 месяцев лечения и в контрольной группе

Fig. 2. The state and dynamics of LF indicators in patients of the observation group of subgroups 1 and 2 before the start of treatment and after 6 months of treatment, and in the control group

$t_2=0,58$; $p_2>0,05$) выявлены достоверные различия, свидетельствующие о высокой активности гуморального звена регуляции у больных туберкулезом легких до назначения лечения и о существенном снижении его роли при исследованиях в конце госпитального этапа лечения в двух подгруппах ГН.

Приведены данные по оценке состояния и динамики показателей общей мощности спектра RR-интервалов ВКГ (TR) в КГ и у больных туберкулезом без сочетания и в сочетании его с ВИЧ-инфекцией в 1-й и 2-й подгруппах ГН в процессе проводимого лечения. Показатель TR, являющийся маркером регуляторных систем организма, был выше «зоны нормы» в КГ и в 1-й подгруппе ГН ($t_1=3,30$; $p_1<0,01$; $t_2=1,70$; $p_2>0,05$), в КГ и во 2-й подгруппе ГН ($t_1=3,51$; $p_1<0,01$; $t_2=2,64$; $p_2<0,01$) статистически значимые различия были выявлены в 1-й под-

группе ГН до лечения и во 2-й подгруппе ГН до и после лечения. Высокое достоверное снижение уровня показателей ТР выше «зоны нормы» у больных 1-й и 2-й подгрупп ГН до назначения лечения, свидетельствовало о значительной мобилизации резервов регуляторных систем организма, необходимой для поддержания жизнедеятельности. К концу проводимого госпитального этапа лечения восстановление уровня ТР не произошло у больных 2-й подгруппы ГН. Оно и явилось маркером более выраженного нарушения регуляции у больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Представлены результаты исследования состояния и динамики индекса LF/HF (Mailik, IM) в КГ и в 1-й и 2-й подгруппах ГН. Сравнением частоты IM — маркера активности симпатовагального баланса, был выше «зоны нормы» в КГ и в 1-й подгруппе ГН ($t_1=2,87$; $p_1<0,01$; $t_2=0,86$; $p_2>0,05$), в КГ и во 2-й подгруппе ГН ($t_1=2,58$; $p_1<0,05$; $t_2=2,10$; $p_2<0,05$) выявлены различия, свидетельствующие о достоверном преобладании активности СНС в 1-й подгруппе ГН до лечения и во 2-й подгруппе ГН до и через 6 месяцев лечения.

Результаты изучения состояния и динамики индекса ULF/HF в КГ и в обеих подгруппах ГН отражают активность подкорковых центров и участие в регуляции организма гуморальных факторов. При сравнении частоты индекса ULF/HF выше «зоны нормы» в КГ и в 1-й подгруппе ГН ($t_1=3,30$; $p_1<0,01$; $t_2=1,70$; $p_2>0,05$), в КГ и во 2-й подгруппе ГН ($t_1=3,51$; $p_1<0,01$; $t_2=2,64$; $p_2<0,01$) выявлены статистически значимые различия. Они свидетельствовали о достоверно высокой активности гуморальных факторов, поддерживающих мобилизацию ресурсов организма больных 1-й подгруппы ГН до лечения и во 2-й подгруппе больных ГН до и через 6 месяцев лечения.

Заключение. Проведенная оценка состояния регуляторных систем и резервов организма по показателям вариабельности сердечного ритма

показала, что у обследованных здоровых лиц они находились на уровнях, обеспечивающих организму нормальное гомеостатическое равновесие организма при нормальной работе регуляторных систем не выше уровня функционального напряжения с высокой мобилизацией ресурсов. У больных туберкулезом легких состояние регуляторных систем находилось на более низком уровне и, особенно, у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. У части больных регуляторные процессы были неудовлетворительными и отражали их срыв. Это характеризовало существенное истощение ресурсов организма, обеспечивающих его жизнедеятельность и противовоспалительный потенциал. Установлено, что у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией определялась высокая активность гуморальных факторов регуляции. Это существенно отличало больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией от больных туберкулезом и от здоровых лиц и свидетельствовало об исходно низком резерве регуляции. На фоне проводимого лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами через 6 месяцев была выявлена разноплановая динамика показателей варикардиограмм с частичным улучшением их, однако восстановления до «зоны нормы» не произошло. У этих больных отмечалось значительное снижение вегетативного ресурса с выраженными нарушениями регуляторных систем организма по сравнению с больными туберкулезом легких.

Таким образом, оценка показателей варикардиограмм имеет клиническое значение. Так, применение в комплексной терапии средств восстанавливающих работу регуляторных систем организма через восстановление нарушенного гомеостатического равновесия, улучшит репаративные возможности организма и тем самым повысит качество проводимой терапии, а оценка резервов организма поможет в прогнозировании исходов туберкулезного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2023 editors: world health organization, reference numbers ISBN: 978-92-4-008385-1. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>. WHO, 2023.
2. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М. и др. 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. et al. Epidemiology and the course of infectious diseases against the backdrop of the COVID-19 pandemic. Report 1. HIV infection, chronic hepatitis C, and tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, No. 4, pp. 639–650 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-EAC-1958.

3. Титарева Е.А., Мякишева Т.В., Чистякова Н.Г., Гуденков М.А. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией в условиях, улучшающейся эпидемиологической ситуации по туберкулезу // *Смоленский медицинский альманах*. 2022. № 3. С. 101–105 [Titareva E.A., Myakisheva T.V., Chistyakova N.G., Gudenkov M.A. Tuberculosis combined with HIV infection under improving epidemiological conditions for tuberculosis. *Smolensk Medical Almanac*, 2022, No. 3, pp. 101–105 (In Russ.)].
4. Цыбикова Э.Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в период до и во время пандемии COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 29–35. [Tsybikova E.B. Tuberculosis combined with HIV infection in Russia before and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 4, pp. 29–35. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35 (In Russ.)].
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В. и др. 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. et al. Personalized approach to the treatment of a patient with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 7–34 (In Russ.)].
6. Фролова О.П., Белиловский Е.М., Шинкарева И.Г., Юрасова Е.Д. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации и ее влияние на заболеваемость туберкулезом // *Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации*. М., 2009. С. 100–110 [Frolova O.P., Belilovsky E.M., Shinkareva I.G., Yurasova E.D. HIV infection in the Russian Federation and its impact on tuberculosis incidence. *Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation*. Moscow, 2009, pp. 100–110 (In Russ.)].
7. Лощакова А.И., Цыган Н.В., Железняк С.Г. и др. Изменение гомеостаза организма и исхода туберкулеза при лечении противотуберкулезными препаратами // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018. № 3 (63). С. 95–99. [Loschakova A.I., Tsygan N.V., Zheleznyak S.G. et al. Changes in body homeostasis and tuberculosis outcomes during treatment with anti-tuberculosis drugs. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, No. 3 (63), pp. 95–99 (In Russ.)].
8. Шовкун Л.А., Клименко Н.Ю., Аксенова В.А. и др. Медикаментозная коррекция нарушений вегетативной нервной системы у подростков, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 7. С. 44–50. [Shovkun L.A., Klimenko N.Yu., Aksenova V.A. et al. Pharmacological correction of autonomic nervous system disorders in adolescents with tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, No. 7, pp. 44–50 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-44-50.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001. № 3. С. 108–127 [Baevsky R.M., Ivanov G.G. Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications. *Ultrasonic and Functional Diagnostics*, 2001, No. 3, pp. 108–127 (In Russ.)].
10. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков, 2010. 131 с. [Yabluchansky N.I., Martynenko A.V. Heart rate variability to assist the practical physician. Kharkov, 2010. 131 p. (In Russ.)].
11. Тоболева В.В. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма // *Радиоэлектроника, электротехника и энергетика: тезисы докладов*, Москва, 15–16 марта 2018 года. М.: Общество с ограниченной ответственностью «Центр полиграфических услуг «РАДУГА», 2018. С. 199 [Toboleva V.V. Spectral analysis of heart rate variability. *Radio Electronics, Electrical Engineering and Energy: Abstracts of Reports*, Moscow, March 15–16, 2018. Moscow: Center for Printing Services «RADUGA», 2018, p. 199. (In Russ.)].
12. Марченко В.Н. Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.43. СПб., 2004. 37 с. [Marchenko V.N. Mechanisms of neurovegetative regulation of the cardiorespiratory system in patients with bronchial asthma and ways to correct identified disorders: author's abstract for a Doctor of Medical Sciences dissertation: 14.00.43. St. Petersburg, 2004. 37 p. (In Russ.)].
13. Шаханова А.В., Гречишкина С.С., Челышкова Т.В. и др. Спектральный анализ сердечного ритма велосипедистов в возрастном аспекте по показателям вариабельности сердечного ритма // *Физическое воспитание и спортивная тренировка*. 2020. № 4 (34). С. 164–173 [Shakhanova A.V., Grechishkina S.S., Chelyshkova T.V. et al. Spectral analysis of heart rate variability in cyclists from an age perspective based on heart rate variability indicators. *Physical Education and Sports Training*, 2020, No. 4 (34), pp. 164–173 (In Russ.)].
14. Русанов В.Б., Яхья Ю.Д., Орлов О.И. Вариабельность сердечного ритма как маркер регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза в космическом полете // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2024. Т. 58, № 1. С. 25–31. [Rusanov V.B., Yakhya Yu.D., Orlov O.I. Heart rate variability as a marker of regulatory mechanisms of cardiovascular homeostasis in space flight. *Aerospace and Environmental Medicine*, 2024, Vol. 58, No. 1, pp. 25–31 (In Russ.)]. doi: 10.21687/0233-528X-2024-58-1-25-31.
15. Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А., Фролов А.В. Клиническое значение нелинейных параметров вариабельности сердечного ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. Т. 18, № 3. С. 223–229. [Borisenko T.L., Snezhitsky V.A., Frolov A.V. Clinical significance of nonlinear parameters of heart rate variability in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*, 2020, Vol. 18, No. 3, pp. 223–229. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-223-229 (In Russ.)].

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *О. Н. Браженко, А. И. Лощакова*. Вклад в сбор данных — *О. Н. Браженко, А. И. Лощакова*. Вклад в анализ данных и выводы — *О. Н. Браженко, А. И. Лощакова*. Вклад в подготовку рукописи — *О. Н. Браженко, А. И. Лощакова*.

Сведения об авторах:

Браженко Ольга Николаевна — 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: spbmub-gazhenko@mail.ru; ORCID 0000–0002–3668–1536;

Лощакова Анна Игоревна — 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; заведующий кабинетом мониторинга туберкулеза Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Противотуберкулезный диспансер № 14»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4; e-mail: 9752827@mail.ru; ORCID 0009–0004–5327–9524.

УДК 616.981.21/.958.7:616-091.8

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ОППОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ

А. В. Колобов

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

На долю оппортунистических инфекций приходится более 90% всех смертей, связанных с иммуносупрессией, явившейся следствием воздействия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). К фатальным оппортунистическим инфекциям относят пневмоцистную пневмонию, кандидомикоз, криптококкоз, цитомегаловирусную инфекцию и вирусные гепатиты В и/или С. У ВИЧ-инфицированных беременных женщин отмечается высокая выявляемость цитомегаловирусной инфекции, что повышает риск трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду. Кроме того, важным фактором перинатальной передачи ВИЧ является обнаруженная во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин генитальная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа. Также в настоящее время не вызывает сомнения возможность поражения клеток плаценты вирусом SARS-CoV-2 и его трансплацентарная передача.

Целью настоящего исследования стало изучение морфологических особенностей плаценты при наличии оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Материалы и методы. Проведено исследование 21 плаценты при различных исходах беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе 12 плацент, полученных в результате срочных родов, 1 плаценты, полученной при преждевременных родах в сроке 29 недель, и 8 наблюдений несостоявшихся выкидышей (неразвивающейся беременности).

Результаты и их обсуждение. Вирусные поражения были представлены действием ВИЧ с гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов, а также инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и фиброзом стромы ворсин. Кроме того, определялись группы незрелых ворсин, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами. У ВИЧ-инфицированных женщин с иммуносупрессией исходом беременности в 8 случаях стал несостоявшийся выкидыш с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1/2 типов (3 наблюдения), цитомегаловирусом (2 наблюдения), а также SARS-CoV-2 (3 наблюдения), в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр.

Заключение. Для плацент ВИЧ-инфицированных беременных женщин характерно нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, что является морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации. При наличии у ВИЧ-инфицированных беременных оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 в плацентах отмечаются выраженные инволютивно-дистрофические изменения — перивиллезное отложение фибриноида, петрификация, что повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности в виде несостоявшегося выкидыша или преждевременных родов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, оппортунистическая инфекция, вирусы семейства герпеса, SARS-CoV-2, плацента

Контакт: Колобов Андрей Викторович, pathandrey@rambler.ru

PERINATAL HIV INFECTION AND OPPORTUNISTIC INFECTIOUS PATHOLOGY: MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA

A. V. Kolobov

State Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Opportunistic infections account for more than 90% of all deaths associated with immunosuppression resulting from exposure to the human immunodeficiency virus (HIV). Fatal opportunistic infections include *Pneumocystis pneumonia*, *candidiasis*,

cryptococcosis, cytomegalovirus infection, and viral hepatitis B and/or C. HIV-infected pregnant women have a high incidence of cytomegalovirus infection, which increases the risk of transplacental transmission of HIV from mother to fetus. In addition, an important factor in perinatal transmission of HIV is a genital infection caused by herpes simplex virus type 2 detected during pregnancy in HIV-infected women. Also, at present, there is no doubt about the possibility of damage to placental cells by the SARS-CoV-2 virus and its transplacental transmission.

The aim of this study was to study the morphological features of the placenta in the presence of opportunistic infections caused by viruses of the herpes family (herpes simplex viruses types 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), as well as SARS-CoV-2 in HIV-infected pregnant women.

Materials and methods. A study was conducted of 21 placentas with various pregnancy outcomes in HIV-infected women, including 12 placentas obtained as a result of term birth, 1 placenta from premature birth at 29 weeks, and 8 observations of failed miscarriages (non-developing pregnancy).

Results and discussion. Viral lesions were represented by the action of HIV with giant cell metamorphosis of trophoblast cells and placental macrophages, as well as infiltration by immunocompetent cells and fibrosis of the villous stroma. In addition, groups of immature villi were identified, the edematous stroma of which contained an increased number of large cells with light nuclei. In HIV-infected pregnant women with immunosuppression, the outcome of pregnancy in 8 cases was a miscarriage with a morphologically detected and immunohistochemically confirmed infection caused by herpes simplex virus types 1/2 (3 observations), cytomegalovirus (2 observations), and SARS-CoV-2 (3 observations), in 1 case the outcome of pregnancy was premature birth with morphologically identified and immunohistochemically confirmed infection caused by the Epstein-Barr virus.

Conclusion. The placentas of HIV-infected pregnant women are characterized by impaired villous maturation with stromal fibrosis, which is the morphological substrate of chronic placental insufficiency with varying degrees of compensation. If HIV-infected pregnant women have opportunistic infections caused by viruses of the herpes family (herpes simplex viruses types 1/2, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), as well as SARS-CoV-2, pronounced involutive-dystrophic changes are observed in the placentas — perivillous deposition fibrinoid, petrification, which increases the likelihood of an unfavorable pregnancy outcome in the form of miscarriage or premature birth.

Keywords: human immunodeficiency virus, opportunistic infection, family Herpesviridae, SARS-CoV-2, placenta

Contact: Kolobov Andrey Viktorovich, pathandrey@rambler.ru

© Колобов А.В., 2024 г.

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колобов А.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция и оппортунистическая инфекционная патология: морфологические особенности плаценты // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 94–99, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>.

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

For citation: Kolobov A.V. Perinatal HIV infection and opportunistic infectious pathology: morphological features of the placenta // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 94–99, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-94-99>.

Введение. Оппортунистические инфекции — это заболевания, вызванные возбудителями, которые не вызывают жизнеугрожающих состояний у человека с нормальным иммунитетом, но могут быть смертельно опасны для больных с выраженным иммунодефицитом, в частности, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). На долю оппортунистических инфекций приходится более 90% всех смертей, связанных с иммуносупрессией, явившейся следствием воздействия ВИЧ [1]. Наиболее распространенными оппортунистическими инфекциями у пациентов

с ВИЧ являются пневмоцистная пневмония и кандидомикоз. Также к фатальным оппортунистическим инфекциям относят криптококкоз, цитомегаловирусную инфекцию и вирусные гепатиты В и/или С [2]. У ВИЧ-инфицированных беременных женщин отмечается высокая выявляемость цитомегаловирусной инфекции (6,3%), что повышает риск трансплацентарной передачи ВИЧ от матери к плоду [3]. Кроме того, важным фактором перинатальной передачи ВИЧ является выявленная во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин генитальная инфекция, вызванная вирусом

простого герпеса 2 типа [4]. Также в настоящее время не вызывает сомнения возможность поражения клеток плаценты вирусом SARS-CoV-2 и его трансплацентарная передача [5–9].

Целью настоящего исследования стало изучение морфологических особенностей плаценты при наличии оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2 у ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Материалы и методы. Проведено исследование 21 плаценты при различных исходах беременности у ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе 12 плацент, полученных в результате срочных родов, 1 плаценты, полученной при преждевременных родах в сроке 29 недель, и 8 наблюдений несостоявшихся выкидышей (неразвивающейся беременности). На учете в женской консультации во время беременности состояли 15 женщин. Положительный ВИЧ-статус до беременности был установлен у 20 женщин. Иммуносупрессия (CD4+ менее 350 кл/мкл) отмечена в 9 случаях, из них в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды, а в 8 случаях — несостоявшийся выкидыш.

Материал изучался согласно рекомендациям Amsterdam placental workshop group [10]. Стандартно вырезанные из различных частей последа (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах, внеплацентарные оболочки и пуповина) образцы фиксировались в 10% нейтральном (pH 7,2) растворе формалина и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, после чего проводилось гистологическое исследование в светооптическом микроскопе. Идентификация этиологического фактора осуществлялась иммуногистохимическим методом согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведенных в сопроводительных документах к реагентам.

Результаты и их обсуждение. Вирусные поражения были представлены действием ВИЧ с гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов, а также инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и фиброзом стромы ворсин. Кроме того, определялись группы незрелых ворсин, отечная строма которых содержала повышенное число крупных клеток со светлыми ядрами (рис. 1). В децидуальной ткани также определялись многочисленные симпластические

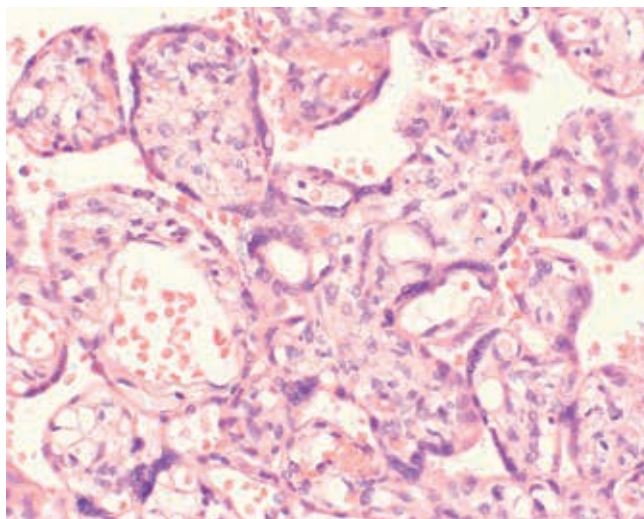


Рис. 1. Нарушение ветвления и диссоциированное созревание ворсин с гигантоклеточным метаморфозом клеток стромы ворсин при ВИЧ-инфекции, срок беременности 40 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 1. Impaired branching and dissociated villous maturation with giant cell metamorphosis of villous stromal cells during HIV infection, 40 weeks of gestation, staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$

структуры, как правило, с крупными светлыми ядрами. В клетках трофобласта, стромы ворсин, клетках Кашенко–Гофбауера и децидуальных клетках при иммуногистохимическом исследовании отмечалась экспрессия p24 ВИЧ (рис. 2).

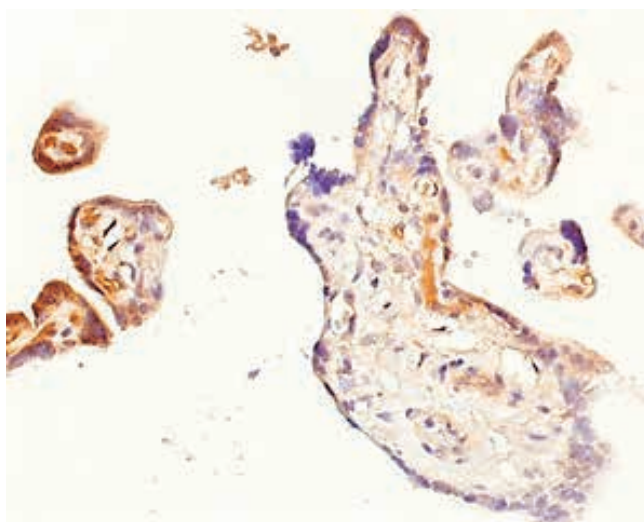


Рис. 2. Экспрессия p24 ВИЧ в плацентарных макрофагах (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 2. Expression of HIV p24 in placental macrophages (brown staining), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

У ВИЧ-инфицированных беременных женщин с иммуносупрессией (CD4+ менее 350 кл/мкл) исходом беременности в 8 случаях стал несосто-

явшийся выкидыш с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1/2 типов (3 наблюдения), цитомегаловирусом (2 наблюдения), а также SARS-CoV-2 (3 наблюдения), в 1 случае исходом беременности стали преждевременные роды с выявленной морфологически и подтвержденной иммуногистохимическим методом инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр.

Изменения, характерные для вируса простого герпеса (ВПГ), были представлены диффузной мононуклеарной инфильтрацией сепа и стромы ворсин [11]. Гигантоклеточный метаморфоз и гиперхроматоз ядер отмечались в клетках периферического цитотрофобласта и синцитиотрофобласта ворсин, в эндотелии сосудов. Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего базальной пластинки, с формированием базофильных некрозов (рис. 3). Кроме того, встречались

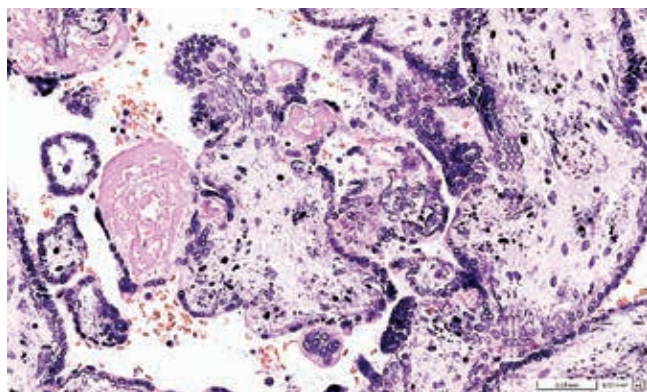


Рис. 3. Морфологические изменения плаценты при герпесвирусной инфекции: мелкоглыбчатый распад ядер клеток трофобласта, перивиллезное отложение фибриноида, срок беременности 20 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 3. Morphological changes in the placenta with herpes virus infection: finely lumpy disintegration of trophoblast cell nuclei, perivillous fibrinoid deposition, 20 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта с массивными перивиллезными отложениями фибриноида. В отдельных местах ворсины были «замурованы» в фибриноиде, толщина которого достигала половины диаметра ворсин. В таких наблюдениях синцитиальные узелки находились в нефункционирующем состоянии с кристаллами кальция. При иммуногистохимическом исследовании с антителами к ВПГ 1 и 2 типов в инфицированных клетках отмечалась положительная реакция (рис. 4).

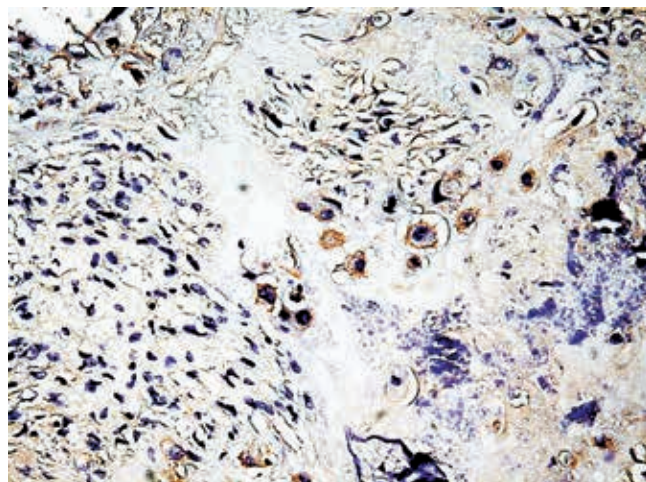


Рис. 4. Экспрессия антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов в инфицированных децидуальных клетках (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Expression of HSV antigens 1 and 2 types in infected decidual cells (brown staining), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

При цитомегаловирусной инфекции в ворсинчатом хорионе отмечены острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией. Клетки стромы ворсин, в частности плацентарные макрофаги (клетки Кашенко–Гофбауэра), подвергались гигантоклеточному метаморфозу по типу «совиного глаза» (рис. 5) с положительной

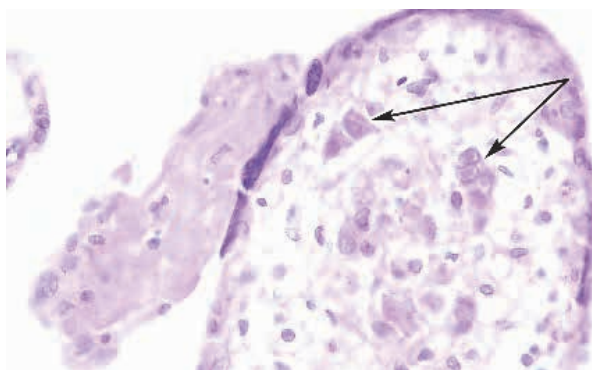


Рис. 5. Морфологические изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции: гигантоклеточный метаморфоз клеток Кашенко–Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелки), срок беременности 21 неделя, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 5. Morphological changes in the placenta with cytomegalovirus infection: giant cell metamorphosis of the Kashchenko-Hofbauer cells according to the 'owl's eye' type (arrows), 21 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу (рис. 6).

В 1 наблюдении в плаценте, полученной в результате преждевременных родов при сроке

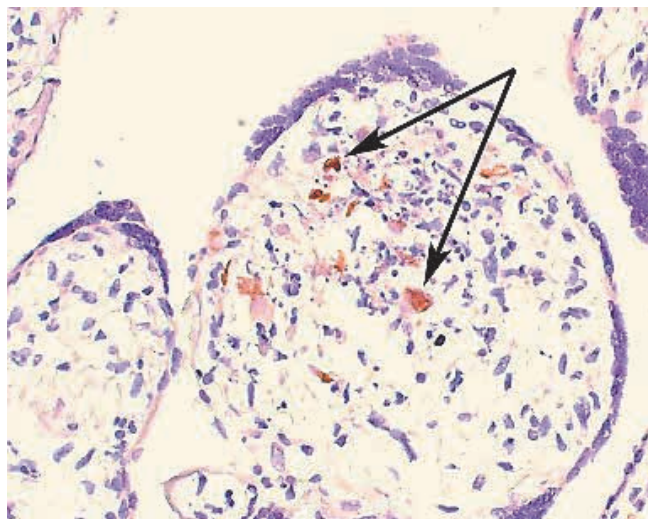


Рис. 6. Экспрессия антигенов цитомегаловируса в инфицированных клетках Кашченко–Гофбауэра (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 400$

Fig. 6. Expression of cytomegalovirus antigens by infected Kashchenko-Hofbauer cells (arrows), immunohistochemistry study, magnification $\times 400$

беременности 29 недель, были отмечены признаки инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. При поражении плаценты вирусом Эпштейна–Барр в ворсинах хориона на фоне нарушения ветвления и дифференцировки выявляются признаки

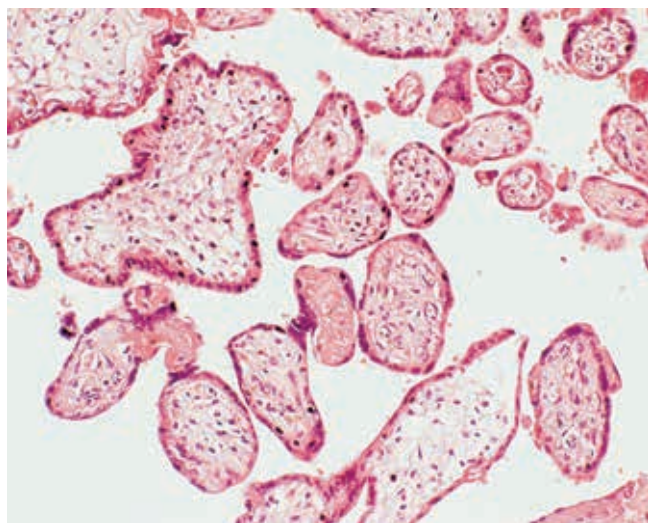


Рис. 7. Морфологические изменения плаценты при вирусной инфекции Эпштейна–Барр: признаки продуктивного неспецифического виллусита с лимфоцитарной инфильтрацией, срок беременности 29 недель, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 7. Morphological changes in the placenta with Epstein–Barr virus infection: signs of productive nonspecific villusitis with lymphocytic infiltration, 29 weeks of gestation, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

продуктивного неспецифического виллусита с лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 7) и положи-

тельной иммуногистохимической реакцией с антителами к вирусу Эпштейна–Барр (рис. 8).

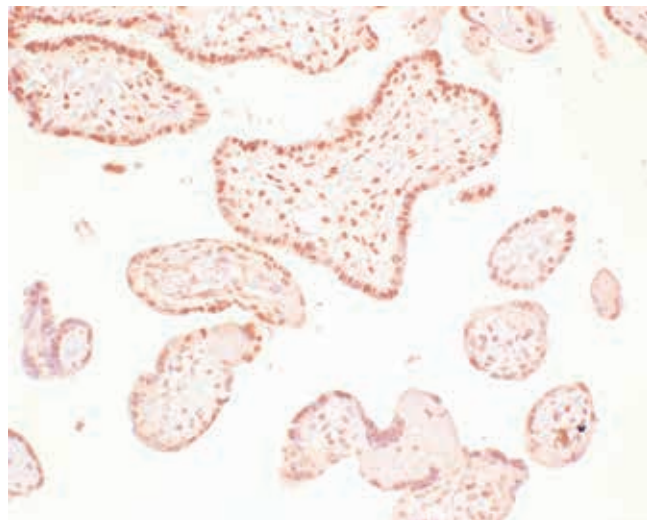


Рис. 8. Экспрессия инфицированными клетками плаценты антигенов вируса Эпштейна–Барр, иммуногистохимическое исследование, увеличение $\times 200$

Fig. 8. Expression of Epstein–Barr virus antigens by placenta's infected cells, immunohistochemistry study, magnification $\times 200$

При сочетании ВИЧ-инфекции с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в межворсинчатом пространстве отмечался выраженный лимфоцитарно-макрофагальный экссудат (рис. 9) с перивиллезным отложением фибриноида (рис. 10).

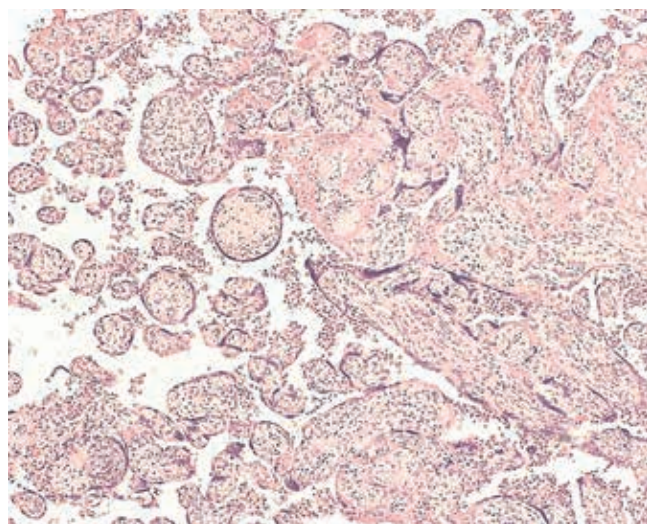


Рис. 9. Хронический интервиллусит с выраженным лимфоцитарным и макрофагальным экссудатом, 20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 9. Chronic intervillositis with pronounced lymphocytic and macrophage exudate, 20 weeks of gestation; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

Заключение. Для плацент ВИЧ-инфицированных беременных женщин характерно нарушение

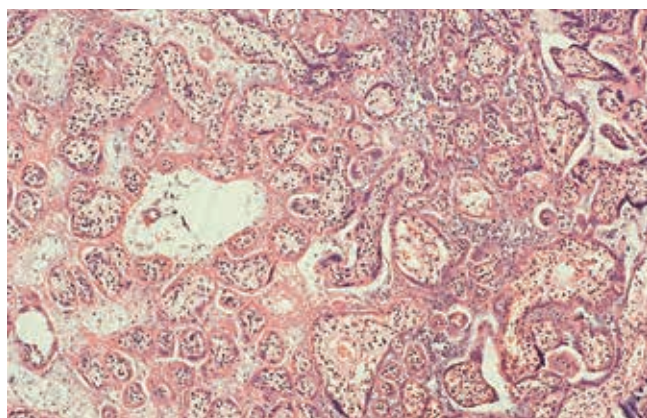


Рис. 10. Перивиллезное отложение фибриноида; 20 недель гестации; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$
Fig. 10. Perivillous fibrinoid deposition; 20 weeks gestation; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 100$

созревания ворсин с фиброзом стромы, что является морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации.

При наличии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин оппортунистических инфекций, вызванных вирусами семейства герпеса (вирусы простого герпеса 1/2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр), а также SARS-CoV-2, в плацентах отмечаются выраженные инволютивно-дистрофические изменения — перивиллезное отложение фибриноида, петрификация, что повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности в виде несостоявшегося выкидыша или преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Candiani T., Pinto J., Cardoso C.A.A., Carvalho I.R. et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, minas gerais state, Brazil // *Cad. Saude Publica*. 2007. Vol. 23, Suppl. 3. P. S414–23. doi: 10.1590/S0102-311X2007001500009.
2. Meng S., Tang Q., Xie Z., Wu N. et al. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2023. Vol. 42, No. 1. P. 113–120. doi: 10.1007/s10096-022-04528-y
3. Adachi K., Xu J., Yeganeh N. et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. e0189851. doi: 10.1371/journal.pone.0189851.
4. Chen K.T., Segú M., Lumey L.H., Kuhn L. et al. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus // *Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 106. P. 1341–1348.
5. Facchetti F., Bugatti M., Drera E. et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta // *EBioMedicine*. 2020. Vol. 59. P. 102951. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102951.
6. Mezouar S., Katsogiannou M., Amara A.B. et al. Placental macrophages: Origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections // *Placenta*. 2021. Vol. 103. P. 94–103. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.017.
7. Schoenmakers S., Snijder P., Verdijk R. et al. SARS-CoV-2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2021. Vol. 10, No. 5. P. 556–561. doi: 10.1093/jpids/piaa153.
8. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
9. Васькова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. и др. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 51–55. [Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu. et al. Is perinatal COVID-19 possible: first results. *J. Infectol.*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 51–55 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55.
10. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2016. Vol. 140, No. 7. P. 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
11. Колобов А.В., Карев В.Е. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 24–29. [Kolobov A.V., Karev V.E. Viral placentitis: morphological features and verification possibilities. *J. Infectol.*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 24–29 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-24-29.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 28.02.2024 г.

Сведения об авторе:

Колобов Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: pathandrey@rambler.ru; ORCID 0000–0003–3713–7484; SPIN 1522–7794.

УДК 616.981.21/.958.7:615.03

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-100-105>

ОПЫТ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИАРЕИ

Л. Н. Туйчиев*, Г. К. Худайкулова, М. Т. Муминова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Несмотря на достижения в области антиретровирусной терапии (АРТ), диарея часто встречается у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и отрицательно влияет на качество их жизни. Хотя частота заболеваний, сопровождающихся диареей, вызванной оппортунистическими инфекциями, снизилась в эпоху АРТ, общая распространенность диареи остается, по оценкам, от 28% до 60% ЛЖВ.

Цель: провести сравнительную оценку клинической эффективности энтеросорбентов при лечении диарейного синдрома у детей с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные 80 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 5 до 14 лет, у которых наблюдалась острая инфекционная диарея. В основную группу вошли 40 детей, получавших энтеросгель, 2 раза в сутки по 1 столовой ложке, а в контрольную группу — 40 детей, получавших на фоне традиционной терапии препарат лактофилтрум по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность лечения энтеросорбентами составила 10 дней.

Результаты и их обсуждение. На фоне лечения энтеросгелем острой диареи у детей с ВИЧ-инфекцией достоверно наблюдается снижение суточного количества и уменьшение продолжительности диареи, что скорее приводит к купированию признаков обезвоживания ($p < 0,05$). Устранение острой диареи у детей с ВИЧ-инфекцией, возможно, также привело к устранению развившегося интоксикационного синдрома из-за основного заболевания, что может привести к снижению затрат в области здравоохранения и социально-экономической нагрузки.

Заключение. На фоне лечения острой диареи у детей с ВИЧ-инфекцией энтеросгелем достоверно наблюдается снижение суточного количества и уменьшение продолжительности диареи, что приводит к значительному сокращению признаков обезвоживания ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, диарея, энтеросорбция

* Контакт: Туйчиев Лазиз Надирович, l_tuychiev@mail.ru

EXPERIENCE OF PRACTICAL USE OF ENTEROSORBENTS IN THE TREATMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN WITH DIARRHEA SYNDROME

L. N. Tuychiev*, G. K. Khudaykulova, M. T. Muminova

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Despite advances in antiretroviral therapy (ART), diarrhea is common among people living with HIV (PLHIV) and negatively impacts quality of life. Although diarrheal diseases caused by opportunistic infections have decreased in the ART era, the overall prevalence of diarrhea remains unchanged, estimated at 28% to 60% of PLHIV.

The aim of the study: to conduct a comparative assessment of the clinical efficacy of enterosorbents in the treatment of diarrheal syndrome in children with HIV infection.

Materials and methods. The study material included 80 HIV-infected children who experienced acute infectious diarrhea aged 5 to 14 years. The main group included 40 children who received enterosgel, 2 times 1 tablespoon included in the traditional treatment regimen, and the control group included 40 children who received the drug lactofiltrum against the background of traditional therapy, 1 tablet 3 times a day. The duration of treatment was 10 days.

Results and discussion. During the treatment of acute diarrhea in children with HIV infection with Enterosgel, a significant decrease in the daily amount and in the duration of diarrhea was observed, which leads to a noticeable loss of signs of dehydration ($P < 0.05$). Elimination of acute diarrhea in children with HIV infection may also have eliminated the underlying intoxication syndrome due to the underlying and burning disease, which may lead to a reduction in health care costs and socioeconomic burden.

Conclusion. During the treatment of acute diarrhea in children with HIV infection with Enterosgel, a decrease in the daily amount and in the duration of diarrhea is reliably observed, which leads to a significant disappearance of signs of dehydration ($p < 0.05$).

Keywords: HIV infection, children, diarrhea, enterosorption

* Contact: *Tuychiev Laziz Nadirovich, l_tuychiev@mail.ru*

© Туйчиев Л.Н. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Муминова М.Т. Опыт практического применения энтеросорбентов при лечении ВИЧ-инфицированных детей с синдромом диареи // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 100–105, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-100-105>.

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

For citation: Tuychiev L.N., Khudaykulova G.K., Muminova M.T. Experience of practical use of enterosorbents in the treatment of HIV-infected children with diarrhea syndrome // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 100–105, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-100-105>.

Введение. ВОЗ и ЮНИСЕФ утверждают, что ежегодно во всем мире регистрируется около 2 млрд случаев заболеваний, протекающих с диареей, а среди детей в возрасте до 5 лет ежегодно от диареи умирают 1,9 млн человек, чаще всего в развивающихся странах [1]. Несмотря на достижения в области антиретровирусной терапии (АРТ), диарея часто встречается у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и отрицательно влияет на качество жизни [2]. Хотя частота диарейных заболеваний, вызванных оппортунистическими инфекциями, снизилась в эпоху АРТ, общая распространенность диареи остается, по различным оценкам, от 28% до 60% ЛЖВ [3].

Инфекция толстой кишки бактериями, вирусами или паразитами приводит к диарее воспалительного типа, что составляет большинство случаев острой диареи [4]. У этих пациентов наблюдаются гнойные, кровянистые и слизистые жидкие испражнения, лихорадка, тенезмы и боли в животе [5]. К распространенным бактериям, вызывающим бактериальный колит, относятся *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Yersinia enterocolitica*, *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile* (*C. diff.*) и *Mycobacterium tuberculosis* [6, 7]. Общие причины вирусного колита включают норовирус, ротавирус, аденовирус и цитомегаловирус. Паразитарная инвазия, такая как *Entamoeba histolytica*, простейший паразит, способна проникать в слизистую оболочку толстой кишки и вызывать колит. Эти заболевания могут возникать у пациентов с ВИЧ-инфекцией [8].

Существует потребность в усовершенствовании стандартных схем терапии, что поможет сократить

продолжительность болезни и снизить посещаемость отделений первичной медико-санитарной помощи или неотложной помощи [9].

Пероральные кишечные адсорбенты, называемые также энтеросорбентами, используются во многих странах для лечения диареи [10, 11]. Энтеросорбенты — группа веществ, в состав которых входят активированный или древесный уголь, неорганические минералы, полимерные и кремний-содержащие смолы [12]. Совсем недавно их стали называть пероральными или кишечными адсорбентами. Энтеросгель доступен в Европе как безрецептурное медицинское изделие с 2011 года [13]. Эффективность и безопасность препарата подтверждены клиническими исследованиями и постмаркетинговым наблюдением за безопасностью на протяжении более 30 лет [14]. Однако эти исследования страдают от присущих им недостатков в отношении методологического дизайна и отчетности.

Цель: провести сравнительную оценку клинической эффективности энтеросорбентов при лечении диарейного синдрома у детей с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные 80 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 5 до 14 лет с острой инфекционной диареей. В основную группу вошли 40 детей, получавших энтеросгель, включенный в традиционную схему лечения в виде схемы: 2 раза в сутки по 1 столовой ложке в течение 10 дней, а в контрольную группу вошли 40 детей, получавших на фоне традиционной терапии препарат лактофильтрум по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней. Из включенных в исследование 80 ВИЧ-инфицированных

детей основной группы 61,3% (49 детей) составили мальчики и 38,7% — девочки (31 ребенок).

Диагноз «ВИЧ-инфекция» детям был выставлен на основании приказа № 206 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 19.08.2021 г. «Национальный клинический протокол по организации и осуществлению медицинской помощи лицам с ВИЧ-статусом» и диагноз «Острая диарея» — на основании приказа № 122 МЗРУз от 25.03.2015 года «О совершенствовании проводимых среди населения Республики мероприятий по борьбе с брюшным тифом, паратифом, сальмонеллезом и острыми кишечными заболеваниями».

Исследование проводилось на базе специализированной клиники при Республиканском центре по борьбе со СПИДом, в центре по борьбе со СПИДом города Ташкента, в отделении детской ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в отделениях острых кишечных инфекций Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

При помощи ПЦР-диагностики клинический материал от больных тестировался на наличие ротавирусов, норо-, астро-, аденовирусов, микроорганизмов рода шигелл и энтероинвазивных *E. coli* (ЭИКП), сальмонелл, кампилобактера и *Y. enterocolitica*.

Нами проанализированы исходные данные 80 ВИЧ-инфицированных детей. Все дети находились в III клинической стадии ВИЧ-инфекции, средний возраст пациентов составил $9,3 \pm 0,5$ лет. Путь передачи инфекции: перинатальный — в 15% случаев (12 детей), парентеральный — в 47,5% (19 детей), неизвестен источник заражения — 37,5% (15 детей). Также нами проанализированы степени иммунодефицита (по показателю CD4+ -лимфоцитов) и вирусной нагрузки у детей до начала лечения: среднее количество CD4+ -лимфоцитов составило 538 ± 314 кл/мкл, средний уровень РНК ВИЧ — 5,55Ig копий/мл.

До начала лечения все дети были обследованы на наличие вторичных заболеваний, которые обуславливают стадию болезни. Так, например, лимфоаденопатия отмечалась в 72,5% случаев (58 детей), туберкулез — в 12,5% (10 детей), герпетические инфекции — в 17,5% (14 детей), грибковые инфекции — в 22,5% (18 детей), рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей —

в 37,5% (30 детей), лимфома диагностирована в 5% случаев (4 ребенка), в 27,5% случаев (22 ребенка) регистрировалась лихорадка неясной этиологии, в 20% случаев (16 детей) — вирус Эпштейна–Барр.

Антиретровирусная терапия детям с ВИЧ-инфекцией назначалась в соответствии с национальным протоколом лечения (приказ № 206 от 19.08.2021 г.). Из 80 ВИЧ-инфицированных детей 40 получали зидовудин, ламивудин и эфавиренз, остальные 40 детей — абакавир, ламивудин, эфавиренз.

Результаты и их обсуждение. Острая диарея — это патологический синдром, который клинически проявляется неоформленным или жидким стулом более 3 раз в сутки; при этом послабление стула сохраняется не более трех недель.

С целью определения этиологической структуры острых диарей в фекалиях 80 детей были выявлены бактериальные (кампилобактер, сальмонеллы, эшерихии, шигеллы) и вирусные (ротавирус, норовирус, аденовирус, астровирус) агенты.

Среди возбудителей острой диареи у ВИЧ инфицированных детей преобладали такие агенты, как сальмонеллы — 25% (20 детей), шигеллы — 15% (12 детей), норовирусы — 18,7% (15 детей), ротавирусы — 17,5% (14 детей) и аденовирусы — 11,3% (9 детей). Остальные триггеры острой диареи были представлены следующими возбудителями: эшерихии — 5% (4 ребенка), кампилобактер — 2,5% (2 ребенка), астровирус — 5% (4 ребенка).

При установлении этиологических агентов в большинстве случаев преобладали вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные микст-инфекции ($p > 0,05$). Бактериально-бактериальные микст-инфекции встречались у детей в 25% случаев, бактериальная и вирусная моноинфекция отмечались по 5% случаев в каждой группе.

Стандартное лечение острых диарей у детей включает в себя регидратационную терапию, энтеросорбцию, улучшение микрофлоры кишечника, ферментные препараты, цинк и этиотропное лечение в зависимости от возбудителя острой диареи.

В данном исследовании мы провели сравнительную оценку эффективности различных энтеросорбентов у ВИЧ-инфицированных детей с острой диареей.

Клиническая эффективность назначенного лечения оценивалась на основании показателей нормализации температуры тела, степени обезвоживания и интоксикации, уменьшении суточного количества

диарейных явлений и их продолжительности, а также ликвидации патологических примесей в кале.

До лечения почти у 1/6 пациентов в обеих группах из нашего наблюдения, признаки обезвоживания отсутствовали (табл. 1). Однако число пациентов без симптомов дегидратации после лечения

обезвоживания не отмечалась ни у одного больного в обеих группах ($p<0,05$).

Как видно из табл. 2, после курса лечения среди 40 детей основной группы, показатель суточного количества диареи до 5 раз увеличился в 11,7 раза, тогда как в контрольной группе — в 7 раз (7,5%;

Таблица 1
Степень обезвоживания у ВИЧ-инфицированных детей с острой диареей на фоне лечения энтеросорбентами
Table 1
The degree of dehydration in HIV-infected children with acute diarrhea during treatment with enterosorbents

Степень обезвоживания	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Признаки обезвоживания отсутствует	6	15,0	36	90,0**	7	17,5	27	67,5**
Умеренная степень обезвоживания	23	57,5	4	10,0**	24	60,0	13	32,5*
Обезвоживание в тяжелой форме	11	27,5	0	0,0**	9	22,5	0	0,0**

Примечание: * достоверные различия между сравниваемыми группами; $p<0,05$. ** достоверные различия между сравниваемыми группами, $p<0,01$.
Note: * significant differences between the compared groups, $p<0,05$; ** significant differences between the compared groups, $p<0,01$.

достоверно увеличилось в 6,0 раза у пациентов основной группы и в 3,8 раза у пациентов контрольной группы (15,0%; 90,0% и 17,5%; 67,5% случаев соответственно, $p<0,05$).

У пациентов основной группы разница между показателями умеренной степени дегидратации до и после лечения составила в 5,8 раза, тогда как у пациентов контрольной группы она составила 1,8 раза (57,5%; 10% и 60,0%; 32,5% случаев соот-

87,5% и 10,0%; 70,0% случаев соответственно, $p<0,05$).

Частота диареи до 5–10 раз сутки после лечения у детей основной группы уменьшилась в 5,0 раза, а у детей контрольной группы наблюдалось снижение в 2,1 раза (62,5%; 12,5% и 57,5%; 27,5% соответственно, $p<0,05$). Достоверные различия между данными показателями сравниваемых групп составили 2,2 раза ($p<0,05$).

Таблица 2
Влияние лечения на суточное количество диареи у ВИЧ-инфицированных детей с острой диареей
Table 2
Effect of treatment on the daily number of diarrhea in HIV-infected children with acute diarrhea

Суточное количество эпизодов диарей	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 5 раз	3	7,5	35	87,5**	4	10,0	28	70,0**
5–10 раз	25	62,5	5	12,5**	23	57,5	11	27,5*
Более 10 раз	12	30,0	0	0,0**	13	32,5	1	2,5**

Примечание: * достоверные различия между сравниваемыми группами; $p<0,05$. ** достоверные различия между сравниваемыми группами, $p<0,01$.
Note: * significant differences between the compared groups, $p<0,05$; ** significant differences between the compared groups, $p<0,01$.

ветственно, $p<0,05$). У детей контрольной группы после лечения показатели умеренной степени обезвоживания встречались в 3,3 раза чаще по сравнению с детьми контрольной группы.

До проведения лечения у 27,5% детей основной группы и у 22,5% детей контрольной группы отмечалась тяжелая степень обезвоживания. После проведенного лечения тяжелая степень

Если до проведения энтеросорбции суточное количество диареи до 10 раз отмечалась у 1/3 детей, после лечения среди детей основной группы не наблюдалось ни у одного такого больного, хотя у одного больного контрольной группы этот показатель сохранился ($p<0,05$).

До лечения у 5 детей (12,5%) основной группы и у 6 детей (15%) контрольной группы диарея длилась

до 5 дней, после проведенного лечения у детей основной группы она достоверно увеличилась в 6,6 раза, а в контрольной группе — только в 4,2 раза (12,5%; 82,5% и 15%; 62,5% соответственно, $p<0,05$). Достоверные различия между показателями продолжительности диареи до 5 дней в сравниваемых группах после лечения не выявлены ($p>0,05$; табл. 3).

Если до лечения почти у половины больных детей в обеих группах диарея длилась от 6 до 9 дней, после лечения у детей основной группы этот

У детей основной группы после лечения кашицеобразная консистенция стула достоверно увеличилась в 1,5 раза, а у детей контрольной группы в 2,2 раза (10%; 15% и 15,0%; 32,5% случаев соответственно, $p<0,05$). После проведенного лечения у 82,5% детей основной группы и у 55% детей контрольной группы стул приобрел оформленную консистенцию ($p<0,05$).

До лечения из патологических примесей в кале, слизь отмечалась у всех детей в обеих группах,

Таблица 3

Влияние энтеросорбции на продолжительность диареи ВИЧ-инфицированных детей с острой диареей

Table 3

The influence of enterosorption on the duration of diarrhea in HIV-infected children with acute diarrhea

Продолжительность диареи	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 5 дней	5	12,5	33	82,5**	6	15,0	25	62,5**
6–9 дней	23	57,5	7	17,5**	21	52,5	14	35,0*
10–14 дней	12	30,0	0	0,0	13	32,5	1	2,5

Примечание: * достоверные различия между сравниваемыми группами; $p<0,05$. ** достоверные различия между сравниваемыми группами, $p<0,01$.

Note: * significant differences between the compared groups, $p<0,05$; ** significant differences between the compared groups, $p<0,01$.

показатель снизился в 3,3 раза, т.е. сохранился у 1/6 больных, а у детей контрольной группы данный показатель снизился лишь в 1,5 раза, т.е. сохранился у 1/3 больных (57,5%; 17,5% и 52,5%; 35% случаев соответственно, $p>0,05$).

До начала энтеросорбции у 1/3 пациентов обеих групп продолжительность диареи была 10–14 дней, после лечения у детей основной группы таких пациентов не регистрировалось, однако у одного пациента контрольной группы этот признак регистрировался ($p<0,05$).

У ВИЧ-инфицированных детей с острыми диареями до начала лечения водянистая консистенция стула наблюдалась почти у половины больных, после лечения у детей основной группы она не наблюдалась ни в одном случае, а у 2 пациентов в контрольной группы она сохранялась ($p<0,05$). Жидкая консистенция стула после энтеросорбции сохранилась лишь у одного больного основной группы, в то время как у пациентов контрольной группы она снизилась в 5 раз (40,0%; 2,5% и 37,5%; 7,5% случаев соответственно, $p<0,05$).

после лечения слизь в кале сохранилась у 3 детей основной группы (7,5%), а у детей контрольной группы она обнаружилась у 7 детей (17,5%). Кровь в кале после лечения не обнаруживалась ни в одной группе. Гной в кале до лечения наблюдался почти у 1/5 пациентов, после лечения он сохранился только у одного ребенка контрольной группы.

Заключение. Проведенное исследование позволило сформулировать следующие выводы.

1. На фоне лечения энтеросгелем острой диареи у детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению со стандартной терапией наблюдается достоверное снижение суточного количества и сокращение продолжительности диареи, что приводит к более быстрому купированию признаков обезвоживания ($p<0,05$).

2. Купирование острой диареи у детей с ВИЧ-инфекцией, возможно, также привело к ускоренному устранению развившегося интоксикационного синдрома, что, в свою очередь, сокращало сроки госпитализации и выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 5. С. 26–29. [Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Gorelov A.V. Combined acute intestinal infections in

- children: clinical features, approaches to therapy. *RMJ. Medical Review*, 2019, No. 5, pp. 26–29 (In Russ.]. <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/f68/26-29.pdf>.
2. Nkoane M.A., Adefolalu A.O. Rapid-onset diarrhoea in HIV patient: The importance of suspecting cholera in non-endemic areas // *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2024. May 31; Vol. 39, No. 1. P. 619. doi: 10.4102/sajid.v39i1.619. PMID 38841342; PMCID PMC11151414.
3. Verma A., Hine A.M., Joelson A., Mei R., Pitts R.A., Lebowitz B., Axelrad J.E. The influence of hospitalization and HIV severity on gastrointestinal PCR panel evaluation of HIV-related acute diarrhea in New York City: a retrospective, cross-sectional study // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2022. Apr. 28; Vol. 15. 17562848221092593. doi: 10.1177/17562848221092593. PMID 35509422; PMCID PMC9058368.
4. Motaze N.V., Nwachukwu C., Humphreys E. Treatment interventions for diarrhoea in HIV-infected and HIV-exposed children: a systematic review // *Pan. Afr. Med. J.* 2018. Apr. 9; Vol. 29. P. 208. doi: 10.11604/pamj.2018.29.208.15240. PMID 30100962; PMCID PMC6080967.
5. Dean R., Gill D., Buchan D. Salmonella colitis as an unusual cause of elevated serum lipase // *Am. J. Emerg. Med.* 2017. May; Vol. 35, No. 5. P. 800. e5–800.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.033. Epub 2016 Nov 14. PMID 27865572.
6. Azer S.A., Tuma F. Infectious Colitis. 2022. Sep. 26 // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) // *Stat. Pearls Publishing*. 2024 Jan. PMID 31335045.
7. Tam C.C., Rodrigues L.C., Viviani L. et al. Longitudinal study of infectious intestinal disease in the UK (IID2 study): incidence in the community and presenting to general practice // *Gut*. 2012. Vol. 61. P. 69–77. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.238386>.
8. Wulandari D., Febrian R., Dwipoerwantoro P.G., Kurniati N. Detection of Enteropathogens in Human Immunodeficiency Virus and Non-Human Immunodeficiency Virus-Infected Children with Acute Diarrhea in an Indonesian Tertiary Hospital Using Multiplex Real-Time Polymerase Chain Reaction // *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2024. Mar; Vol. 27, No. 2. P. 95–103. doi: 10.5223/pghn.2024.27.2.95. Epub 2024 Mar 4. PMID 38510585; PMCID PMC10948966.
9. Jones R, Rubin G. Acute diarrhoea in adults // *BMJ*. 2009. Vol. 338. P. b1877. doi: 10.1136/bmj.b1878.
10. Хавкин А.И., Волюнец Г.В. Полиметилсилоксана полигидрат (Энтеросгель) в комплексном лечении детей первого года жизни с заболеваниями органов пищеварения // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2019. Т. 64, № 3. С. 91–96. [Khavkin A.I., Volynets G.V. Polymethylsiloxane polyhydrate (Enterogel) in the complex treatment of children of the first year of life with diseases of the digestive system. *Ros. Vestn. Perinatol and Pediatrician*, 2019, Vol. 64, No. 3, pp. 91–96 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-91-96.
11. Gerashchenko I.I. Physicochemical aspects of therapeutic effect of enterosorbents (theoretical research) // *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2018. Vol. 9, No. 4. P. 373–382. doi: 10.15407/hftrp09.04.373.
12. Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А. Выбор адекватной схемы терапии острых кишечных инфекций у детей: результаты рандомизированного исследования // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016. № 4. С. 70–74. [Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A. Selection of an adequate treatment regimen for acute intestinal infections in children: results of a randomized trial. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2016, No. 4, pp. 70–74 (In Russ.)].
13. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Соколова Н.В. и др. Клиническое сообщение: исследование клинической эффективности желудочно-кишечного адсорбента Энтеросгеля при острых кишечных инфекциях у детей. М., 2001. [Uchaikin V.F., Novokshonov A.A., Sokolova N.V. et al. Clinical report: A study of the clinical effectiveness of the gastrointestinal adsorbent Enterogel for acute intestinal infections in children. Moscow, 2001 (In Russ.)].
14. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterogel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // *Sci. Rep.* 2019. Apr 4; Vol. 9, No. 1. P. 5629. doi: 10.1038/s41598-019-42176-z. PMID 30948767; PMCID PMC6449336.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 14.11.2023 г.

Авторство: концепция и дизайн исследования — Л. Н. Туйчиев, Г. К. Худайкулова. Сбор и обработка материала — М. Т. Муминова. Статистическая обработка данных — М. Т. Муминова. Написание текста — М. Т. Муминова. Редактирование — Г. К. Худайкулова.

Сведения об авторах:

Туйчиев Лазиз Надирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, главный врач клиники Научно-исследовательского института вирусологии при Республиканском научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фаробий, д. 2; e-mail: l_tuychiev@mail.ru; ID C20140819144216.

Худайкулова Гульнара Каримовна — доктор медицинских наук, доцент, главный специалист по детским инфекционным болезням Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заведующий кафедрой общественного здоровья и менеджмента Ташкентской медицинской академии, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фаробий, д. 2; e-mail: gulechkauz@rambler.ru; ID C20140819104441.

Муминова Махбуба Тешаевна — кандидат медицинских наук, доцент, главный консультант по детским инфекционным болезням Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фаробий, д. 2; e-mail: mahbubauminova515@gmail.com; ORCID 0000-0001-8194-8052.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:575.22:578.522

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

^{1,2}Н. Э. Монахов*, ¹А. И. Ермаков, ¹Е. С. Обижаева, ¹Т. Н. Виноградова, ²Д. А. Лиюзов¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия²Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить в динамике генетическое разнообразие циркулирующих вариантов ВИЧ-1 на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. В исследование включили 289 пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии (АРТ) в 2022 г., наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний».

На генетическом анализаторе выполнен анализ фрагментов гена *pol*, кодирующего ферменты интегразу, обратную транскриптазу и протеазу методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сэнгеру продуктов амплификации. Филогенетическое дерево построено методом присоединения соседей, а проверка достоверности топологии дерева оценивалась в 1000 повторов анализируемой выборки, значение бутстрэп-анализа >70.

Для динамической оценки циркуляции геновариантов ВИЧ в Санкт-Петербурге использовались последовательности и клинико-лабораторные данные, полученные ранее от 544 пациентов, начиная с 2018 года. Общая выборка включала 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.), которая была сопоставлена с данными аналогичного исследования на базе Центра СПИД 2006–2011 гг. у 1104 больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты и их обсуждение. Среди обследуемых (95,1%, 275 чел.) доминировали «чистые» геноварианты ВИЧ, а именно подтип А6 — 88,2% (255 чел.); подтип В — 5,9% (17 чел.); С — 0,3% (1 чел.); G — 0,7% (2 чел.), доля рекомбинантных форм составила 4,9% (14 чел.). Доля новых случаев инфицирования ВИЧ не-А субтипом составила в коллекции образцов 2006–2011 гг. — 13,3%, а в коллекции образцов 2018–2022 гг. — 11,1%.

Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени с 1,6% до 3,5% ($\chi^2=6,111$; $p=0,014$). В группе (2018–2022 гг.) рекомбинантная форма CRF63_02A6 встречалась чаще (15/29 чел.).

Заключение. Филогенетический анализ позволяет не только идентифицировать подтиповую принадлежность ВИЧ, но и установить потенциальное географическое происхождение вируса, выявить кластеры передачи с учетом социально-демографических показателей больных ВИЧ-инфекцией. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг может быть использован для разработок и реализации программ противодействия распространению ВИЧ в популяции.

Доминирующим генетическим вариантом ВИЧ, циркулирующим на территории Санкт-Петербурга, как и 10 лет назад, остается суб-субтип А6. Доля новых случаев инфицирования не-А субтипом ВИЧ остается стабильной, с тенденцией к снижению. Увеличение частоты обнаружения рекомбинантных форм ВИЧ-1, вероятно, связано с миграционными процессами населения.

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

* Контакт: Монахов Никита Эдуардович, kitt_898989@mail.ru

MOLECULAR GENETIC MONITORING OF HIV-1 VARIANTS CIRCULATING IN ST. PETERSBURG

^{1,2}N. E. Monakhov*, ¹A. I. Ermakov, ¹E. S. Obizhaeva, ¹T. N. Vinogradova, ²D. A. Lioznov¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

The aim of the study: to assess the genetic diversity of HIV-1 variants circulating in St. Petersburg.

Materials and methods. The study included 289 patients with virological ART failure in 2022 in the St. Petersburg AIDS Center. Fragments of the pol gene encoding integrase, reverse transcriptase and protease were analyzed by polymerase chain reaction and Sanger sequencing. Phylogenetic tree created by the Neighbor-joining method with 1000 repeats of nucleotide sequences, bootstrap values >70.

To assess the circulation of HIV genovariants in dynamics in St. Petersburg, sequences and clinical and laboratory parameters obtained from 544 patients since 2018. The total sample included 833 samples (289 were collected in 2022), compared with the results of a study from 1104 HIV-infected patients in 2006–2011.

Results and discussion. Monovariants of HIV dominated in the examined patients (95.1 %, 275 people), subtype A6 — 88.2 % (255 people); subtype B — 5.9 % (17 people); C — 0.3 % (1 person); G — 0.7 % (2 people), the proportion of recombinant forms — 4.9 % (14 people).

In the sample collection, the proportion of new HIV cases of non-A subtype was 13.3 % in 2006–2011, and 11.1 % in 2018–2022. A significant increase in the incidence of recombinant forms of HIV-1 was revealed from 1.6 % to 3.5 % ($\chi^2=6.111$; $p=0.014$). In the group (2018–2022), the recombinant form of CRF63_02A6 was more common (15/29 people).

Conclusion. Phylogenetic analyses makes it possible to determine HIV subtypes, but also to establish the potential geographical origin of the virus, to identify transmission clusters taking into account the socio-demographic indicators of HIV-infected patients. Molecular epidemiological monitoring can be used to develop and implement programs to counter the spread of HIV among the population.

The dominant genetic variant of HIV circulating in St. Petersburg is sub-subtype A6, as it was 10 years ago. The proportion of new cases of infection with non-A subtype of HIV remains stable, with a downward trend. The increase in the frequency of detection of recombinant forms of HIV-1 is probably related to the migration processes of the population.

Keywords: HIV-1; genetic diversity; subtypes of HIV; recombinant forms of HIV

* Contact: Monakhov Nikita Eduardovich, kitt_898989@mail.ru

© Монахов Н.Э. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Монахов Н.Э., Ермаков А.И., Обижаева Е.С., Виноградова Т.Н., Лиюзов Д.А. Молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих вариантов ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 106–117. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>.

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

For citation: Monakhov N.E., Ermakov A.I., Obizhaeva E.S., Vinogradova T.N., Lioznov D.A. Molecular genetic monitoring of HIV-1 variants circulating in St. Petersburg // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 106–117, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>.

Введение. В начале XX в., вследствие межвидовой передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в популяцию человека, инфекция распространилась по всему миру. Количество новых случаев инфицирования ВИЧ, неуклонно растет и за 2022 г. выявлено 1,3 млн [1–1,7 млн] человек, общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составляет 39,0 млн [33,1–45,7 млн], согласно информационному бюллетеню ЮНЭЙДС [1]. В Российской Федерации сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая обстановка и на 31 декабря 2022 г. в стране проживали 1 168 076 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция [23].

С первого выявленного случая ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге прошло уже более 35 лет, и за

этот период зарегистрировано 63 240 инфицированных, включая умерших. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет в Санкт-Петербурге стабильно находится ниже среднероссийского уровня и в 2022 г. составил 25,4 на 100 тыс. населения. Число пациентов, состоящих на диспансерном учете (ДУ) и получающих антиретровирусную терапию (АРТ), ежегодно увеличивается (ДУ — 36 357 чел., АРТ — 29 875 чел.), при этом охват АРТ на конец 2022 г. составил 82,2 % [22, 23]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что у 17,8 % сохраняется репликация вируса (без учета пациентов, недавно начавших АРТ), тем самым обеспечивая дальнейший риск передачи ВИЧ среди населения. Кроме того, вследствие неуспеха

антиретровирусной терапии появляется вероятность передачи резистентных вариантов возбудителя, что определяет необходимость проведения эпидемиологического надзора, как на страновом, так и на региональном уровне.

Ключевой характеристикой ВИЧ является высокая генетическая изменчивость, как в пределах одного организма, так и на популяционном уровне, что вносит значимый вклад в структуру вариабельности циркулирующих вирусов в мире [2, 3]. Большинство случаев заражения ВИЧ-1 в мире вызвано вирусами группы М, которая разделена на 10 подтипов, обозначенные буквами А, В, С, D, F, G, H, J, K, L. Некоторые штаммы ВИЧ-1 разделены на суб-субтипы в зависимости от сходства последовательностей их генома внутри подтипа. Степень различий подтипов ВИЧ между собой достигает 40%, а в пределах одного подтипа составляет от 10 до 20% [2, 18]. Генетические варианты вируса распределились по миру неравномерно, и в разных географических зонах преобладают разные штаммы ВИЧ. Наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано в странах южной части Африки, где около 20% взрослого населения живут с ВИЧ-1 и более 98% случаев вызваны подтипом С. Максимальное генетическое разнообразие ВИЧ-1 обнаружено в Западной и Центральной Африке, а именно подтипы С, А, D, F2, G и CRF02_AG. Подтип В является лидирующим геновариантом ВИЧ в западноевропейских странах, Австралии, Японии и государствах Северной и Южной Америки [4, 5, 6, 7, 8].

На подтип А приходится до 10% случаев среди инфицированных ВИЧ-1 во всем мире, на Африканском континенте его доля составляет — 19,1%, причем частота встречаемости выше в странах, расположенных в восточной его части [7, 13]. В настоящее время описано семь субтипов относящихся к варианту А (A1–A4, A6, A7, A8), а субтип A5 обнаружен только в составе рекомбинантной форме CRF26_A5U [7, 9, 11, 12, 13].

На территории постсоветского пространства подтип А встречается особенно широко, а именно его форма A6 (IDU-A), которая первоначально вызвала вспышку среди потребителей инъекционных наркотиков в 90-х годах прошлого века на Украине, перемещаясь на территорию современной России [7, 14, 24]. В Российской Федерации распространенность субтипа A6 варьирует от 72,1% до 80,7% [7, 10, 15, 16].

Процессы рекомбинации вирусов приводят к образованию новых штаммов ВИЧ, это — цирку-

лирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URF) [2, 17, 18]. CRF пронумерованы в том порядке, в котором были впервые описаны в литературе, начиная с первой рекомбинантной формы — CRF01_AE, которая ошибочно называлась подтипом Е.

По состоянию на ноябрь 2023 года идентифицировано свыше 140 таких циркулирующих рекомбинантных форм [19]. Известно, что среди всех новых случаев ВИЧ-инфекции в мире на долю CRF приходится до 16,7%, а в совокупности с URF до 22,8%. Распространенность CRF на территории РФ и стран СНГ достигает 21,3% (95% ДИ 16,2–26,5), при этом суммарная доля CRF в Сибирском федеральном округе РФ и некоторых регионах Центральной Азии занимает лидирующую позицию, составляя 33,2% и 51,7% от общего числа геновариантов ВИЧ-1 [6, 20, 21]. К URF относятся уникальные рекомбинантные последовательности, формирующиеся при заражении одного организма разными вариантами вируса, без эпидемиологического значимого вклада в распространение ВИЧ, т.е. без признаков дальнейшей передачи [2, 17, 18].

Большинство исследований, посвященных ВИЧ-1 в мире, сосредоточено на подтипе В, как на лидирующим геноварианте в развитых странах. Однако на территории РФ подтип В занимает лишь 3 место после субтипа A6 и рекомбинантной формы 63_02A6 среди случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека [7, 11, 16, 24]. С учетом географически неоднородной циркуляции вируса целесообразен молекулярно-эпидемиологический мониторинг распространения геновариантов ВИЧ. Для контроля распространения генетических вариантов и уровнем лекарственной устойчивости ВИЧ в РФ в 2009 г. была создана Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам, использование которой регламентируется несколькими нормативными документами [25–29].

Цель: оценить в динамике генетическое разнообразие циркулирующих вариантов ВИЧ-1 на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-эпидемиологические данные и результаты генотипирования ВИЧ у 289 пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, наблюдавшихся в 2022 году на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИД). Для динамической оценки генетической

вариабельности ВИЧ в Санкт-Петербурге, нами также использовались последовательности и клинико-лабораторные показатели, полученные ранее от 544 пациентов, начиная с 2018 года. Таким образом, общая выборка включала 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.).

Методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI Hitachi 3500xl («Applied Biosystems Inc.», США) проводился анализ фрагментов гена *pol*, кодирующего ферменты интегразу (1–288), обратную транскриптазу (30–265) и протеазу (1–99) с помощью наборов реагентов АмплиСенс HIV-Resist-Seq (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Данные клинико-лабораторного обследования и соответственно сами нуклеотидные последовательности (НП) депонированы в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (RuHIV, РБД). Непосредственно с помощью платформы (<https://ruhiv.ru/>) проводилась проверка на контаминацию и контроль качества нуклеотидных последовательностей.

НП были проанализированы с помощью двух автоматических инструментов субтипирования и NJ-филогенетики. Для характеристики родственных связей «листьев» на филогенетическом дереве указан уровень бутстреп-поддержки, измеряемый в процентах, который прямо пропорционален степени надежности формирования данной группы (высокий уровень >80–85).

Во избежание ошибочного определения геноварианта ВИЧ подтипы вируса были идентифицированы с использованием программ REGA HIV-1 Subtyping Tool Version 3.46 и COMET HIV-1/2 Version 2.4 [30, 31]. При выявлении вариантов ВИЧ, относящихся к рекомбинантным формам, данные были соотнесены со списком CRF международной базы данных Лос-Аламосской национальной лаборатории [19].

Для установления потенциального географического происхождения вируса и подтверждения результатов субтипирования при получении противоречивых результатов проводился филогенетический анализ НП. Предварительно были выгружены эталонные нуклеотидные последовательности с помощью инструмента NCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>, доступ май 2023 года), которые сопоставлялись с данными нашей работы. Номера НП из базы GenBank, использованные

в исследовании: OP441641.1, OP441452.1, MH666800.1, OP441610.1, MK931546.1, DQ113337.1, OP441495.1, KX446887.1, KX517390.1, EU612898.1, MT571158.1, OP441645.1, OP441511.1, KX446875.1, OP441562.1, KY857907.1, OP441576.1, OP441569.1, KX446872.1, OP441613.1, MW484613.1, OM744473.1, OP300894.1, GU264370.1 (**субтип В**), OL792607.1, MK931477.1, OK474516.1 (**субтип G**), KU128204.1, KU128199.1, KU127919.1 (**субтип С**), MF497177.1, JF323619.1, MK512420.1, MW484086.1 (**CRF02_AG**), OQ054203.1, MT461133.1, ON367671.1, ON367609.1 (**CRF03_A6B**), KJ197219.1, MK931683.1, OL660513.1, MG211659.1, OQ580729.1, OQ580882.1, MK589446.1 (**CRF63_02A6**).

Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей проводилось алгоритмом ClustalW с помощью программного обеспечения MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis), версия 11. Неоднозначные позиции для каждой пары последовательностей были удалены функцией «pairwise deletion». После выравнивания проведено обрезание выступающих концов последовательностей и ручное редактирование сиквентов для повышения качества построения филогенетического дерева (ФД) [32, 33]. В конечном наборе данных протяженность анализируемых НП составила 1117 позиций.

Филогенетическое дерево построено методом присоединения соседей (neighbor joining, NJ), а проверка достоверности топологии дерева оценивалась в 1000 повторов анализируемой выборки НП (bootstrap-поддержка). Подтиповая идентичность устанавливалась на высоком уровне поддержки (≥ 70) кластеризации с референсными последовательностями [32, 34, 35]. Визуализацию и аннотацию дерева выполняли с помощью программы iTOL [36].

Расчет распределения выборки выполнен с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при выборке более 50) или критерия Шапиро–Уилка (при выборке менее 50). Представление данных осуществлялось с использованием методов описательной статистики: объем выборки (n), медиана и межквартильный интервал (МКИ; в виде 25% и 75% процентилей). Анализ качественных переменных проводился с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или критерия χ^2 с поправкой Йейтса/двустороннего точного критерия Фишера. Для определения статистически значимой разницы между медианами количественных величин трех или более независимых групп —

критерий Краскела–Уоллиса. Статистической достоверностью получаемых выводов определена величина $p < 0,05$. Результаты обработаны с помощью пакета программы SPSS Statistics 26.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и их обсуждение. В выборке преобладали мужчины — 64,7% (187 чел.). Возраст больных значительно варьировал — от 1 до 70 лет, медиана — 41 год (IQR 36–45). Среди обследуемых преобладал половой путь инфицирования ВИЧ — 59,9% (гетеросексуальный — 53,6%, гомосексуальный — 6,3%), на втором месте инъекционный — у 35,6%, перинатальная передача — 4,5% пациентов. У большинства больных диагноз ВИЧ-инфекция подтвержден начиная с 2010 г. (69%, 199 чел.), длительность течения ВИЧ-инфекции до проведения генотипирования составила от 0 (3 мес) до 22 лет, медиана — 8 лет (IQR 3–13).

Показанием для оценки резистентности ВИЧ у всех участников исследования послужила вирусологическая неэффективность в двух и более измерениях уровня вирусной нагрузки с интервалом в 1 месяц на фоне приема антиретровирусной терапии. Показатель вирусной нагрузки (ВН) на момент выделения НП вируса колебался от 128 до 5 089 860 копий/мл, медиана РНК ВИЧ составила 3,61 (IQR 3,08–4,51) lg копий/мл.

У большинства больных (95,1%, 275 чел.) генотипы ВИЧ представляли собой «чистые» подтипы, а именно А6 — 88,2% (255 чел.); подтип В — 5,9% (17 чел.); С — 0,3% (1 чел.); G — 0,7% (2 чел.), доля рекомбинантных форм (CRF) составила — 4,9% (14 чел.) (рис. 1).

В результате онлайн генотипирования НП в программах REGA и COMET зарегистрировано 34 образца (11,7%), не относящиеся к подтипу А6. Для них были выгружены 45 референсных сиквентов через NCBI BLAST из GenBank и после выравнивания построено дополнительное филогенетическое дерево. При анализе не-А подтипов выявлена закономерность при кластеризации НП по половому признаку, пути передачи ВИЧ и вероятному географическому происхождению среди исследуемых образцов (рис. 2).

Большинство последовательностей **субтипа В** (8/17) оказались связаны с кластерами передачи

среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), выявленных ранее в Санкт-Петербурге, что характеризует местное распространение вируса, а не завозные случаи. Два участника кластеризовались с НП из западноевропейских стран (Великобритании, США, Польши, и Испании), где превалирует именно подтип В среди ВИЧ-положительных лиц группы МСМ (МСМ-В) [7].

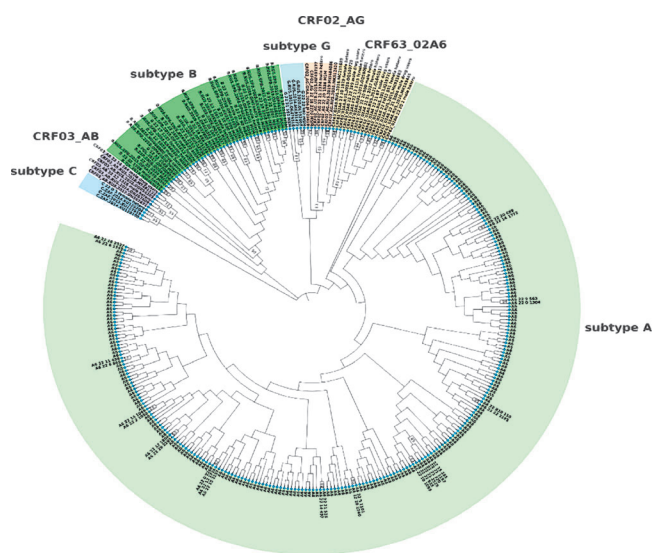


Рис. 1. Филогенетическое дерево 289 нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 участка гена *pol*, кодирующего интегразу (1–288), обратную транскриптазу (30–265) и протеазу (1–99), образцов из Санкт-Петербурга

Fig. 1. Phylogenetic tree of 289 nucleotide sequences of the HIV-1 *pol* gene encoding the integrase (1–288), the part of the reverse transcriptase (30–265) and the protease (1–99), obtained samples from the Saint-Petersburg

Три образца подтипа В, собранных от мужчин с гетеросексуальным путем передачи по данным эпидемиологического анамнеза, соотносились с референсными НП МСМ-В, выделенными в Санкт-Петербурге и Москве, что вероятно связано со скрыванием пациентов своих гомосексуальных контактов. У двух гетеросексуальных мужчин с субтипом В одна НП образовала кластер передачи с эталоном IDU-В (injecting drug users) — от мужчины с парентеральным путем из РФ, а другая — с НП, обнаруженной в Таджикистане от неизвестного источника. Один мужчина с парентеральным путем инфицирования образовал кластер передачи с группой МСМ (5 чел.). Единственная женщина с подтипом В, также оказалась вовлечена в эпидемический процесс с группой МСМ-В, что возможно говорит о постепенном распространении «западноевропейского» суб-субтипа В за пределы данной группы риска.

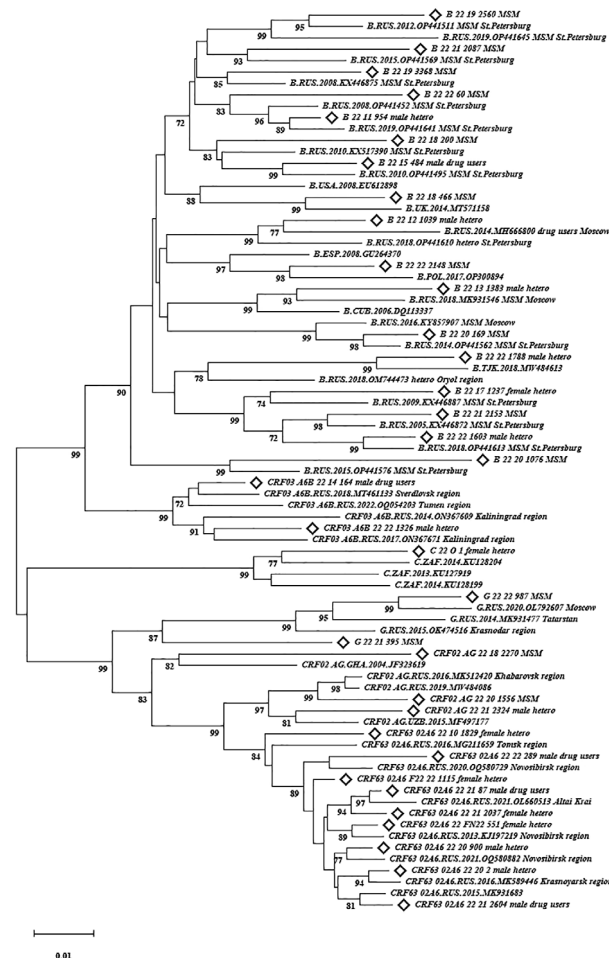


Рис. 2. Филогенетический анализ последовательностей участка гена *pol* ВИЧ-1 не-А подтипов от 34 ВИЧ-положительных пациентов (Санкт-Петербург) и 45 эталонных НП из GenBank. Цифры у основания узлов ветвления соответствуют значению bootstrap-теста (значения показаны при поддержке более 70). Квадратами изображены анализируемые образцы, включенные в исследование; остальные последовательности являются референсными

Fig. 2. Phylogenetic analysis of non-A subtypes of HIV-1 *pol* gene sequences from 34 HIV-positive patients (St. Petersburg) and 45 reference sequences from GenBank. The numbers at the base of the branch nodes correspond to the bootstrap-test (values over 70). The squares represent the analyzed samples included in the study population; other sequences are reference

Среди редких подтипов, циркулирующих на территории Санкт-Петербурга, выявлены два **подтипа G**, полученных от мужчин с гомосексуальным путем передачи, чьи НП связывались с последовательностями из Москвы, Краснодарского края и Республики Татарстан от неизвестных источников. В ранее проведенных российских исследованиях показано, что подтип G у больных, выявленных после 2010 года кластеризался с европейскими образцами (Испании), а анализ геномов некоторых образцов установил рекомбинацию между подтипами G и В. Следует отметить, что в России именно подтип G ответственен за первую вспышку ВИЧ-инфекции в г. Элиста в 1988 г. в результате завоза возбудителя из Республики Конго [37]. Учитывая, малое количество образцов с подтипом G, безусловно требуется дальнейший мониторинг распространения данного геноварианта и применение

методов полногеномного секвенирования образцов.

В исследуемой группе обнаружен единичный случай заражения **подтипом С** у женщины, прибывшей из Республики Узбекистан и предположительно инфицированной при половом контакте. При этом данная НП сформировала отдельный кластер с тремя референсными последовательностями из ЮАР, где высока доля распространения именно этого варианта ВИЧ.

Третье место среди штаммов в обследованной когорте занимали рекомбинантные формы (14/289), такие как CRF02_AG, CRF03_AB и CRF63_02A6.

CRF02_AG. На филогенетическом дереве два образца с CRF02_AG, полученные от мужчин (МЧМ) сформировали небольшие кластеры передачи (bootstrap >82) с образцами ВИЧ-1 JF323619.1 (Республика Гана, 2004), МК512420.1 (РФ,

Хабаровский край, 2016), MW484086.1 (РФ, 2019). Один образец от мужчины с гетеросексуальным путем имел происхождение из Республики Узбекистан. Данная кластеризация указывает на разные случаи заноса CRF02_AG на территорию города из ареала западноафриканского происхождения, стран Центральной Азии и/или уже регионов РФ, где данная рекомбинантная форма стала широко распространена. Так, CRF02_AG первоначально получила широкое распространение изначально в странах Западной и Центральной Африки [38], далее эпидемия этой формы стала преобладающей в странах Центральной Азии, и уже в 2006 г. выявлялась у жителей Новосибирской области с парентеральным путем инфицирования ВИЧ [39–42].

Отдельно стоит отметить, что повторная рекомбинация между ВИЧ-1 CRF02_AG и подтипом А в 2003 и 2007 гг., обнаруженная в России, привела к появлению нового «сибирского» рекомбинанта AG/A [20, 46–48]. Начиная с 2010 г. эта форма распространялась из стран Центральной Азии (Узбекистан, Казахстан) и вызвала вспышки ВИЧ-инфекции в Новосибирской, Томской, Кемеровской областях и Алтайском крае, причем в 75–85% случаев среди вновь выявленных случаев инфицирования ВИЧ в этих регионах определялась, именно **CRF63_02A6** [49].

В нашем исследовании, установлено, что вариант **CRF63_02A6** попал на территорию Санкт-Петербурга путем внутренней миграции больных ВИЧ-инфекцией из городов Сибирского федерального округа (СФО), значение бутстрэп-анализа (bootstrap value) более 70, что указывает на достоверность полученного дерева. Анализ эпидемиологических данных позволил установить связи внутри каждого кластера CRF63_02A6, все они были обусловлены гетеросексуальными и парентеральными контактами.

CRF03_AB возникла посредством рекомбинации субтипа А6 с кладой подтипа В (IDU-В) среди потребителей инъекционных наркотиков, которая впервые была обнаружена при вспышке в Калининградской области в 90-х годах прошлого столетия [43, 44]. По данным ранее проведенного большого метаанализа совокупная распространенность инфекции CRF03_AB в РФ установлена, как 5,9% (95% ДИ 4,1–7,8). Причем в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) выявляемость данной рекомбинантной формы считается самой высокой (до 17,2%), в сравнении с другими округами нашей страны (95% ДИ 7,9–26,5) [45].

Филогенетический анализ НП, полученных в 2022 г. в Санкт-Петербурге, установил лишь 2 случая (0,7%) инфицирования пациентов вариантом CRF03_AB. Исследуемые образцы входили в единый кластер (bootstrap value=99) с CRF03_AB, выявленный на территории РФ. Один субкластер с парентеральным путем передачи, образованный между последовательностями OQ054203.1 (Тюменская область) и MT461133.1 (Свердловская область), входящими в состав Уральского федерального округа (УФО). Другой субкластер обнаружен у мужчины с гетеросексуальным контактом, который объединился с НП ON367671.1, ON367609.1 из Калининградской области.

Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ в образцах крови, полученных до 2011 года, проводился ранее в Санкт-Петербурге. По данным авторов подтип А встречался у больных в 86,7%, субтип В составил 10,7% и 1% случаев связан с CRF06_crx. [50]. Циркулирующая рекомбинантная форма CRF06_crx регистрировалась в Санкт-Петербурге, вследствие географической близости с Эстонией, где распространенность этого варианта достигает 85,5% [19].

Общая выборка, включающая 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.), была сопоставлена с данными аналогичного исследования 2006–2011 гг. у 1104 пациентов в Центре СПИД [50].

В результате генотипирования ВИЧ-1 установлено, что в период 2018–2022 гг. субтип А6 остается наиболее распространенным штаммом в Санкт-Петербурге — 89,9%. На долю других вариантов приходится 11,1% образцов, из них субтип В составил 6%, субтипы С и G — 0,2% и 0,4%. Рекомбинантные штаммы ВИЧ регистрировали в 3,5% (29 чел.), из них CRF63_02A6 — 15 случаев, CRF02_AG — 6, CRF06_crx — 4 и по 2 случая — CRF01_AE и CRF03_AB.

Распределение подтипового состава в двух временных периодах (2006–2011 гг. и 2018–2022 гг.), представлены в табл. 1. Большинство проанализированных последовательностей относятся к подтипу А6 в обеих группах — 86,7% и 89,9%. Доля новых случаев инфицирования ВИЧ не-А субтипом составила в коллекции образцов 2006–2011 гг. 13,3%, а в коллекции образцов 2018–2022 гг. — 11,1% ($p=0,036$, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса).

Субтип В до 2011 года встречался чаще, чем в группе образцов, полученных после 2018 года, — 10,7% и 6,0% случаев соответственно ($p<0,001$).

Остальные генетические моноварианты составляли менее 1% каждый и были представлены подтипами С, G и F1.

По результатам определения нуклеотидных последовательностей гена *pol* в 1104 и 833 образцах, полученных в 2006–2011 гг. и 2018–2022 гг.

Образцы с субтипом А6 были получены преимущественно от ВИЧ-положительных лиц, живущих с гетеросексуальным и парентеральным путем передачи (51,0% и 44,1% соответственно). У всех пациентов с вертикальным путем передачи ВИЧ обнаруживался только подтип А6 (22 чел., 2,6%).

Таблица 1
Распределение генетических вариантов ВИЧ-1, выявленных на территории Санкт-Петербурга

Table 1

Distribution of HIV-1 genetic variants identified from St. Petersburg			
Субтипы ВИЧ	2006–2011 гг. n=1104, абс. (%)	2018–2022 гг. n=833, абс. (%)	p-value
Субтип А6	957 (86,7%)	749 (89,9%)	0,036
Субтип В	118 (10,7%)	50 (6,0%)	<0,001
Субтип С	5 (0,5%)	2 (0,2%)	0,697
Субтип G	2 (0,2%)	3 (0,4%)	0,752
Субтип F1	4 (0,35%)	—	0,218
CRF, всего	18 (1,6%)	29 (3,5%)	0,014
CRF01_AE	—	2 (0,2%)	0,361
CRF02_AG	2 (0,2%)	6 (0,7%)	0,141
CRF03_AB	4 (0,4%)	2 (0,2%)	0,948
CRF06_cpx	12 (1,0%)	4 (0,5%)	0,228
CRF63_02A6	—	15 (1,8%)	<0,001

соответственно, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени с 1,6% до 3,5% ($\chi^2=6,111$; $p=0,014$). Половина случаев (15/29 образцов) из числа CRF в коллекции (2018–2022 гг.) составил штамм CRF63_02A6. Такое лидерство, вероятно связано с миграцией населения из регионов Сибирского федерального округа в Северо-Западный федеральный округ и в Санкт-Петербург, в частности, где эта рекомбинантная форма широко распространена. Отсутствие варианта CRF63_02A6 до 2012 года подтверждает эту гипотезу.

Проанализированные подтипы ВИЧ из 833 образцов были стратифицированы по социально-демографическим и клиническим показателям пациентов: полу, возрасту, пути передачи, вероятной территории заражения (по федеральным округам согласно результатам эпидемиологического расследования), уровню РНК ВИЧ (на момент выделения НП), предположительной давности инфицирования ВИЧ (табл. 2).

Не обнаружено статистически значимых различий между больными, инфицированными различными субтипами ВИЧ, в зависимости от возраста и уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови. Также независимо от субтипа вируса в половой структуре пациентов закономерно преобладали мужчины.

Субтип В более чем в половине случаев (56%) определен у пациентов, имевших гомосексуальные контакты, что подтверждает результаты другого нашего исследования, свидетельствующего, что в Санкт-Петербурге у 65,1% МСМ регистрировали также подтип В [51].

Среди больных, инфицированных CRF, в 41,4% случаев выявлен парентеральный и гетеросексуальный путь передачи, статистических различий по пути передачи в этой группе не обнаружено.

Установлена достоверно различающаяся длительность инфицирования больных субтипом А6 и вариантами CRF (9 и 3 года соответственно, $p=0,0001$). Такое различие безусловно связано с распространением CRF63_02A6 на территории РФ и Санкт-Петербурга относительно недавно.

Заключение. Филогенетический анализ позволяет не только идентифицировать подтиповую принадлежность ВИЧ, но и установить потенциальное географическое происхождение вируса, выявить кластеры передачи с учетом социально-демографических показателей больных ВИЧ-инфекцией. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг может быть использован для разработок и реализации программ противодействия распространению ВИЧ в популяции.

Наше исследование продемонстрировало, что доминирующим генетическим вариантом ВИЧ,

Таблица 2
Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-положительных пациентов в зависимости от подтипа ВИЧ-1, 2018–2022 гг.

Table 2
Clinical and epidemiological features of HIV patients depending on the HIV-1 subtype, 2018–2022

Показатели	Субтипы ВИЧ				
	итого	A6	B	другие	CRF
Количество образцов, абс. (%)	833 (100)	749 (89,9)	50 (6,0)	5 (0,6)	29 (3,5)
Ме РНК ВИЧ, Ig копий в мл (IQR)	4,1 (3,3–4,9)	4,0 (3,2–4,9)	4,2 (3,4–5,0)	4,3 (3,2–5,5)	4,4 (3,6–5,1)
Пол, абс. (%):					
мужчины	546 (65,5)	475 (63,4)	45 (90)	3 (60)	23 (79,3)
женщины	287 (34,5)	274 (36,6)	5 (10)	2 (40)	6 (20,7)
Возраст, абс. (%):					
<30	60 (7)	51 (7)	5 (10)	2 (40)	2 (7)
30–45	607 (73)	569 (76)	22 (44)	2 (40)	14 (48)
>45	166 (20)	129 (17)	23 (46)	1 (20)	13 (45)
Ме возраста, годы (IQR)	39 (35–43)	39 (35–44)	38 (33–43)	33 (26–67)	37 (34–45)
Срок инфицирования, Ме (IQR), годы	8 (3–13)	9 (4–14)	6 (3–11)	4 (2–10)	3 (1–8)
Путь передачи, абс. (%):					
ПИН	346 (41,5)	330 (44,1)	5 (10)	—	12 (41,4)
гетеро	414 (49,7)	382 (51)	17 (34)	2 (40)	12 (41,4)
МСМ	51 (6,1)	15 (2)	28 (56)	3 (60)	5 (17,2)
вертикальный	22 (2,6)	22 (2,9)	—	—	—
Регион по ФО, абс. (%):					
ДФО	3 (0,4)	2 (0,3)	—	—	—
ПФО	18 (2,2)	18 (2,4)	—	—	—
СЗФО	740 (88,8)	677 (90,4)	44 (88)	5 (100)*	13 (44,8)
СКФО	1 (0,1)	—	1 (2)	—	—
СФО	33 (4,0)	18 (2,4)	1 (2)	—	14 (48,3)
УФО	8 (1,0)	8 (1,1)	1 (2)	—	—
ЦФО	26 (3,1)	21 (2,8)	3 (6)	—	2 (6,9)
ЮФО	3 (0,4)	3 (0,4)	—	—	—

Примечание. * По данным эпидемиологического анамнеза один из двух пациентов с подтипом С был родом из Санкт-Петербурга, а другой из Республики Узбекистан.
Note. * According to the epidemiological history, one of the two patients with subtype C was from St. Petersburg, and the other was from the Republic of Uzbekistan.

циркулирующим на территории Санкт-Петербурга, как и 10 лет назад, остается суб-субтип А6, ведущим путем передачи которого являются гетеросексуальный и парентеральный. Доля новых случаев инфицирования не-А субтипом ВИЧ остается стабильной, с тенденцией к уменьшению. В то же время следует отметить риски распространения «западноевропейского» суб-субтипа В за пределы группы МСМ. Увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1, вероятно, связано с миграционными процессами населения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NAIDS Global AIDS update 2023, <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
2. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med.* 2012. Mar.; Vol. 18, No. 3. P. 182–192. doi: 10.1016/j.mol-med.2011.12.001. Epub 2012 Jan 11. PMID 22240486.
3. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии.* 2022. Vol. 67, No. 3. P. 193–205. [Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Virology issues*, 2022, Jul. 13; Vol. 67, No. 3, pp. 193–205 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-113. PMID 35831962.
4. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthresley 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; Mar. 1; Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246. PMID 31693506; PMCID PMC7012332.

5. Gartner M.J., Roche M., Churchill M.J., Gorro P.R., Flynn J.K. Understanding the mechanisms driving the spread of subtype C HIV-1 // *EBioMedicine*. 2020. Mar.; Vol. 53. P. 102682. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102682. Epub 2020 Feb 27. PMID 32114391 Vol. PMID PMC7047180.
6. 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. Feb; Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9. Epub 2018 Nov 30.
7. Los Alamos Database. Available online: <http://www.hiv.lanl.gov/> (accessed on November 2023).
8. Tee K.K., Thomson M.M., Hemelaar J. Editorial: HIV-1 genetic diversity, volume II // *Front Microbiol.* 2022. Aug. 22; Vol. 13. P. 1007037. doi: 10.3389/fmicb.2022.1007037. PMID 36071960 Vol. PMID PMC9443081.
9. 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. Dec. 22; Vol. 15, No. 1. P. 80. doi: 10.1186/s12977-018-0461-y. PMID 30577842 Vol. PMID PMC6303845.
10. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., Ladnaya N., Gadirova A., Ibrahimova S., Safarova A. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries // *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17. e0257731.
11. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Kirtley S., Gouws-Williams E., Ghys P.D.; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990–2015: a systematic review and global survey // *Lancet HIV*. 2020. Nov; Vol. 7, No. 11. P. e772–e781. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30252-6. PMID 33128904.
12. Vidal N., Bazepeo S.E., Mulanga C., Delaporte E., Peeters M. Genetic Characterization of Eight Full-Length HIV Type 1 Genomes from the Democratic Republic of Congo (DRC) Reveal a New Subsubtype, A5, in the A Radiation That Predominates in the Recombinant Structure of CRF26_A5U // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2009. Aug. P. 823–832. <http://doi.org/10.1089/aid.2008.0283>.
13. Da Silva M.R.K., Monteiro de Pina A.I.I., Maciera V.K., Morgado G.M., Lindenmeyer G.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>.
14. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev.* 2013. Oct-Dec; Vol. 15, No. 4. P. 204–212. PMID 24192601.
15. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеев 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.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49>.
16. 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., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Apr. 18; Vol. 15, No. 4. P. 991. doi: 10.3390/v15040991. PMID 37112971; PMID PMC10141655.
17. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A., Carr J.K., Foley B., Funkhouser R.K., Gao F., Hahn B.H., Kalish M.L., Kuiken C., Learn G.H., Leitner T., McCutchan F., Osmanov S., Peeters M., Pieniazek D., Salminen M., Sharp P.M., Wolinsky S., Korber B. HIV-1 nomenclature proposal // *Science*. 2000. Apr 7; Vol. 288, No. 5463. P. 55–56. doi: 10.1126/science.288.5463.55d. PMID 10766634.
18. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с. [Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moscow: Human. 2014. 288 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906131-42-3.
19. Los Alamos Database. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Available online: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfd/crfs.comp> (accessed on November 2023).
20. Kostaki E.G., Karamitros T., Bobkova M., Oikonomopoulou M., Magiorkinis G., Garcia F., Hatzakis A., Paraskevis D. Spatiotemporal Characteristics of the HIV-1 CRF02_AG/CRF63_02A1 Epidemic in Russia and Central Asia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018. May; Vol. 34, No. 5. P. 415–420. doi: 10.1089/AID.2017.0233. Epub 2018 Apr 5. PMID 29455562.
21. Пасечник О.А., Блох А.И. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 2. С. 127–138 [Pasechnik O.A., Blokh A.I. The prevalence of HIV recombinant forms in Russia and countries of the CIS: systematic review and meta-analysis. *HIV infection and immunosuppression*, 2018, Vol. 8, No. 2, pp. 127–138 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-127-138.
22. Виноградова Т.Н., Петрова В.Г., Бембеева Н.А., Пискарев И.Г. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2023 г.». Available online: <https://www.hiv-spb.ru/lsn/informacionnyie-byulleteni.html>.
23. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г.» Available online: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii>.

24. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga B., Deogratiusa B. HIV subtype diversity worldwide // *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
25. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. [The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance]. Available online: <https://hivresist.ru/> (accessed on November 2023).
26. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 58 с. [Surveillance of the spread of HIV strains resistant to antiretroviral drugs. Guidelines. Moscow: Federal center of hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014, 58 p. (In Russ.)].
27. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания. М., 2016. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293750/4293750661.pdf>. [Epidemiological supervision of HIV infection. Methodical instructions. MU 3.1.3342-16].
28. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 4 от 28.01.2021 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 „Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней” (с изменениями на 25 мая 2022 года)». Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 „Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases”». <https://docs.cntd.ru/document/573660140>.
29. Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Лопатухин А.Э., Шлыкова А.В., Галкин Н.Ю., Савельев Е.В., Глазов М.Б., Покровский В.В., Акимкин В.Г. Российская база данных лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т. 100, № 2. С. 219–227. [Kireev D.E., Kirichenko A.A., Lopatukhin A.E., Shlykova A.V., Galkin N.Y., Saveler E.V., Glazov M.B., Pokrovsky V.V., Akimkin V.G. The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2023, Vol. 100, No. 2, pp. 219–227 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-345.
30. Pineda-Peña A.C., Faria N.R., Imbrechts S., Libin P., Abecasis A.B., Deforche K., Gómez-López A., Camacho R.J., de Oliveira T., Vandamme A.M. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools // *Infect. Genet. Evol.* 2013. Oct; Vol. 19. P. 337–348. doi: 10.1016/j.meegid.2013.04.032. Epub 2013 May 7. PMID 23660484.
31. Struck D., Lawyer G., Ternes A.M., Schmit J.C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification // *Nucleic Acids Res.* 2014. Oct; Vol. 42, No. 18. P. e144. doi: 10.1093/nar/gku739. Epub 2014 Aug 12. PMID 25120265. PMCID PMC4191385.
32. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA 11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Molecular Biology and Evolution*. 2021. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>.
33. Вакуленко Ю.А., Лукашев А.Н., Девяткин А.А. Использование методов статистической филогенетики в вирусологии // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, No 1. С. 42–56 [Vakulenko Y.A., Lukashev A.N., Deviatkin A.A. The use of statistical phylogenetics in virology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 42–56. doi: 10.15789/2220-7619-TUO-1519 (In Russ.)]
34. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees // *Molecular Biology and Evolution*. 1987. Vol. 4. P. 406–425.
35. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: An approach using the bootstrap // *Evolution* 1985. Vol. 39. P. 783–791.
36. Zhou T., Xu K., Zhao F., Liu W., Li L., Hua Z., Zhou X. itol: toolkit accelerates working with (Interactive Tree of Life) by an automated generation of annotation files // *Bioinformatics*. 2023. Jun 1; Vol. 39, No. 6. P. btad339. doi: 10.1093/bioinformatics/btad339. PMID 37225402; PMCID PMC10243930.
37. Murzakova A., Kireev D., Baryshev P., Lopatukhin A., Serova E., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., Matuzkova A., Suladze A. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation // *Viruses*. 2019. Vol. 11. P. 348. URL: <https://doi.org/10.3390/v11040348>.
38. Howard T.M., Rasheed S. Genomic structure and nucleotide sequence analysis of a new HIV type 1 subtype A strain from Nigeria // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1996. Oct. 10; Vol. 12, No. 15. P. 1413–25. doi: 10.1089/aid.1996.12.1413. PMID 8893049.
39. Kurbanov F., Kondo M., Tanaka Y., Zhalieva M., Giasova G., Shima T., Jounai N., Yuldasheva N., Ruzibakiev R., Mizokami M., Imai M. Human immunodeficiency virus in Uzbekistan: epidemiological and genetic analyses // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2003. Sep; Vol. 19, No. 9. P. 731–738. doi: 10.1089/088922203769232520. PMID 14585203.
40. Sivay M.V., Totmenin A.V., Zyryanova D.P., Osipova I.P., Nalimova T.M., Gashnikova M.P., Ivlev V.V., Meshkov I.O., Chokmorova U.Z., Narmatova E., Motorov U., Akmatova Z., Asybalieva N., Bekbolotov A.A., Kadyrbekov U.K., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan // *Front Microbiol.* 2021. Oct 15; Vol. 12. P. 753675. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675. PMID 34721358; PMCID PMC8554114.
41. Lebedev A., Kuznetsova A., Kim K., Ozhmegova E., Antonova A., Kazennova E., Tumanov A., Mamatkulov A., Kazakova E., Ibadullaeva N., Brigida K., Musabaev E., Mustafaeva D., Rakhimova V., Bobkova M. Identifying HIV-1 Transmission Clusters in Uzbekistan through Analysis of Molecular Surveillance Data // *Viruses*. 2022. Jul. 29; Vol. 14, No. 8. P. 1675. doi: 10.3390/v14081675. PMID 36016298; PMCID PMC9413238.
42. Москалец Ф.Ф., Лага В.Ю., Дельгадо Е., Вега И., Фернандес-Гарсия А., Перес-Альварес Л., Корнилова Г.В., Пронин А.Ю., Жернов Ю.В., Томсон М.М., Бобкова М.Р., Карамов Э.В. Стремительное распространение циркулирующей рекомбинантной формы CRF02_AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60, № 6. С. 14–19. [Moskalyuk F.F., Laga V.Yu., Delgado E., Vega I., Fernandez-Garcia A., Perez-Alvarez L., Kornilova G.V., Pronin A.Yu., Zhernov Yu.V., Thompson M.M.,

- Bobkova M.R., Karamov E.V. The Rapid expansion of circulating recombinant form, CRF02_AG HIV-1 on the territory of Russia and adjacent countries. *Problems of Virology*, 2015, Vol. 60, No. 6, pp. 14–19 (In Russ.).
43. 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. Oct 1; Vol. 12, No. 14. P. 1907–1919. doi: 10.1097/00002030-199814000-00023. PMID 9792392.
 44. 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. Nov. 20; Vol. 15, No. 17. P. 1577–1583. doi: 10.1089/088922299309874. PMID 10580409.
 45. Lebedev A., Pasechnik O., Ozhmegova E., Antonova A., Blokh A., Grezina L., Sandyreva T., Dementeva N., Kazennova E., Bobkova M. Prevalence and spatiotemporal dynamics of HIV-1 Circulating Recombinant Form 03_AB (CRF03_AB) in the Former Soviet Union countries // *PLoS One*. 2020. Oct 23; Vol. 15, No. 10. P. e0241269. doi: 10.1371/journal.pone.0241269. Erratum in: *PLoS One*. 2021. Feb 19; Vol. 16, No. 2. P. e0247611. PMID 33095842; PMCID PMC7584246.
 46. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia // *Arch. Virol.* 2012. Dec; Vol. 157, No. 12. P. 2335–2341. doi: 10.1007/s00705-012-1442-4. Epub 2012 Aug 19. PMID 22903393; PMCID PMC3506197.
 47. 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.
 48. Shcherbakova N.S., Shalamova L.A., Delgado E., Fernández-García A., Vega Y., Karpenko L.I., Ilyichev A.A., Sokolov Y.V., Shcherbakov D.N., Pérez-Álvarez L., Thomson M.M. Short communication: Molecular epidemiology, phylogeny, and phylodynamics of CRF63_02A1, a recently originated HIV-1 circulating recombinant form spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Sep; Vol. 30, No. 9. P. 912–919. doi: 10.1089/AID.2014.0075. Epub 2014 Aug. 14. PMID 25050828; PMCID PMC4151068.
 49. Maksimenko L.V., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Astakhova E.M., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Meshkov I.O., Bocharov E.F., Maksyutov R.A., Gashnikova N.M. Genetic Diversity of HIV-1 in Krasnoyarsk Krai: Area with High Levels of HIV-1 Recombination in Russia // *Biomed. Res. Int.* 2020. Sep. 10; Vol. 2020. P. 9057541. doi: 10.1155/2020/9057541. PMID 32964045; PMCID PMC7501552.
 50. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Деметьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции суб-типов и рекомбинантных форм ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4, № 2. С. 7–18 [Belyakov N.A., Rosental V.V., Dementeva N.E., Vinogradova T.M., Sizova N.V. Mathematical modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms. *HIV infection and immunosuppression*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 7–18 (In Russ.)].
 51. Siljic M., Cirkovic V., Jovanovic L., Antonova A., Lebedev A., Ozhmegova E., Kuznetsova A., Vinogradova T., Ermakov A., Monakhov N., Bobkova M., Stanojevic M. Reconstructing the Temporal Origin and the Transmission Dynamics of the HIV Subtype B Epidemic in St. Petersburg, Russia // *Viruses*. 2022. Dec. 9; Vol. 14, No. 12. P. 2748. doi: 10.3390/v14122748. PMID 36560752; PMCID PMC9783597.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 21.03.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиюзов, Т. Н. Виноградова. Вклад в сбор данных — Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, Е. С. Обижаева. Вклад в анализ данных и выводы — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиюзов, А. И. Ермаков, Е. С. Обижаева. Вклад в подготовку рукописи — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиюзов, Т. Н. Виноградова.

Сведения об авторах:

Монахов Никита Эдуардович — аспирант федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий поликлиническим инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: kitt_898989@mail.ru; ORCID 0000–0001–8935–7863; SPIN 8724–9325;

Ермаков Алексей Игоревич — заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: ermakovspb@mail.ru; ORCID 0000–0003–3435–5881; SPIN 8921–7251;

Обижаева Елена Сергеевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: el.obizhaeva@yandex.ru;

Виноградова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: vino75@mail.ru; ORCID 0000–0003–1995–4755; SPIN 5330–6400;

Лиюзов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: dlioznov@yandex.ru; ORCID 0000–0003–3643–7354; SPIN 3321–6532.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ LEGAL ISSUES

УДК 616.981.21/.958.7: 616.36-002.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-118-127>

СЛУЧАЙ КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТА С ПРИ ГЕМОТРАНСФУЗИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО- ПРАВОВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

¹М. А. Булыгин*, ¹В. Д. Шамигулов, ^{1,3}Е. С. Орлова, ¹Д. М. Шахманов, ¹К. В. Козлов, ^{1,3}Ю. И. Буланьков, ^{1,2}К. В. Жданов,
^{1,3}В. А. Горичный, ⁴Т. Н. Виноградова, ⁴С. Ю. Романова

¹Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

⁴Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

В России ежегодно регистрируются случаи передачи ВИЧ-инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в том числе случаи, связанные с гемотрансфузиями. Представлен клинический случай артериального коинфицирования вирусами иммунодефицита человека и гепатита С в ходе оказания медицинской помощи, а также его клинические, социальные, правовые и экономические последствия.

Представленный материал неоспоримо свидетельствует о важности четкой организации работы службы крови и неукоснительности исполнения правил клинического использования донорских материалов. Рассмотренный клинический случай представляет интерес с точки зрения как рассмотрения клинической динамики и лечения заболеваний, так и анализа медико-правовых последствий ятрогенного инфицирования. Неоднократность подобных случаев инфицирования социально-значимыми инфекциями в 1990–2000-е годы повлекла за собой серьезную реорганизацию государственной службы переливания крови и её компонентов, которая на современном этапе, при условии строгого выполнения требований законодательства, снижает риск инфицирования до минимума.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, гемотрансфузия, донорство крови, нозокомиальное инфицирование

* Контакт: Булыгин Максим Алексеевич, kotosupa@gmail.com

THE CASE OF COINFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS C VIRUSES DURING HEMOTRANSFUSION: CLINICAL AND SOCIO-LEGAL CONSEQUENCES

¹M. A. Bulygin*, ¹V. D. Shamigulov, ^{1,3}E. S. Orlova, ¹D. M. Shakhmanov, ¹K. V. Kozlov, ^{1,3}Yu. I. Bulan'kov, ^{1,2}K. V. Zhdanov,
^{1,3}V. A. Gorichny, ⁴T. N. Vinogradova, ⁴S. Yu. Romanova

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia

⁴Center for prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

In Russia, cases of HIV transmission related to medical care are registered annually, including cases related to hemotransfusion. A clinical case of an artificial coinfection with human immunodeficiency and hepatitis C viruses in the course of medical care, as well as its clinical, social, legal and economic consequences, is presented. This clinical case is noteworthy for its relevance from both the perspective of examining the clinical course and treatment of illnesses, as well as analyzing the medical and legal implications of a iatrogenically acquired infection. The recurrence of such incidents of infection with significant social

diseases in the 1990s and 2000s necessitated a serious reorganization of the national blood transfusion system and blood components. At present, with strict adherence to legal requirements in place, the risk of infection has been minimized.

Keywords: HIV infection, hepatitis C, hemotransfusion, blood donation, nosocomial transmission

* Contact: *Bulygin Maksim Alekseevich, kotosupa@gmail.com*

© Булыгин М.А. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булыгин М.А., Шамигулов В.Д., Орлова Е.С., Шахманов Д.М., Козлов К.В., Буланьков Ю.И., Жданов К.В., Горичный В.А., Виноградова Т.Н., Романова С.Ю. Случай коинфицирования вирусами иммунодефицита человека и гепатита С при гемотрансфузии: клинические и социально-правовые последствия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 118–127, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-118-127>.

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

For citation: Bulygin M.A., Shamigulov V.D., Orlova E.S., Shakhmanov D.M., Kozlov K.V., Bulan'kov Yu.I., Zhdanov K.V., Gorichny V.A., Vinogradova T.N., Romanova S.Yu. The case of coinfection with human immunodeficiency and hepatitis C viruses during hemotransfusion: clinical and socio-legal consequences // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 118–127, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-118-127>.

Введение. В России ежегодно регистрируются случаи передачи ВИЧ-инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Нозокомиальная передача ВИЧ-инфекции всегда происходит при инвазивных манипуляциях. Фактором передачи чаще всего является использование нестерильных одноразовых инструментов или общих растворов. С 1987 по 2022 год в России зарегистрировано 490 случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) при оказании медицин-

Количество выявленных в 1987–2021 гг. инфицированных ВИЧ реципиентов донорской крови и ее компонентов в России показано на рис. 1. Максимальное количество случаев инфицирования при гемотрансфузии ($n=16$) произошло в 2001 году, что совпало с резким ростом кумулятивного количества зарегистрированных ВИЧ-положительных лиц на территории России.

В 2001 году число выявленных ВИЧ-позитивных среди обследованных по коду «доноры» соста-

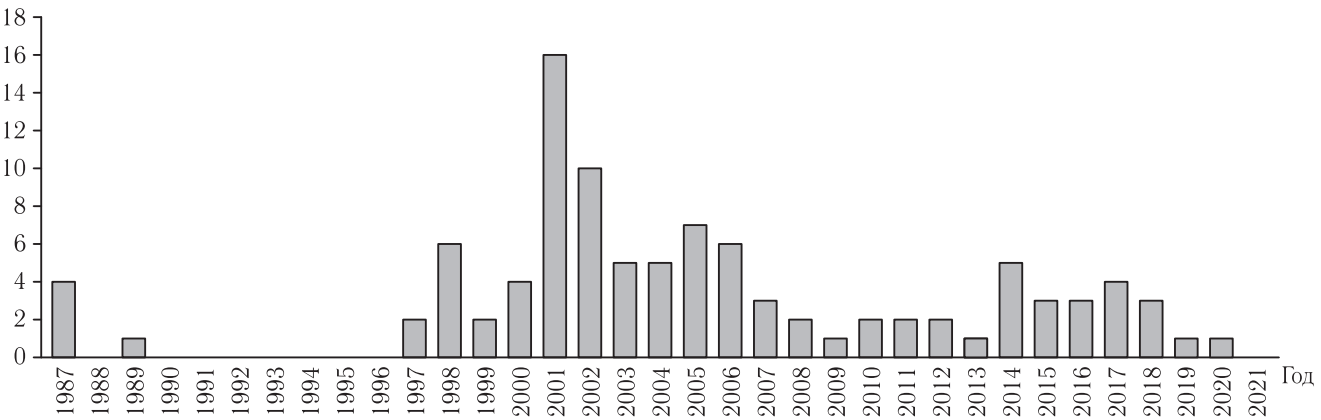


Рис. 1. Количество случаев инфицирования ВИЧ-инфекцией при переливании крови в России (СССР) в 1987–2021 гг.¹
Fig. 1. The number of cases of HIV infection with blood transfusion in Russia (USSR) from 1987 to 2021¹

ской помощи, включая 102 случая инфицирования при переливании крови. Кроме того, выявлены 13 реципиентов среди иностранных граждан [1, 2].

вило 1183 человека (29,5 на 100 тыс. протестированных), а в 2021 году уже 527 человек (18,2 на 100 тыс. протестированных) [3]. Благодаря

¹ Информационные бюллетени «ВИЧ-инфекция» / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. URL: <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/> (дата обращения 01.04.2024).

введению карантинизации плазмы¹, использованию ПЦР-диагностики число выявленных случаев ВИЧ-инфекции у реципиентов за последнее десятилетие значительно снизилось. Так, если до 2004 года большинство случаев инфицирования были связаны с переливанием цельной крови или плазмы крови, в 2005–2009 годах — 59,1% случаев при переливании эритроцитарной массы или тромбоконцентрата, то в 2010–2020 годах 95,8% случаев заражения реципиентов произошло при переливании «короткоживущих» компонентов крови [2]. Необходимо помнить, что риск инфицирования ВИЧ реципиентов сохраняется даже при гемотрансфузиях, проведенных в соответствии со всеми санитарными требованиями.

Цель: описание клинического случая нозокомиального коинфицирования ВИЧ и вирусом гепатита С, его клинических, социально-правовых и экономических последствий.

Материалы и методы. Для описания клинического случая нами изучены архивные медицинские документы из учреждений здравоохранения за 2001–2023 годы (истории болезни, выписные эпикризы, амбулаторные карты). Кроме того, проанализированы предоставленные пациентом документы, имеющие юридическое значение (решения судов, заключения экспертиз). Проведено обследование пациента, включавшее тщательный сбор анамнеза. В рамках подготовки рукописи нами было получено согласие пациента на публикацию его персональных данных. Однако от публикации персональных данных как пациента, так и любых других затронутых лиц, мы приняли решение воздержаться.

Результаты и их обсуждение. Обстоятельства инфицирования и судебный процесс. 18 января 2001 года пациент Т., 22 лет, обратился в приемное отделение военного госпиталя (ВГ) с жалобами на острую боль в животе. Пациент осмотрен врачом приемного отделения, выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия, по результатам которой выявлены признаки поверхностного антрального гастрита, бульбита, рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки. Далее выполнен осмотр хирургом, в результате установлен предварительный диагноз «острый аппендицит», что являлось показанием к оперативному вмешательству. Оперативное вмешательство в объеме аппендэктомии было проведено в тот же день с 14:40 до 15:35.

Выполненная операция осложнилась внутрибрюшным кровотечением. 19 января 2001 года с 11:10 до 12:55 выполнена релапаротомия, ревизия, дренирование и санация брюшной полости. В ходе оперативного вмешательства в брюшной полости у пациента обнаружено около 2500 мл крови, собранной и ему же реинфузированной. Обнаружен источник внутрибрюшного кровотечения — несостоятельность лигатуры сосудов брыжейки червеобразного отростка.

В результате кровопотери, реинфузии собственной излившейся в брюшную полость и предварительно не отмытой крови в сочетании с переливанием донорской цельной крови возник и прогрессировал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), о чем свидетельствовали и лабораторные признаки гипокоагуляции.

20 января 2001 года с 03:10 до 05:20 выполнено третье оперативное вмешательство в объеме релапаротомии, санации, дренирования брюшной полости и забрюшинного пространства по поводу забрюшинной гематомы.

Начиная с 16:30 19 января 2001 года пациенту Т. проводились гемотрансфузии: 400 мл консервированной крови от донора «Д1» (заготовленной на станции переливания крови), 236 мл свежесконсервированной крови от донора «Д2» (заготовленной на станции переливания крови), по 400 мл свежесконсервированной крови от доноров «Д3» — «Д12» (заготовленной в условиях нештатного пункта заготовки и переливания крови ВГ от доноров, не являвшихся донорами экстренного резерва). Всего выполнено 12 отдельных гемотрансфузий от 12 различных доноров.

Как позднее установлено в рамках производства по уголовному делу, у доноров «Д7», «Д8» и, вероятно, «Д12» имел место вирусный гепатит С, а донор «Д9» болен ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами В и С. Свежезаготовленная кровь доноров «Д3»–«Д12», как и сами доноры, на антитела к ВИЧ 1/2 (anti-HIV), антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) не проверялась. В период госпитализации пациенту Т. исследования крови на anti-HIV, anti-HCV и HBsAg также не выполнялись.

Выписан Т. с предоставлением отпуска по болезни был только 16 февраля 2001 года.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 мая 2003 года № 193 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежемороженой плазмы».

В марте 2001 года Т. отметил у себя увеличение и болезненность заднешейных и подмышечных лимфатических узлов, появление экзантемы, длительный субфебрилитет. Лечился самостоятельно, за медицинской помощью не обращался.

В мае-июне и октябре-ноябре 2001 года пациент Т. повторно обращался в тот же ВГ с жалобами на боль в брюшной полости, общую слабость, наличие грыжевого выпячивания передней брюшной стенки. Было выполнено комплексное обследование (в том числе, были взяты анализы на anti-HIV, anti-HCV и HBsAg), проводилось оперативное лечение послеоперационной вентральной грыжи передней брюшной стенки.

Из материалов дела по гражданскому иску Т. установлено, что 16 октября 2001 года кровь пациента доставлена в лабораторию близлежащего учреждения гражданского здравоохранения для исследования на ВИЧ. Согласно журналу регистрации, 18 и 19 октября 2001 года получен положительный результат методом иммуноферментного анализа и кровь направлена в окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, где 24 октября 2001 года получен положительный результат в реакции иммунного блота. Бланк с ответом доставлен в ВГ в запечатанном конверте 24 ноября 2001 года, но до пациента доведен не был.

1 ноября 2002 года пациент Т. планово госпитализирован в тот же ВГ, где ему 20 ноября 2002 года сообщили об обнаружении у него вирусного гепатита С, а 29 ноября 2002 года в вышестоящем ВГ — об обнаружении ВИЧ-инфекции.

В марте 2003 года, после завершения проверки, проведенной надзорным органом и не приведшей к возбуждению уголовного дела, желая добиться правды и справедливости, а также привлечь внимание общественности к своему случаю, Т. при поддержке адвоката провел пресс-конференцию, на которой публично раскрыл свой ВИЧ-статус, в результате чего случай получил значимый резонанс в средствах массовой информации. Материалы в СМИ о деле Т. периодически публиковались вплоть до 2008 года.

В 2003 году возбуждено уголовное дело в отношении медицинских работников ВГ, которое, однако, в марте 2005 года было прекращено в связи с отсутствием в деянии состава преступления. В рамках уголовного дела проведено три судебно-медицинские экспертизы, не давшие четкого ответа о вероятности/возможности заражения Т. при трансфузии ему инфицированной крови.

В сентябре 2004 года зарегистрирован развод Т. с его супругой, что сам пациент связывал непосредственно с его заболеванием ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С. В результате развода Т. был вынужден переехать в общежитие и питаться в служебной столовой, где весь персонал и соседи знали о его заболеваниях и демонстрировали стигматизирующее и дискриминирующее отношение. Кроме того, на службе Т. перемещен на должность, подлежащую сокращению.

14 ноября 2005 года Т. обратился в суд с гражданским иском о взыскании с ВГ денежных средств в счет возмещения вреда здоровью и компенсации морального ущерба. В рамках судебного производства назначена повторная комиссия комплексная судебно-медицинская экспертиза, длившаяся более одного года. Экспертиза проводилась на базе Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом под руководством председателя комиссии академика В. В. Покровского. Материалы экспертизы легли в основу решения по гражданскому иску Т.

Судом в соответствии с решением от октября 2007 года установлено, что имели место нарушения прав Т. на получение качественной медицинской помощи. В суде доказано, что Т. был инфицирован ВИЧ и вирусом гепатита С в результате оказания некачественной медицинской помощи, ставшей следствием халатных виновных действий работника ВГ. Инфицирование произошло при переливании пациенту Т. необследованной крови лиц, не являвшихся донорами. Иск Т. удовлетворен частично: с ВГ взыскано в пользу Т. 4 млн рублей в качестве денежной компенсации морального вреда. В декабре 2007 года решение суда о возмещении морального вреда оставлено без изменения в кассационной инстанции.

Лечение и диспансерное наблюдение

В мае 2005 года пациенту выполнена пункционная биопсия печени, по данным гистологического исследования получено заключение: «Хронический гепатит умеренно активный с фиброзом легкой степени». В августе 2005 года начата противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) генотипа 1b препаратами пэгинтерферон альфа-2b и рибавирин длительностью 48 недель, однако уже через 3 месяца после её окончания зафиксирован рецидив HCV-инфекции.

В июле 2007 года пациенту выполнена повторная пункционная биопсия печени, по данным гистологического исследования получено заключение:

«Степень выраженности экссудативно-воспалительного компонента не изменилась; степень выраженности фиброза увеличилась, но остается в пределах легкой». В декабре 2007 принято решение о начале повторного курса ПВТ ХГС, начато лечение препаратами пэгинтерферон альфа-2а и рибавирин. На фоне лечения наблюдался быстрый вирусологический ответ, однако на 40-й неделе (сентябрь 2008 года) лечение прервано из-за развития у пациента острого гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом на фоне лакунарной ангины. Уже в октябре 2008 года зафиксирован повторный рецидив HCV-инфекции.

Дальнейшая ПВТ ХГС признана нецелесообразной до появления новых, более эффективных схем лечения. Проводился мониторинг уровня фиброза в печени при помощи транзистентной эластографии. За период наблюдения уровень фиброза оценивался не выше чем F0-F1 по шкале METAVIR (5,4 кПа, 6,4 кПа, 6,1 кПа в 2011–2014 годах).

нуж к декабрю 2010 года надир в 301 кл/мкл — 16%. С января 2011 года начата АРТ по схеме: зидовудин, ламивудин, дарунавир/ритонавир, на фоне которой у пациента Т. отмечались слабость, тошнота, общее утомление, что расценено как нежелательный эффект зидовудина. В мае 2011 года, после отрицательного анализа HLA B5701, зидовудин заменен на абакавир. После смены препарата у пациента отмечено повышение трансаминаз (АЛТ до 9 верхних границ нормы (ВГН), АСТ до 2,5 ВГН), практически разрешившееся на фоне гепатопротективной терапии, и рост ГГТП до 4,5 ВГН, незначительное повышение которой сохранялось у пациента вплоть до 2015 года.

Проводимая АРТ оценивалась как иммунологически и клинически эффективная. Через 1 месяц после старта АРТ достигнуто снижение ВН на два десятичных логарифма (с $6,9 \times 10^4$ до $6,2 \times 10^2$ копий/мл), однако полного подавления ВН добиться не удалось (отмечалась низкоуровневая виремия со значе-

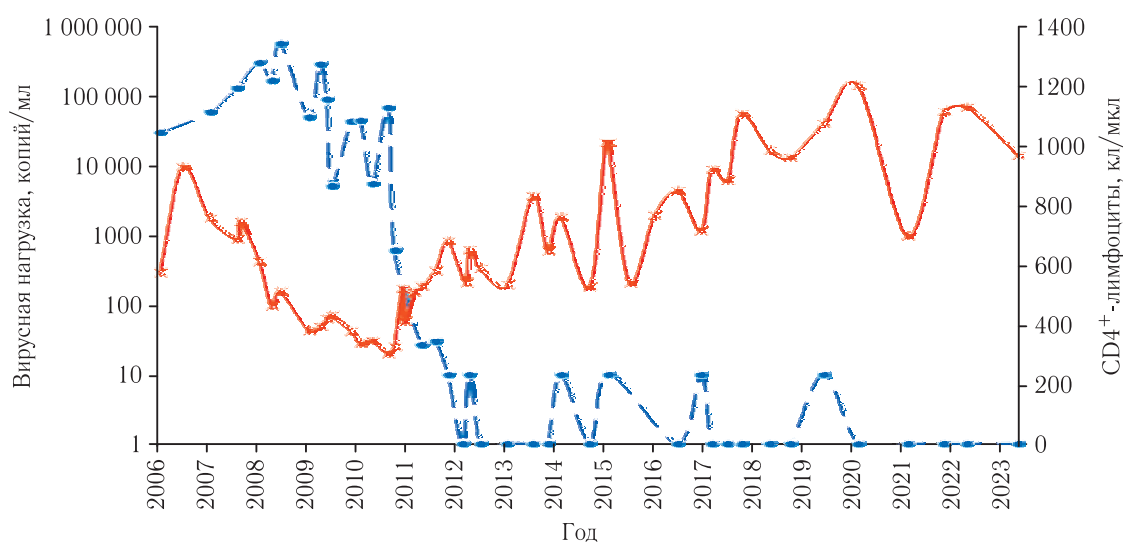


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей вирусной нагрузки (копий/мл, основная шкала) и количества CD4+ -лимфоцитов (клетки/мл, дополнительная шкала) у пациента Т. в 2006–2023 гг.

Fig. 2. The dynamics of laboratory parameters for viral load (copies/mL, main scale) and the number of CD4+ lymphocytes (cells/mL, additional scale) for patient T. from 2006 to 2023

С мая 2006 года пациент находится под диспансерным наблюдением в Санкт-Петербургском «Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» с регулярным лабораторным контролем показателей иммунограммы (CD4-лимфоциты, CD8-лимфоциты) и вирусной нагрузки (ВН, РНК ВИЧ методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) количественной). Динамика лабораторных показателей показана на рис. 2.

На фоне отсутствия антиретровирусной терапии (АРТ) уровень CD4-лимфоцитов снижался, достиг-

ниями ВН 27; 20; менее 40; менее 20 копий/мл). Коррекция схемы АРТ в связи с этим не проводилась. Вирусологическая эффективность зафиксирована только в ноябре 2002 года, когда был получен результат «не обнаружено (менее 20 копий/мл)». В дальнейшем на фоне АРТ отмечались всплески виремии в анализах от июня 2014 года, июня 2015 года, апреля 2017 года, октября 2019 года. С начала 2020 года по настоящее время ВН ниже уровня определения. Одной из возможных причин длительной вирусологической неэффективности

АРТ и последующих «всплесков» виремии у пациента рассматривается большой объем «резервуаров» ВИЧ, что обусловлено высокой инфицирующей дозой и давностью инфицирования (10 лет к моменту старта АРТ). Определение резистентности вируса к антиретровирусным препаратам (АРВП) не проводилось.

В связи с появлением на рынке ряда эффективных препаратов прямого противовирусного действия против HCV-инфекции, в 2015 году пациенту начата «тройная» ПВТ препаратами симепревир, пэгинтерферон альфа-2а и рибавирин длительностью 48 недель. На фоне лечения был достигнут быстрый вирусологический ответ, после окончания ПВТ отмечалась длительная ремиссия. Спустя два года диспансерное наблюдение по поводу вирусного гепатита С прекращено.

В связи с предполагаемыми межлекарственными взаимодействиями между дарунавиром/ритонавиром из схемы АРТ и симепревином из схемы ПВТ дарунавир/ритонавир заменялся на ралтегравир с сентября 2015 года.

В феврале 2021 года в целях оптимизации эффективной АРТ пациент переведен на упрощенную схему терапии: ламивудин, долутегравир, которую и получает по настоящее время.

При контрольном обследовании в октябре-ноябре 2023 года: ВН ниже уровня детекции (менее 20 копий/мл), иммунный статус: CD4⁺-лимфоциты 967 кл/мкл — 43%, CD8⁺-лимфоциты 601 кл/мкл — 27%, иммунорегуляторный индекс 1,61. РНК HCV методом ПЦР с 2016 года не определяется. При контрольной транзиентной эластографии показатель эластичности ткани печени составил 7,26 кПа, что соответствует нижней границе диапазона для F2 по шкале METAVIR. Однако, имеющиеся у пациента алиментарно-конституциональное ожирение 2 степени и признаки жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования позволяют предположить недостаточную достоверность результатов эластографии. В то же время

необходимо учитывать и гепатотоксичность АРВП. Продолжается диспансерное наблюдение с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия 4А (вторичных заболеваний), ремиссия на фоне АРТ. Состояние после перенесенного хронического вирусного гепатита С (анти-HCV «+», РНК HCV «-», генотип 1b) с исходом в умеренный фиброз печени».

В настоящее время пациент женат, проживает в отдельной квартире, продолжает трудовую деятельность по прежнему месту работы.

ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С относятся к социально значимым заболеваниям¹ и входят в группу инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляя собой актуальную медико-социальную проблему.

Представленный случай неоспоримо свидетельствует о важности четкой организации работы службы крови и неукоснительности исполнения правил клинического использования донорских материалов. Осуществлять трансфузии крови и (или) ее компонентов в клиническом подразделении полномочен только специалист, прошедший повышение квалификации по профилю «трансфузиология»². Особая ответственность лежит на медицинских работниках, обеспечивающих инфекционную безопасность донорских материалов. В случае подтверждения факта выдачи в медицинскую организацию донорского материала несоответствующего качества, повлекшей за собой инфицирование реципиента, возможно уголовное наказание ответственных лиц в соответствии с ч. 2 ст. 293 Уголовного кодекса Российской Федерации³. Генотипирование и последующий филогенетический анализ с высокой долей вероятности позволяют доказать наличие или отсутствие эпидемиологической связи между образцами предполагаемого источника инфицирования и заразившегося. Выполнение филогенетического анализа при проведении эпидемиологического расследования заражения ВИЧ-инфекцией в условиях медицинской организации на сегодняшний день является обязательной процедурой⁴.

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 года № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» // Российская газета. 2004. 7 декабря.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 октября 2020 года № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология»» // официальный интернет-портал правовой информации, 27 ноября 2020 года, № 0001202011270036.

³ Уголовный кодекс Российской Федерации от 13 июня 1996 года №63-ФЗ // Российская газета. 1996. 18–20 июня.

⁴ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»» // официальный интернет-портал правовой информации, 18 февраля 2021 года, № 0001202102180019.

Каждый случай ИСМП имеет не только медицинские, но и экономические последствия. В частности, ожидаемая величина затрат на лечение инфицированного ВИЧ пациента в течение всей жизни — 22–26 млн руб. [4]. Рассмотренный клинический случай инфицирования ВИЧ и вирусом гепатита С при переливании крови наглядно демонстрирует объем диагностических и лечебных мероприятий, выполненных пациенту более чем за 20 лет.

Минимизация риска инфицирования гемоконтактными инфекциями при трансфузиях и трансплантациях донорских органов является одним из приоритетных направлений их профилактики. Введение с 2008 г. обязательного тестирования на наличие нуклеиновых кислот ВИЧ, вирусов гепатита В и С с использованием высокочувствительных молекулярно-генетических методов донорской плазмы позволило существенно уменьшить период «диагностического окна» и снизить остаточный риск инфицирования (ОРИ) реципиентов до 3–14 на 1 млн донаций. Величина ОРИ определяется продолжительностью «диагностического окна», которое напрямую зависит от чувствительности лабораторных методов [5].

Отдельной проблемой, связанной с тестированием для донорства лиц, зараженных вирусным гепатитом В, но при этом имеющих отрицательные результаты тестов в иммунологических исследованиях на HBsAg и молекулярно-биологических исследованиях, остается «окулярный» гепатит В [6]. По данным клинических и экспериментальных исследований, ОРИ вирусным гепатитом В оценивают в размере до 33,7 на 1 млн. донаций [7]. В связи с этим в службе крови в 2021 г. введено новое дополнительное тестирование на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-НВс)¹.

Следует отметить, что даже наиболее чувствительные методы, используемые для скрининга образцов донорской крови, имеют определенный пороговый уровень детекции и не могут достигнуть полной выявляемости инфекций, что в свою очередь

не позволяет абсолютно исключить риск посттрансфузионной передачи [8, 9]. Проблемой может также стать диагностика ВИЧ-инфекции у доноров, получающих АРТ в период «диагностического окна».

Внедрение на крупных станциях переливания крови (СПК) инактивации инфекционных патогенов с применением фотоактивного вещества амотосоле-на позволяет сделать донорскую кровь и ее компоненты максимально безопасными для реципиентов, но высокая стоимость оборудования существенно ограничивает использование данной методики² [10].

Вводимые в структуру гражданского здравоохранения подходы к инфекционной безопасности донорских материалов нашли свое безусловное применение в структуре военного здравоохранения. В то же время система военного здравоохранения имеет свои особенности, связанные как со структурой контингента, так и со спецификой подходов в период проведения специальных операций.

Введенное в обязательном порядке у военнослужащих по контракту обследование на ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты В и С с кратностью не реже 1 раза в 3 года и обязательное тестирование на данные инфекции перед призывом на военную службу позволяют осуществлять мониторинг заболеваемости военнослужащих [11, 12].

Для совершенствования системы отбора доноров в военно-медицинских организациях в современных условиях целесообразно сформировать электронную базу данных, пополняемую в оперативном режиме, по лицам из числа военнослужащих, отстраненных от донорства в связи с нахождением на диспансерном наблюдении по ВИЧ-инфекции и вирусным гепатитам В и С. Данная база в настоящий момент ведется частично в составе регистра ВИЧ-инфицированных военнослужащих Вооруженных Сил РФ, но электронный документооборот со службой крови в настоящий момент не организован [13].

Учитывая возможные ситуации с отсутствием достаточного количества доноров экстренного

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 октября 2020 года № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» // Официальный интернет-портал правовой информации, 26 ноября 2020 года, № 0001202011260032.

² Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 года № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и её компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» // официальный интернет-портал правовой информации, 02 июля 2019 года, № 0001201907020007.

резерва, в современных условиях работы военно-медицинских организаций целесообразно дополнительно рассмотреть вопрос о расширении сектора использования в экстренных ситуациях иммунохроматографических экспресс-тестов, которые в настоящий момент по специфичности и чувствительности лишь незначительно уступают рутинным иммуноферментным тест-системам [14]. Их применение на этапе предварительного скрининга при отборе возможных доноров могло бы минимизировать риск заражения от необследованных ранее лиц и экономить время и ресурсы стационарных СПК.

Важным вопросом постконтактной профилактики заражения ВИЧ-инфекцией в медицинской организации является доступность современных АРВП как для медицинских работников, получивших травмы с риском возможного инфицирования, так и для реципиентов донорских материалов. В открытых источниках представлены данные об успешном профилактическом применении АРВП у реципиентов, получивших кровь от донора, находившегося в стадии «диагностического окна», и своевременно получивших профилактическое лечение [15].

Заключение. Описанный клинический случай представляет интерес в плане анализа медико-правовых и экономических последствий ятрогенного инфицирования двумя социально-значимыми

инфекциями гражданина Российской Федерации — сотрудника одного из силовых министерств. Артифициальное инфицирование ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С повлекло за собой необходимость защиты его прав в судебном порядке. Необходимо отметить, что реализация закрепленного законодательством права на полноценное медицинское обеспечение потребовала организации взаимодействия ведомственной и гражданской систем здравоохранения, которое и было реализовано, хотя и с существенной задержкой в данном случае, в полном объеме. Полученный опыт такого взаимодействия широко реализуется при медицинском обеспечении сотрудников федеральных органов исполнительной власти, имеющих в составе ведомственную медицину, при обеспечении лекарственными препаратами лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Неоднократность подобных случаев инфицирования социально-значимыми инфекциями в 1990–2000-е годы как в гражданском, так и в ведомственном здравоохранении повлекла за собой серьезную реорганизацию государственной службы переливания крови и ее компонентов, которая на данном этапе при условии строго выполнения требований законодательства снижает риск инфицирования до минимума.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Покровский В.В. Передача ВИЧ-инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации // *Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2023): сборник тезисов XI конгресса с международным участием*. М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. С. 53–54 [Ladnaya N.N., Sokolova E.V., Pokrovsky V.V. Transmission of HIV infection associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *Control and prevention of infections associated with the provision of medical care (HAI-2023): collection of abstracts of the XI Congress with international participation*. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2023, pp. 53–54 (In Russ.)].
2. Ладная Н.Н., Чекрыжова Д.Г., Соколова Е.В., Покровский В.В. Передача ВИЧ-инфекции при переливании компонентов крови в Российской Федерации // *Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2022): сборник тезисов X Конгресса с международным участием*. М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. С. 62–63 [Ladnaya N.N., Chekryzhova D.G., Sokolova E.V., Pokrovsky V.V. Transmission of HIV infection through transfusion of blood components in the Russian Federation. *Control and prevention of infections associated with the provision of medical care (HAI-2022): collection of abstracts of the X Congress with international participation*. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2022, pp. 62–63 (In Russ.)].
3. Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. ВИЧ-инфекция у доноров в Российской Федерации // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского*. М.: Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2023. С. 206 [Sokolova E.V., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. HIV infection in donors in the Russian Federation. *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats: collection of proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V. I. Pokrovsky*. Moscow: Limited Liability Company «Medical Marketing Agency», 2023, p. 206 (In Russ.)].

4. Рудакова А.В. Анализ затрат на антиретровирусную терапию первой линии в РФ // *Журнал инфектологии*. 2014. Т. 6, № 1. С. 72–77 [Rudakova A.V. Cost analysis of the first line antiretroviral therapy in Russian Federation. *Journal Infectology*, 2014, Vol. 6. No. 1, pp. 72–77 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-1-72-77.
5. Тарасенко А.О., Шубина Ю.Ф. Рациональная лабораторная диагностика вирусного гепатита С в службе крови // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2009. Т. 16, № 3. С. 113–116 [Tarasenko A.O., Shubina Yu.F. Rational laboratory diagnosis of viral hepatitis C in the blood service. *The Scientific Notes of the Pavlov University*, 2009, Vol. 16, No. 3, pp. 113–116 (In Russ.)].
6. Улюкин И.М., Орлова Е.С., Буланьков Ю.И. Окультированный гепатит В в свете обеспечения инфекционной безопасности гемотрансфузий и контроля противовирусной терапии заболевания // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2015. Вып. 4. С. 156–164 [Ulyukin I.M., Orlova E.S., Bulankov Yu.I. Occult hepatitis B in the light of ensuring infectious safety of blood transfusions and control of antiviral therapy for the disease. *Bulletin of St. Petersburg University*, 2015, Iss. 4, pp. 156–164 (In Russ.)].
7. Голубева И.Ф., Шальнова Е.Е., Бочкова Г.Б. Инфекционные риски и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов // *Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний*. 2019. № 1 (19). С. 6–22 [Golubeva I.F., Shalnova E.E., Bochkova G.B. Infectious risks and ensuring the safety of donor blood and its components. *Laboratory diagnosis of infectious diseases*, 2019, No. 1 (19), pp. 6–22 (In Russ.)].
8. Высоцкая А.В., Шальнова Е.Е., Фисенко Н.С. Международные и национальные требования к вирусной безопасности донорской крови // *Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний*. 2019. № 1 (19). С. 36–52 [Vysotskaya A.V., Shalnova E.E., Fisenko N.S. International and national requirements for viral safety of donated blood. *Laboratory diagnosis of infectious diseases*, 2019, No. 1 (19), pp. 36–52 (In Russ.)].
9. Белякова В.В., Гукасян И.А., Донская О.В., Майорова О.А., Дашкова Н.Г., Рагимов А.А. Остаточные риски трансфузионно-трансмиссивной передачи ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С в московском регионе при лабораторном скрининге донорской крови с использованием NAT-технологий // *Гематология и трансфузиология*. 2014. Т. 59, № 1. С. 15–18 [Belyakova V.V., Gukasyan I.A., Donskaya O.V., Mayorova O.A., Dashkova N.G., Ragimov A.A. Residual risks of transfusion-transmission of HIV infection and viral hepatitis C in the Moscow region during laboratory screening of donor blood using NAT technologies. *Hematology and Transfusiology*, 2014, Vol. 59, No. 1, pp. 15–18 (In Russ.)].
10. Губанова М.Н., Чемоданов И.Г., Гайворонская В.В., Аюпова Р.Ф., Кожемяко О.В., Аверьянов Е.Г., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Инактивация патогенов в клеточных компонентах крови // *Трансфузиология*. 2017. Т. 18, № 3. С. 15–36 [Gubanova M.N., Chemodanov I.G., Gaivoronskaya V.V., Ayupova R.F., Kozhemyako O.V., Averyanov E.G., Madzaev S.R., Zhiburt E.B. Inactivation pathogens in cellular components of blood. *Transfusiology*, 2017, Vol. 18, No. 3, pp. 15–36 (In Russ.)].
11. Жданов К.В., Иванов А.М., Болехан В.Н., Буланьков Ю.И., Аминев Р.М., Воронин С.В., Горичный В.А., Захаренко С.М., Орлова Е.С., Бутаков С.С., Булыгин М.А., Мурачев А.А. ВИЧ-инфекция: диагностика, лечение и профилактика в Вооруженных Силах Российской Федерации (методические указания). М.: ГВМУ МО РФ, 2019. 98 с. [Zhdanov K.V., Ivanov A.M., Bolekhan V.N., Bulankov Yu.I., Aminev R.M., Voronin S.V., Gorichny V.A., Zakharenko S.M., Orlova E.S., Butakov S.S., Bulygin M.A., Murachev A.A. HIV infection: diagnosis, treatment and prevention in the Armed Forces of the Russian Federation (guidelines). Moscow: Main military medical department of the Russian Federation Ministry of Defense, 2019. 98 p. (In Russ.)].
12. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В., Мурачев А.А., Булыгина Д.С., Орлова Е.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у военнослужащих Минобороны России как обоснование направлений оптимизации медицинской помощи военнослужащим // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 32–42 [Bulankov Yu.I., Bulygin M.A., Zhdanov K.V., Murachev A.A., Bulygina D.S., Orlova E.S. Clinical and epidemiological characteristics of HIV-positive servicemen in Russian Ministry of Defence as justification for directions of optimizing the medical care to servicemen. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 4, pp. 32–42 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-32-42.
13. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В., Козлов К.В., Ляшенко Ю.И., Иванов К.С., Орлова Е.С. История формирования и проблемы системы противодействия инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в Вооруженных силах Российской Федерации // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018. Т. 20, № 4. С. 199–207 [Bulankov Yu.I., Bulygin M.A., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Lyashenko Yu.I., Ivanov K.S., Orlova E.S. History of the formation and problems of the system for countering infection caused by the human immunodeficiency virus in the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, Vol. 20, No 4, pp. 199–207 (In Russ.)]. doi: 10.17816/brmma12362.
14. Киреев Д.Е., Шипулин Г.А., Семенов А.В., Тиванова Е.В., Чуланов В.П., Колясникова Н.М., Зуева Е.Б., Galli С., Покровский В.В. Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 103–113 [Kireev D.E., Shipulin G.A., Semenov A.V., Tivanova E.V., Chulanov V.P., Kolyasnikova N.M., Zueva E.B., Galli C., Pokrovsky V.V. Comparative evaluation of the 4th generation ELISA/CLIA assays used for the diagnosis of HIV infection in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 103–113 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113.

15. Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Лисицина З.Н., Дементьева Н.Е., Воропаева Е.Н., Сизова Н.В., Рассохин В.В., Пантелеева О.В., Кольцова О.В., Абрамова И.А., Дмитриев А.В., Беляков Н.А. Успешная профилактика ВИЧ-инфекции после переливания эритроцитарной взвеси, инфицированной вирусом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 87–96 [Samarina A.V., Yastrebova Ye.B., Lisitsyna Z.N., Dement'Yeva N.Ye., Voropayeva Ye.N., Sizova N.V., Rassokhin V.V., Panteleyeva O.V., Koltsova O.V., Abramova I.A., Dmitriyev A.V., Belyakov N.A. Case report about successful HIV prevention after transfusion of HIV-infected erythrocyte suspension. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 87–96 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-87-96.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 12.04.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — М. А. Булыгин, К. В. Жданов, Ю. И. Буланьков. Вклад в сбор данных — М. А. Булыгин, В. Д. Шамигулов, С. Ю. Романова, Т. Н. Виноградова. Вклад в анализ данных и выводы — Е. С. Орлова, Д. М. Шахманов. Вклад в подготовку рукописи — М. А. Булыгин, Е. С. Орлова, Д. М. Шахманов, В. А. Горичный, К. В. Козлов.

Сведения об авторах:

Булыгин Максим Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kotosupa@gmail.com; ORCID 0000–0003–1995–0092;

Шамигулов Валерий Давлетгулович — клинический ординатор по специальности «Инфекционные болезни» федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: valera.shamigulov.95@mail.ru; ORCID 0000–0002–0095–4379;

Орлова Елена Станиславовна — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры микробиологии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры инфектологии частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: oes17@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1586–6635;

Шахманов Дмитрий Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: dmitry.shakhmanov@yandex.ru;

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации, 194044; Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kosttiak@mail.ru; ORCID 0000–0002–4398–7525;

Буланьков Юрий Иванович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов микробиологической лаборатории центра клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; профессор кафедры инфектологии частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: dr.bulankov@mail.ru; ORCID 0000–0001–9004–6907;

Жданов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства; 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru, ORCID 0000–0002–3679–1874;

Горичный Виктор Александрович — кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательской лаборатории (регистр инфекционной патологии и ВИЧ-инфицированных военнослужащих) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; доцент кафедры организации здравоохранения и профилактической медицины частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: garik1501@mail.ru; ORCID 0000–0003–4892–618С;

Виноградова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: vino75@mail.ru; ORCID 0000–0003–1995–4755;

Романова Светлана Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронических гепатитов государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: romanova_su@mail.ru.

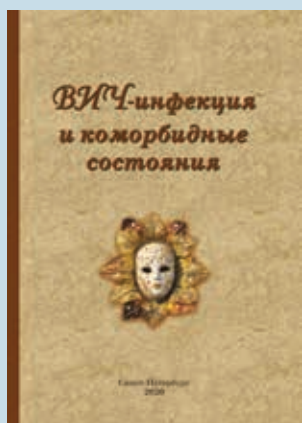
Библиотека журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»



В монографии, основанной на собственных многолетних исследованиях и мировом опыте, описаны методология и принципы организации специализированной помощи больным с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и коморбидными состояниями.

Персонализация подхода с определением и учетом психологических и поведенческих установок, направленных на повышение самооценки и сохранение здоровья, использованием разработанных алгоритмов ведения больного позволяет снизить риски развития тяжелых сопутствующих заболеваний, ВИЧ-обусловленных нарушений высшей нервной деятельности — когнитивных и психических функций, осуществить эффективную профилактику. Показано, что для достижения успеха в лечении пациента следует выделить приоритеты для предоставления медицинской помощи, а для реализации персонализированной помощи необходим комплекс организационных мероприятий, затраты на которые оправдываются достижением многолетнего сохранения здоровья людей, живущих с ВИЧ.

Монография предназначена для врачей всех специальностей, занимающихся оказанием помощи больным с ВИЧ-инфекцией и коморбидными состояниями.



В книге, написанной в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие — заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА**
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55

Тематические издания, посвященные изучению COVID-19



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитическое издание для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19.

Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55**