

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN 2077-9828



Совместные труды

Научно-практический
рецензируемый журнал



2024
ТОМ 16 №4

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

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

Научно-практический рецензируемый журнал

Российская академия наук, Санкт-Петербургское отделение

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

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 «УРАЛ-ПРЕСС» (ПРЕССА РОССИИ) — 014022

Адрес редакции и издательства — «Балтийский медицинский
образовательный центр»: 194295, г. Санкт-Петербург, б-р Поэтический,
д. 2, литера А, помещ. 1-Н, офис 660.
Сайт: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2024 № 4
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
Рокитро Юрген, профессор, Бонн, Германия
Рудакова Алла Всеволодовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбакова Маргарита Григорьевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбников Виктор Юрьевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Самарина Анна Валентиновна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Сизова Наталья Владимировна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
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

Russian Academy of Sciences, St. Petersburg Branch

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg

St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur

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»: 194295,
b-r Poetichesky, 2, lit. A, room. 1st, office 660,
St. Petersburg, Russia
URL: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2024
Vol. 16 No. 4

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
Olga N. Leonova, 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. Chereshnev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia
Alexander A. Yakovlev, Professor, St. Petersburg, Russia
Elena B. Yastrebova, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia

Editorial Council

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

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ЧЕРЕШНЕВА i

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ МОЖЕТ
СПОСОБСТВОВАТЬ РАЗВИТИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
ЗА СЧЕТ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА 7
*В. В. Рассохин, Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов,
Е. В. Боева, А. А. Книжникова, А. О. Норка, Н. Б. Халезова, Н. А. Беляков*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ГЕНОМНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 17
Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С РЕЦЕПТОРАМИ
ПРИКРЕПЛЕНИЯ ВИЧ И ПОТЕНЦИАЛЬНО УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, НА ОСНОВЕ МУЛЬТИСЕТЕВОГО БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА 28
В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарева, А. А. Тотолян

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ
ПАЦИЕНТОВ, ВЫЯВЛЕННЫХ В ПЕРИОД 2008–2013 И 2018–2022 гг. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 45
Е. С. Обижаева, Н. В. Сизова, О. Н. Леонова, С. О. Майорова, Н. А. Бембеева

РОЛЬ САМОСТИГМАТИЗАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ
В ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ
ПУТЕМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ 55
Э. Ж. Середя, Н. Б. Халезова, А. В. Самарина, В. В. Рассохин

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН 66
А. Н. Усеинова, С. П. Марьяненко, Е. А. Егорова, А. В. Матвеев, А. М. Бейтуллаев

ОПЫТ НАЧАЛА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ 73
*К. В. Козлов, М. А. Булыгин, В. Д. Шамигулов, К. Д. Кичеров, О. В. Мальцев,
Д. М. Шахманов, Ю. И. Буланьков, И. М. Улюкин, Ю. И. Ляшенко*

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО
БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ 81
О. В. Филинук, Ю. А. Логинова, И. В. Рюмкина, А. С. Аллилуев

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ КАК «ЗЕРКАЛО»
ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ 90
М. Н. Решетников, С. А. Стерликов, У. О. Гафаров, Д. В. Плоткин

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИРУСОВЫДЕЛЕНИЯ SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ
COVID-19 С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 99
*Д. А. Лиознов, О. Е. Побегалова, Н. В. Сабадаш, Е. Ю. Карнаухова, Т. В. Антонова,
А. Б. Комиссаров, А. А. Иванова*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 107
Л. И. Левахина, А. И. Блох, О. А. Пасечник

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2020–2023 гг. 117
И. Н. Тузова, С. А. Сарсков, Е. Е. Кузоватова, А. В. Полянина, Н. Н. Зайцева

CONTENTS

ANNIVERSARY

TO THE 80 th ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN VALERY ALEKSANDROVICH CHERESHNEV	i
---	---

EDITORIAL ARTICLE BASED ON THE RESULTS OF THE STUDY

IMMUNE DYSREGULATION IN LONG COVID MAY CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS THROUGH THE EFFECTS OF CYTOKINES	7
<i>V. V. Rassokhin, N. A. Arsentieva, Z. R. Korobova, N. E. Lyubimova, O. K. Batsunov, E. V. Boeva, A. A. Knizhnikova, A. O. Norka, N. B. Khalezova, N. A. Belyakov</i>	

ANALYTICAL REVIEW

GENOMIC SURVEILLANCE OF HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION	17
<i>D. E. Kireev, A. A. Kirichenko, V. G. Akimkin</i>	

ORIGINAL RESEARCH

IDENTIFICATION OF HUMAN GENES INTERACTING WITH HIV ATTACHMENT RECEPTORS AND POTENTIALLY INVOLVED IN DISEASE PATHOGENESIS BASED ON MULTI-NETWORK BIOINFORMATICS ANALYSIS	28
<i>V. S. Davydenko, Yu. V. Ostankova, A. N. Shchemelev, E. V. Anufrieva, V. V. Kushnareva, A. A. Totolian</i>	

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE ACUTE STAGE OF HIV INFECTION OF PATIENTS DETECTED BETWEEN 2008–2013 AND 2018–2022 IN SAINT PETERSBURG	45
<i>E. S. Obizhaeva, N. V. Sizova, O. N. Leonova, S. O. Mayorova, N. A. Bembeeva</i>	

THE ROLE OF INTERNALISED STIGMA AND EMOTIONAL SUFFERING IN FORMING ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN YOUNG PATIENTS WITH PERINATAL HIV INFECTION	55
<i>E. Zh. Sereda, N. B. Khalezova, A. V. Samarina, V. V. Rassokhin</i>	

ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE REACTIONS DURING THE USE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PREGNANT WOMEN	66
<i>A. N. Useinova, S. P. Maryanenko, E. A. Egorova, A. V. Matveev, A. M. Beitullaev</i>	

EXPERIENCE OF BEGINNING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN A MILITARY MEDICAL ORGANIZATION	73
<i>K. V. Kozlov, M. A. Bulygin, V. D. Shamigulov, K. D. Kichero, O. V. Maltsev, D. M. Shakhmanov, Yu. I. Bulan'kov, I. M. Uliukin, Yu. I. Lyashenko</i>	

MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT OF A NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS PATIENT WITH HIV INFECTION IN THE TOMSK REGION	81
<i>O. V. Filinyuk, Yu. A. Loginova, I. V. Ryumkina, A. S. Alliluev</i>	

TUBERCULOUS ENTEROCOLITIS AS A REFLECTION OF IMMUNOSUPPRESSIVE CONDITIONS	90
<i>M. N. Reshetnikov, S. A. Sterlikov, U. O. Gafarov, D. V. Plotkin</i>	

DURATION OF SARS-CoV-2 VIRUS SHEDDING IN COVID-19 PATIENTS WITH HIV INFECTION	99
<i>D. A. Lioznov, O. E. Pobegalova, N. V. Sabadash, E. Yu. Karnaukhova, T. V. Antonova, A. B. Komissarov, A. A. Ivanova</i>	

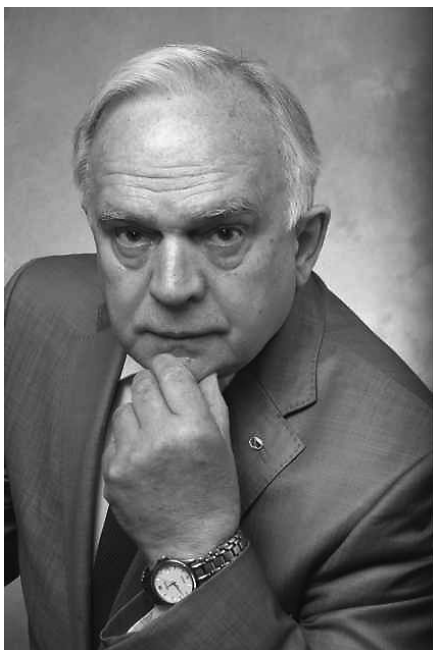
EPIDEMIOLOGY

HIV INFECTION IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION	107
<i>L. I. Levakhina, A. I. Blokh, O. A. Pasechnik</i>	

CHARACTERISTICS OF THE COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT IN 2020–2023	117
<i>I. N. Tuzova, S. A. Sarskov, E. E. Kuzovatova, A. V. Polyagina, N. N. Zaitseva</i>	

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА ЧЕРЕШНЕВА

TO THE 80th ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN VALERY ALEKSANDROVICH CHERESHNEV



24 октября 2024 года исполнилось 80 лет академику Валерию Александровичу Черешневу — выдающемуся российскому ученому в области патологической физиологии, инфектологии, фундаментальной и прикладной иммунологии. Основные направления научной деятельности Валерия Александровича говорят о широте его взглядов и сферы исследований — экология и иммунитет, иммунофизиология, механизмы воспаления, патогенез и диагностика ВИЧ-инфекции и др.

Большое значение Валерий Александрович уделяет и практическому применению полученных значимых результатов фундаментальных исследований. В. А. Черешневым с соавторами установлены основные закономерности отклонений функционирования иммунной системы, возникающих под влиянием различных экологически неблагоприятных факторов, что позволило разработать методы устранения этих нарушений. Вместе с коллективом исследователей он обосновал новую концепцию системного воспаления, охарактеризовав его как типовой патологический процесс; концепцию аутоиммунной регуляции гомеостаза; общепатологическую концепцию развития заболеваний, связав этот процесс с нарушением экологических

взаимоотношений между макроорганизмом и патогенами. На основе фундаментальных исследований В. А. Черешнева, его учеников и коллег в медицинскую практику внедрен ряд инновационных технологий, в частности организовано производство эффективного иммуномодулятора, который применяется для лечения аутоиммунных заболеваний, а также в биотерапии онкологических и инфекционных заболеваний.

Валерий Александрович создал известную в России научную школу, к которой принадлежат не только сотрудники его институтов и кафедр, но и широкий круг исследователей в различных областях биологии и медицины. Создана научная школа, получавшая в течение ряда лет (2005–2015) в результате конкурсного отбора государственную поддержку исследований в рамках грантов Президента РФ.

В. А. Черешнев известен в нашей стране не только как выдающийся ученый, но и как незаурядный организатор науки и образования. Он сформировал и является заведующим кафедрами микробиологии и иммунологии Пермского государственного университета (с 1994 г. — Пермский государственный национальный исследовательский университет), иммунохимии Уральского государственного технического университета (с 2000 г. — Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина), иммунологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е. А. Вагнера (с 2008 г. — Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера), принимал участие в создании и был профессором кафедры иммунологии на биологическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова (2010–2020). Организовал и возглавил Екатеринбургский филиал Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, на базе которого в дальнейшем был создан Институт иммунологии и физиологии (ИИФ) УрО РАН, которым он руководил с 2003 по 2018 г. Сегодня Валерий Александрович — научный руководитель этого института.

Под руководством В. А. Черешнева издаются ведущие журналы страны в области медицины

и иммунологии. Он является главным редактором «Российского иммунологического журнала», «Вестника Уральской медицинской академической науки», вестника УрО РАН «Наука. Общество. Человек», «Иммунология Урала», а также входит в состав редколлегии и редакционных советов ряда центральных журналов.

Свои силы и опыт Валерий Александрович вкладывает и в развитие отечественной науки, являясь заместителем президента РАН. Большое внимание он уделял развитию и продвижению отечественной иммунологии, 22 года работал на посту президента Российского научного общества иммунологов, а в текущем году избран почетным президентом общества.

Валерий Александрович — инициатор, организатор и участник многих международных и российских научных форумов, съездов, конгрессов мирового уровня по различным вопросам биологии и медицины. Ученые нашей страны знают его как блестящего лектора с яркой харизмой и ораторским обаянием.

Академик В.А. Черешнев воспитал плеяду высококлассных специалистов, ставших известными учеными, среди которых доктора наук, профессора, члены-корреспонденты академий наук. Под его руководством подготовлено и защищено 35 кандидатских и 53 докторских диссертации. Он — автор и соавтор более 900 научных трудов, в том числе 74 книг и монографий, 2 атласов, 45 учебных изданий, 44 запатентованных изобретений, 2 открытий.

О признании таланта Валерия Александровича как ученого и наставника свидетельствует избрание его членом ряда международных академий, в том числе Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (1994),

Европейской академии наук, (2002), Всемирной академии наук (2005), Washington Academy of Sciences (2005), The World Academy of Art and Science (2005) и др. В.А. Черешневу присуждено звание «Почетный доктор» ряда передовых российских научных институтов и университетов: Института экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург, 2010), Российской Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург, 2013), Санкт-Петербургского гуманитарного университета профсоюзов (2014), Санкт-Петербургского национального исследовательского академического университета РАН (2016), Санкт-Петербургского государственного университета (2019), Северного (Арктического) федерального университета им. М.В. Ломоносова (Архангельск, 2019); он — почетный профессор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова «HONORIS CAUSA» (ныне — Российский университет медицины Минздрава России) (2016), Уральского государственного экономического университета (2017).

За достижения в научной, научно-организационной и общественной деятельности В.А. Черешнев отмечен орденом Дружбы, орденами «За заслуги перед Отечеством» IV, III и II степени, орденом Александра Невского, а также тремя премиями Правительства Российской Федерации.

Научное и университетское сообщества ценят Валерия Александровича за его человечность, мудрость, доброжелательность и внимательность в отношениях с людьми, неиссякаемую энергию и оптимизм.

Желаем Вам, дорогой Валерий Александрович, здорового долголетия, новых научных достижений, реализации новых идей и талантливых учеников!

*Редколлегия журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»,
коллектив кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии
и Ученый совет Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени академика И. П. Павлова*

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

EDITORIAL ARTICLE BASED ON THE RESULTS OF THE STUDY

УДК 616.981.21/.958.7:612.017.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ РАЗВИТИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЗА СЧЕТ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА

В. В. Рассохин, Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова,
А. О. Норка, Н. Б. Халезова, Н. А. Беляков*

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить роль провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы в развитии неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=81) с диагнозом «постковидный синдром», наличие которого определялось присутствием комплекса клинических симптомов более 12 недель, которые развились после перенесенного COVID-19. В рамках изучения состояния и функциональной активности иммунной системы было проанализировано содержание основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови (Т-лимфоциты хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, NKT-клетки) методом проточной цитометрии, а также определена концентрация в пг/мл цитокинов и хемокинов (GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α) в плазме крови методом мультиплексного анализа по технологии xMAP. Дана характеристика содержания провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы у респондентов в постковидном периоде. Проведен сравнительный анализ данных с лицами без анамнеза COVID-19, а также между пациентами с разным количеством случаев SARS-CoV-2.

Для статистической обработки визуализации данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Для описания полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики. Для сравнения парных количественных значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. В рамках работы отмечены характерные особенности постковидного синдрома, которые затрагивают как нервную, так и иммунную систему. При анализе клеточного состава крови была выявлена абсолютная и относительная лимфопения за счет снижения NK-клеток. Отмечено повышенное содержание абсолютного количества NKT-клеток у пациентов с неврологическими и когнитивными нарушениями в постковидном периоде, которые перенесли COVID-19 два и более раза, по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание единожды. При анализе цитокинового профиля были отмечены повышенные концентрации провоспалительных интерлейкинов: IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и хемокина моноцитарного хемотаксического фактора 1 (CCL2/MCP-1) в плазме крови, характерные для постковидного синдрома.

Заключение. Полученные в рамках нашей работы данные дополнительно подтверждают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики в постковидном синдроме.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный синдром, цитокины, нейровоспаление, иммунная дисрегуляция

*Контакт: *Арсентьева Наталья Александровна, arsentieva_n.a@bk.ru*

IMMUNE DYSREGULATION IN LONG COVID MAY CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS THROUGH THE EFFECTS OF CYTOKINES

V. V. Rassokhin, N. A. Arsentieva*, Z. R. Korobova, N. E. Lyubimova, O. K. Batsunov, E. V. Boeva, A. A. Knizhnikova, A. O. Norka, N. B. Khalezova, N. A. Belyakov

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Aim of the study: to investigate the role of proinflammatory markers and some immune cells in neural and cognitive disorders in long COVID patients.

Materials and methods. The study included 81 patients diagnosed with long COVID, the presence of which was determined by the persistence of a complex of multidirectional symptoms for more than 12 weeks that developed during or after COVID-19. Flow cytometry was used to assess lymphocyte subsets. The main lymphocyte subpopulations were analyzed: T cells, cytotoxic T cells, B cells, NK and NKT cells in blood plasma via multiplex xMAP analysis. Also concentrations of GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1b, TNF α were measured. The content of proinflammatory cytokines and some immune system cells was characterized in respondents with long COVID. A comparative analysis of data was conducted with individuals without a history of COVID-19, as well as between patients with different numbers of SARS-CoV-2 cases.

Results and discussion. The study identified characteristic features of long COVID that affect both the nervous and immune systems.

Analysis of the blood cells revealed absolute and relative lymphopenia due to a decrease in NK cells. We also noticed an increased number of NKT cells in patients who suffered multiple COVID-19, when compared to those who only were infected with SARS-CoV-2 once. Cytokine analysis revealed increase in concentrations of IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 and CCL2/MCP-1 in blood plasma of long COVID patients.

Conclusion. The data provides additional support to the theory of immune dysregulation in neurological symptoms of long COVID.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, cytokines, neuroinflammation, immune dysregulation

*Contact: Arsentieva Natalia, arsentieva_n.a@bk.ru

© Рассохин В.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Боева Е.В., Книжникова А.А., Норка А.О., Халезова Н.Б., Беляков Н.А. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.

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

For citation: Rassokhin V.V., Arsentieva N.A., Korobova Z.R., Lyubimova N.E., Batsunov O.K., Boeva E.V., Knizhnikova A.A., Norka A.O., Khalezova N.B., Belyakov N.A. Immune dysregulation in long covid may contribute to the development of neurological disorders through the effects of cytokines // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 7–16, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.

Введение. На сегодняшний день существует большое количество определений и систематизаций, которые относятся к разнообразным сохраняющимся проблемам и нарушениям в состоянии здоровья у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Мы в своих исследованиях и публикациях придерживаемся термина «постковидный синдром», поскольку, по нашему мнению, он более-менее точно отражает момент

возникновения, длительность протекания и полиморфизм клинических проявлений последствий и нарушений после перенесенного инфекционного заболевания [1]. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала постковидный синдром как совокупность возникающих и длительно продолжающихся более 200 неспецифических клинических симптомов, наблюдающихся у 10–20% лиц после перенесенного или в ассоциации

с перенесенным COVID-19¹. К основным проявлениям постковидного синдрома большинство пациентов, а также лечащих врачей относят чувство усталости, одышку, когнитивные нарушения.

Важно отметить, что нервная система, по всей видимости, наиболее уязвима к поражению после заражения COVID-19, поскольку SARS-CoV-2 способен по своим биологическим свойствам проникать в центральную нервную систему (ЦНС) [1, 2]. Одним из ключевых механизмов патогенеза поражения ЦНС многие авторы называют аутоиммунный, в процессе реализации которого в организме человека в ответ на инфекцию против SARS-CoV-2 происходит формирование антител, обладающих аутоиммунными свойствами и способных к поражению органов и тканей, в том числе приводящих к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3].

Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к инфильтрации головного мозга белками острой фазы воспаления сыворотки, активации эндотелиальных клеток и классического пути комплемента с образованием тромбов. Также наблюдается миграция макрофагов, Т- и В-клеток в головной мозг, скопление CD8-клеток в периваскулярных областях [4]. В последнее время много внимания уделяется изучению Т-лимфоцитов в контексте проникновения через ГЭБ и развития нейровоспаления [5]. При этом цитокины являются значимым фактором в развитии нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций [6]. Отдельные исследования отмечают значимую роль активации системы цитокинов в развитии тревожных и депрессивных расстройств, нарушений функций памяти и внимания. Системное иммунное воспаление также обнаруживается при различных тяжелых психических заболеваниях: шизофрении, эндогенной депрессии, биполярно-аффективном расстройстве, а косвенное влияние цитокинов на систему нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина) указывает на комплексность данного иммуноопосредованного воздействия в отношении структур центральной нервной системы, приводящее к полиморфизму психических и неврологических нарушений.

В связи с этим изучение изменений показателей иммунной системы (основных провоспалительных цитокинов, Т- и В-лимфоцитов) является важной задачей, которая позволит полноценно охарактери-

зовать неврологические изменения, развивающиеся в постинфекционном периоде в рамках постковидного синдрома.

Цель: оценить роль провоспалительных цитокинов и некоторых клеток иммунной системы в развитии неврологических и когнитивных нарушений у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы. Исследование проводилось на клинических базах ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора и ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России за счет гранта Российского научного фонда № 23–45–10017 в рамках российско-белорусского сотрудничества на территории г. Санкт-Петербурга, одобрено к проведению Этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера № 84 от 16 февраля 2023 г. Включение респондентов в проект проводилось по результатам предварительного отбора на основании результатов масштабного анкетирования (n=1200) по вопросам наличия, в том числе неврологических и когнитивных нарушений после перенесенного COVID-19, а также при условии их согласия на участие в исследовании, обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

В исследование был включен 81 пациент с диагнозом «постковидный синдром», наличие которого определялось персистенцией комплекса психоневрологических и соматических симптомов более 12 недель, которые развились во время или после COVID-19, на основании критериев включения: возраст от 18 до 60 лет, наличие установленного факта перенесенного COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), наличие временной связи между перенесенным заболеванием и развитием основных жалоб на состояние соматического и ментального здоровья [7, 8].

Медиана возраста составила 38 [29–48] лет, в группе исследования преобладали женщины — 79% (n=64). При анализе у пациентов анамнеза перенесенного COVID-19 (количество случаев заболевания, их тяжесть, наличие или отсутствие специфической вакцинопрофилактики), было отмечено, что 72% пациентов переносили COVID-19 более одного раза, только 44% (n=36) были вакцинированы против COVID-19 одним из доступных на территории Российской Федерации препаратом, 82% (n=67) перенесли

1 <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Дата обращения: 1 ноября 2024 г.

инфекцию легко, а у 17% ($n=14$) течение COVID-19 было средней или тяжелой степени тяжести.

В качестве контрольных образцов использовался биологический материал, полученный от пациентов Медицинского центра Института Пастера, которые не предъявляли жалоб на симптомы, связанные с перенесенным COVID-19, не имели впервые выявленных соматических или неврологических нарушений. В группу контроля исследования вошло 30 человек, при этом медиана возраста составила 39 [35–45] лет, также преобладали женщины — 74% ($n=23$).

Для оценки содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови применяли метод проточной цитометрии. Анализировали основные субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты хелперы ($CD45+CD3++CD4+$), Т цитотоксические лимфоциты ($CD45+CD3+CD8+$), В-лимфоциты ($CD45+CD3-CD19+$), NK-клетки ($CD3-CD16+CD56+$), NKT клетки ($CD3+CD16+CD56+$) с использованием панели моноклональных антител: $CD3-FITC/CD16-PE+CD56-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD4-PE-Cy7/CD19-APC/CD8-APC-Cy7$ в формате BD 6-color TBNK Multitest (BD Biosciences, США) на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Для каждого из образцов анализировали не менее 10 000 лимфоцитов. Абсолютные значения субпопуляций лимфоцитов были получены с использованием результатов гематологического анализа, проведенного на гематологическом анализаторе Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция). Анализ данных проводили с использованием программ FACS Diva (Becton Dickinson, США).

Анализ цитокинового профиля в плазме крови проводился методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Bio-Plex Pro Human Chemokine Assay (Bio-Rad, США) согласно инструкции фирмы-производителя. В рамках анализа определяли концентрации (в пг/мл) следующих цитокинов и хемокинов: GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1b, TNF α . Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

Для статистической обработки визуализации данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 8 (Dotmatics, США). Для описания полученных результатов использовались стандартные методы непараметрической статистики. Полученные количественные данные представлены в виде медианы с указанием нижнего и верхнего

квартиля Ме [Q1; Q3]. Для сравнения парных количественных значений использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для схем и рисунков в статье использовалось бесплатное программное обеспечение BioIcons (<https://bioicons.com/>, дата обращения 14.10.2024).

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера «Цитокины и биомаркеры».

Результаты исследования. При анализе клеточного состава крови нами была выявлена абсолютная и относительная лимфопения, характерная для пациентов с постковидным синдромом (рис. 1).

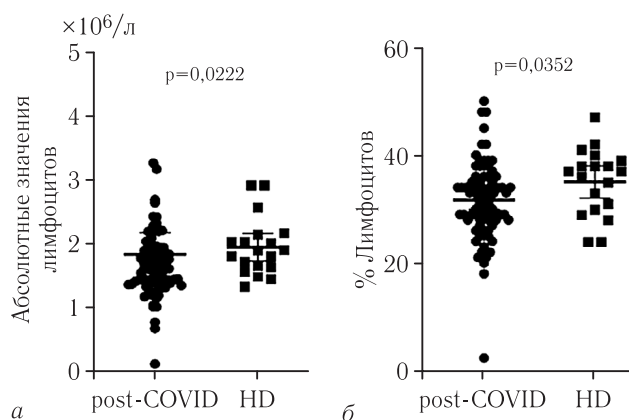


Рис. 1. Определение абсолютного (а, 10^6 кл/л) и относительного (б, %) числа лимфоцитов ($CD45+$) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD). Сравнение групп производилось U-тестом Манна–Уитни

Fig. 1. Assessment of total number (а, 10^6 cells/L) and percentage (б, %) of $CD45+$ lymphocytes in patients with long COVID (post-COVID) and healthy donors (HD). Group comparisons were performed with the Mann–Whitney U-test

При анализе данных мы также учитывали анамнестические особенности пациентов с постковидными нарушениями. Так, в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19 нами обнаружены различия в содержании NKT-клеток. Выявлено повышенное содержание абсолютного количества NKT-клеток у пациентов с постковидным синдромом, которые перенесли COVID-19 два и более раза, по сравнению с пациентами, перенесшими COVID-19 один раз (рис. 3).

При анализе цитокинового профиля нами были отмечены повышенные концентрации провоспалительных интерлейкинов: IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и хемокина моноцитарного хемотаксического фактора 1 (CCL2/MCP-1) в плазме крови, характерные для постковидного синдрома (рис. 4).

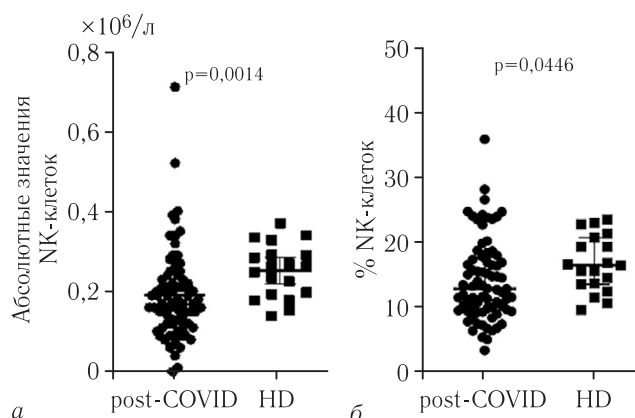


Рис. 2. Определение абсолютного (*а*, 10^6 кл/л) и относительного (*б*, %) количества НК-клеток (CD3–CD16+CD56+) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD). Сравнение групп производилось U-тестом Манна–Уитни

Fig. 2. Assessment of total number (*a*, 10^6 cells/L) and percentage (*б*, %) of CD3–CD16+CD56+ lymphocytes in patients with long COVID (post-COVID) and healthy donors (HD). Group comparisons were performed with the Mann–Whitney U-test

Обсуждение результатов исследования. SARS-CoV-2 способен к проникновению в нервную систему и размножению в ней [2, 8]. Однако иммунный ответ, в особенности измененный вирусом, может способствовать усилению имеющихся симптомов или даже возникновению новых.

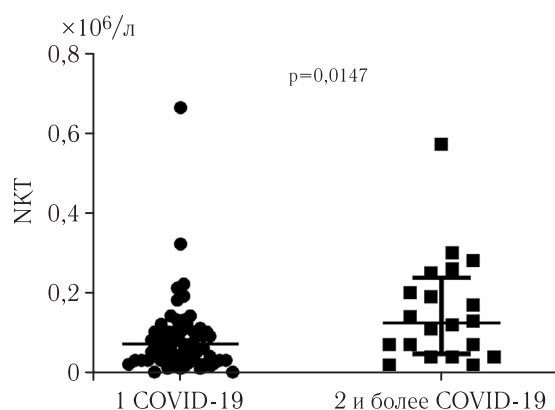


Рис. 3. Абсолютные значения (10^6 кл/л) NKT в периферической крови пациентов с постковидным синдромом в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19

Fig. 3. Total number (10^6 cells/L) of NKT cells in the peripheral blood of patients with long COVID, based on the number of cases of COVID-19

фопения сохранялась у пациентов в течение продолжительного времени после перенесенного COVID-19 (>365 дней), что говорит о масштабности изменений в иммунной системе, вызванных SARS-CoV-2.

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов мы выявили значительно сниженные уровни НК-клеток у лиц с постковидным синдромом. Таким образом, лимфопения у этих пациентов была обусловлена сниженным содержанием НК-клеток.

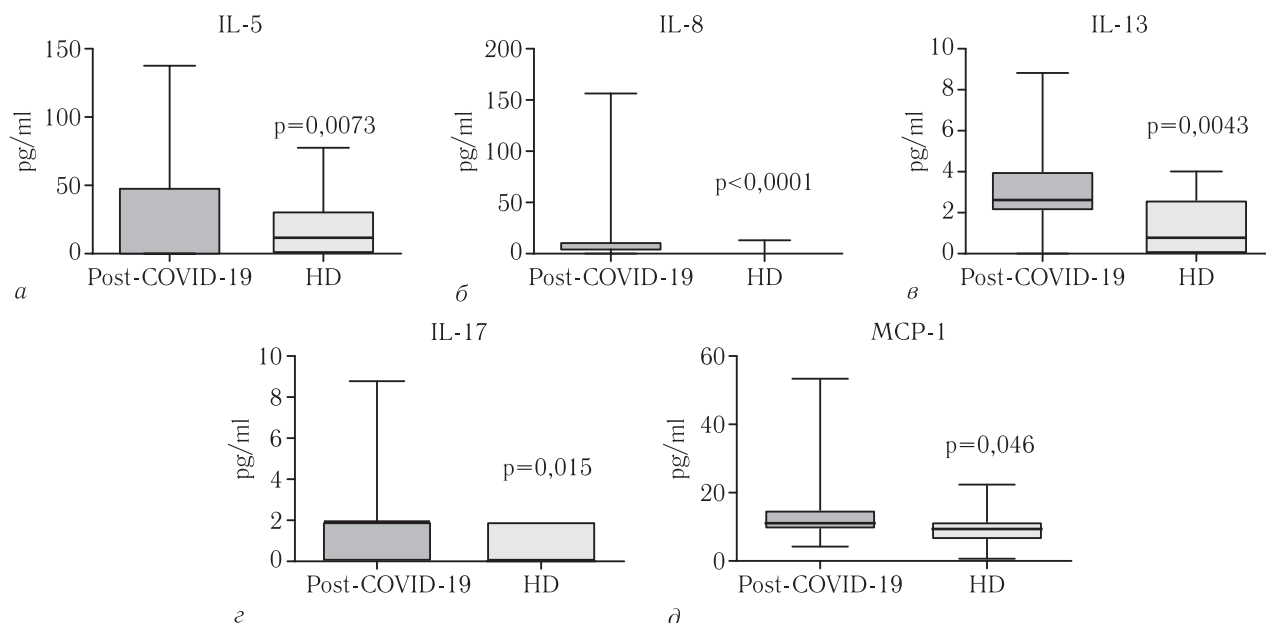


Рис. 4. Концентрации (пг/мл) цитокинов/хемокинов в плазме крови больных постковидным синдромом (post-COVID-19) в сравнении со здоровыми донорами (HD): *а* — концентрации IL-5; *б* — CXCL8/IL-8; *в* — IL-13; *г* — IL-17; *д* — CCL2/MCP-1

COVID-19 и ассоциированные с ним постковидные осложнения часто сопровождаются лимфопенией [9, 10]. В нашем исследовании постковидная лим-

Подобные находки отмечались в литературе и раньше — так, в исследовании М. А. Добрыниной и соавт. уровни НК-клеток после перенесенного

COVID-19 снижались в три раза [11]. При COVID-19 и в период после инфекции отмечаются фенотипические изменения в НК-клетках, которые, по мере прогрессии воспаления, продуцируют маркеры истощения: PD-1, TIM3 [12]. Хотя в рамках нашего исследования экспрессия маркеров истощения не определялась, эти данные только подчеркивают количественные и качественные изменения НК-клеточного при постковидном синдроме.

НКТ клетки — это уникальная субпопуляция лимфоцитов, соединяющая в себе свойства и поверхностные маркеры как обычных Т-лимфоцитов, так и НК-клеток [13]. Обнаруженное в нашем исследовании возрастание числа НКТ клеток по мере увеличения числа перенесенных случаев COVID-19 может говорить о гиперактивации цитотоксического звена иммунитета в ответ на частую стимуляцию вирусными агентами.

Стоит отметить, что содержание цитокинов, характерных для классической воспалительной реакции: IL-1 β , IL-6, TNF α , в плазме крови лиц с постковидным синдромом не отличалось от условно здоровых доноров. При этом уровень СРБ у всех обследованных пациентов не отличался от референсных значений. Таким образом, выраженная реакция воспаления у обследованных лиц с постковидным синдромом отсутствовала.

Однако нами обнаружены повышенные уровни провоспалительных цитокинов. Известно, что IL-5 и IL-13 являются участниками иммунного ответа, опосредованного Th2 (Т-хелперами 2-го типа). В аллергических заболеваниях (например, при atopическом дерматите и бронхиальной астме), эти цитокины активно секретируются в ответ на продукцию гистамина, и стимулируют эозинофилы к созреванию и выходу из костного мозга [14, 15]. Роль этих цитокинов при постковидных осложнениях не изучена, но при COVID-19 их уровни статистически достоверно повышались при более тяжелом течении заболевания, однако лишь на более поздних этапах заболевания, следующих за «цитокиновым штормом» [16]. В целом же иммунный ответ, опосредованный Th2, реже превалирует у пациентов с тяжелым течением заболевания, а пациенты с астмой, несмотря на персистирующее воспаление в бронхиальном дереве, не являются уязвимой группой для COVID-19 [17].

Поскольку постковидные изменения часто сопровождаются неврологической симптоматикой, важно рассмотреть роль специфических маркеров, отмеченных нами при постковидном синдроме,

с позиции их воздействия на нервную систему. В исследовании Lins и Borojević показано, что гены, кодирующие IL-5 и его рецепторы, экспрессируются в астроцитах нервной системы [18]. В недавних исследованиях было показано, что IL-5 является участником патогенеза такого нейровоспалительного заболевания, как боковой амиотрофический склероз [18], при котором возникает дисбаланс между Th1/Th2. Также повышенные уровни этого цитокина в сыворотке крови были отмечены у пациентов с депрессивными расстройствами [19].

Несмотря на синергичность действия с IL-5, IL-13 в этом же исследовании не был отмечен как маркер усиления симптомов депрессивного расстройства. Однако в недавних исследованиях было показано, что IL-13 является синаптическим медиатором и обладает нейропротективными свойствами при черепно-мозговой травме [20]. На мышиных моделях ишемического инсульта было показано, что IL-13 индуцирует противовоспалительный ответ, уменьшая объем очага поражения и клеточную гибель [20]. При этом IL-13 предположительно реализует и нейротоксические эффекты, хотя до сих пор преимущественно говорилось о его участии в переключении фенотипов макрофагов в микроглии с M1 на M2 [21]. Также было показано, что у пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами и попытками суицида в анамнезе уровни IL-13 значительно выше, чем у пациентов без суицидальных наклонностей. В исследовании Leff Gelman и соавт. было показано, что концентрации цитокинов Th2 пула были значительно выше у беременных женщин с тяжелой депрессией, чем у здоровых женщин без жалоб на психическое здоровье [21].

IL-17 в литературе называют «незаметным усилителем» COVID-19 [22] ввиду того, что субпопуляция хелперных лимфоцитов Th17 часто активируется при COVID-19 и способствует усилению «цитокинового шторма». В исследовании Quiroz и соавт. показано, что концентрации IL-17 значительно повышены как в острой фазе заболевания, так и в постковидном синдроме [23]. При этом Th17, основные продуценты и мишени для IL-17, выделяют в качестве участников органоспецифических аутоиммунных реакций, в том числе в центральной нервной системе [24]. В отличие от IL-5 и IL-13, для которых более характерно нейропротективное действие, IL-17 способствует нарушению проницаемости ГЭБ, что может стимулировать развитие нейровоспаления. Присутствие IL-17 в головном мозге и сыворотке крови было

отмечено при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви [25, 26]. Было показано, что уровни сывороточного IL-17A выше у людей с генерализованным тревожным расстройством, чем у здоровых доноров [26].

Хемокины CCL2/MCP-1 и IL-8, также известный как CXCL8, выделяются как так называемые «константные» маркеры иммунного ответа при COVID-19 — их уровни повышены у пациентов в острой фазе вне зависимости от геноварианта вируса [27].

Повышенные концентрации IL-8 часто рассматривают в качестве прогностического маркера более неблагоприятного исхода «цитокинового шторма» при COVID-19 [30]. Исследования показывают, что IL-8 вырабатывается различными типами клеток, такими как нейтрофилы, фибробласты, эпителиальные клетки, гепатоциты, альвеолярные макрофаги и эндотелиальные клетки. IL-8 действует путем связывания со специфическими рецепторами, связанными с G-белком, CXCR1 и CXCR2, что запускает каскад фосфорилирования и способствует хемотаксису, активируя нейтрофилы во время воспаления. Однако неправильная передача сигналов в пути IL-8-CXCR1/2 связана с иммунопатологией, что приводит к активации протромботического фенотипа нейтрофилов, характеризующегося дегрануляцией и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 преобладают незрелые и низкодифференцированные нейтрофилы с повышенной

формируется адекватный каскад молекулярных взаимодействий через факторы транскрипции TCFs/LEF/ATF2, а не NF- κ B, в результате чего происходит интенсивная выработка IL-8 астроцитами. На крысах было показано, что IL-8 усиливает болевой синдром и определяется в спинномозговой жидкости [29]. В обзорной статье Tsai подчеркивается, что IL-8 является участником иммунопатогенеза таких психоневрологических заболеваний, как болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, шизофрения, расстройства аутистического спектра [30]. Помимо этого, IL-8 повышен в сыворотке крови при расстройствах сна. Повышенные концентрации этого хемокина в сыворотке демонстрировали положительную корреляцию с риском развития тревожности [31].

CCL2/MCP-1 — это цитокин, который относится к группе хемокинов и является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток в очаги воспаления. Он вырабатывается моноцитами, макрофагами и дендритными клетками при повреждении тканей или инфекциях. Этот хемокин участвует в патогенезе аутоиммунных процессов [32], также выделяется как один из «константных» при COVID-19 [27]. При этом его уровни в острой фазе значительно повышены у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания. Одно из исследований, посвященных постковидному синдрому, подчеркнуло взаимосвязь концентраций этого хемокина в сыворотке и выраженности ощущения утомляемости [34].

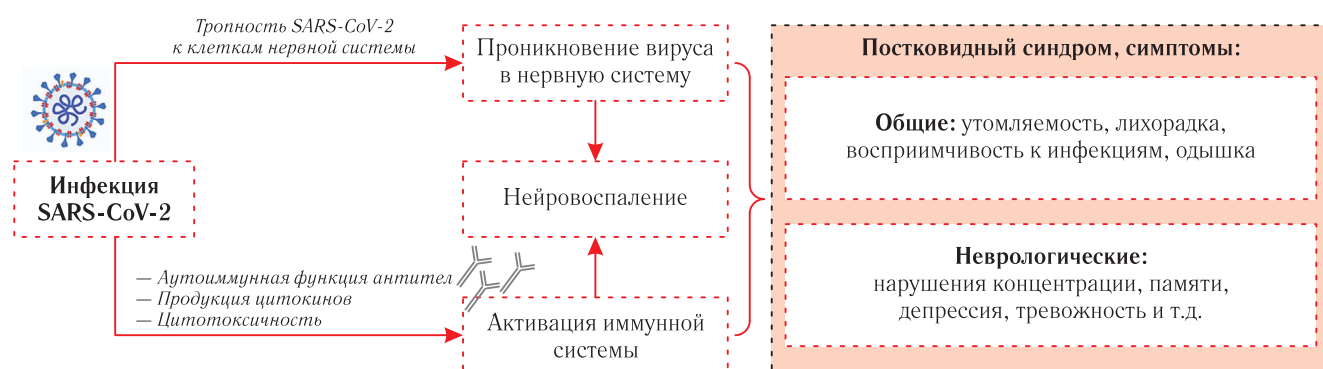


Рис. 5. Модель механизма формирования нейровоспалительных процессов под воздействием SARS-CoV-2 при постковидном синдроме

Fig. 5. The influence of SARS-CoV-2 and immune system factors on the development of the long COVID

склонностью к выбросу цитокинов, что связано с тяжестью заболевания COVID-19. Это может объяснить повышенную восприимчивость к развитию респираторного дистресс-синдрома [28]. При воспалении и высоких уровнях β -катенина в ЦНС

При моделировании нейровоспаления, мышцы, дефицитные по CCL2/MCP-1 или его рецептору, были гораздо больше подвержены развитию дегенеративных нарушений в нервной ткани [36]. Помимо этого, на мышинной модели было

продемонстрировано, что травматизация периферических нервов способствует накоплению в периневральных областях CCL2/MCP-1. Астроциты и активированная микроглия экспрессируют CCL2/MCP-1, который способствует привлечению моноцитов и Т-лимфоцитов.

Экспрессия CCL2/MCP-1 нейронами и его рецептора в микроглии указывает на участие хемокина во взаимодействии между нейронами и микроглией. Данный хемокин неоднократно упоминается в исследованиях, посвященных развитию депрессивных расстройств, в том числе депрессии хронических заболеваний [35].

Заключение. Первопричиной развития неврологических расстройств в постковидном синдроме является нейротропность SARS-CoV-2, и его взаимодействие с клетками нервной системы. В рамках нашей работы отмечены характерные особенности постковидного синдрома, которые затрагивают не только нервную систему, но и иммунную: так, мы

выделили персистирующую лимфопению за счет цитотоксических НК-клеток, определили изменения со стороны цитокинового профиля.

В связи с полученными результатами и данными литературы о полиморфизме поражений тканей при COVID-19 [1], нами предложен гипотетический механизм иммунопатогенеза изменений, связанных с развитием постковидного синдрома, который представлен на рис. 5.

Полученные в рамках нашей работы данные дополнительно подтверждают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики в постковидном синдроме, особенно за счет действия цитокинового звена иммунитета.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда No 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества. <https://rscf.ru/project/23-45-10017>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. 464 с.: ил. [Consequences of the COVID-19 pandemic / edited by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2023. 464 p.: ill. (In Russ.)]
2. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? // *Viruses*. 2019. Vol. 12, No. 1. P. 14. Published 2019 Dec 20. doi: 10.3390/v12010014.
3. Matyushkina D., Shokina V., Tikhonova P. et al. Autoimmune Effect of Antibodies against the SARS-CoV-2 Nucleoprotein // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 6. P. 1141. Published 2022 May 25. doi: 10.3390/v14061141.
4. Lee M.H., Perl D.P., Steiner J. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain*. 2022. Vol. 145, No. 7. P. 2555–2568. doi: 10.1093/brain/awac151.
5. DeMaio A., Mehrotra S., Sambamurti K., Husain S. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases // *J. Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 251. Published 2022 Oct 8. doi: 10.1186/s12974-022-02605-9.
6. Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The key cytokine in neurodegenerative diseases // *Front Aging. Neurosci.* 2020. Vol. 12. P. 566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922.
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 53–62. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Totolyan N.A. et al. Delayed mental, neurological and somatic disorders associated with COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 4, pp. 53–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62>.
8. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. Evolution of the COVID-19 pandemic / ed. by N. A. Belyakov and S. F. Bagnenko. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021. 410 p. (In Russ.)].
9. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19 // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. P. 12775. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8>,
10. Shouman S., El-Kholy N., Hussien A.E. et al. SARS-CoV-2-associated lymphopenia: possible mechanisms and the role of CD147 // *Cell Commun Signal*. 2024. Vol. 22. P. 349. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01718-3>.
11. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Комелькова М.В., Ло Ш. Исследование нарушения натуральных киллеров у пациентов, перенесших COVID-19 // *Российский иммунологический журнал*. 2022. Т. 25, № 2. С. 161–166. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Komelkova M.V.,

- Luo S. Impairment of natural killer populations in the patients recovered from COVID-19. *Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, No. 2, pp. 161–166 (In Russ.)). doi: 10.46235/1028-7221-1132-ION.
12. Lee M.J., Blish C.A. Defining the role of natural killer cells in COVID-19 // *Nat. Immunol.* 2023. Vol. 24, No. 10. P. 1628–1638. doi: 10.1038/s41590-023-01560-8.
13. Wu L., Van Kaer L. Natural killer T cells in health and disease // *Front. Biosci (Schol Ed)*. 2011. Vol. 3, No. 1. P. 236–251. Published 2011 Jan 1. doi: 10.2741/s148.
14. Nikolouli E., Mommert S., Dawodu D.M. et al. The stimulation of TH2 cells results in increased IL-5 and IL-13 production via the H₄ receptor // *Allergy*. 2024. Vol. 79, No. 8. P. 2186–2196. doi: 10.1111/all.16182.
15. Greenfeder S., Umland S.P., Cuss F.M. et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease // *Respir Res*. 2001. Vol. 2, No. 2. P. 71–79. doi: 10.1186/rr41.
16. Ju X., Son K., Jamil R. et al. Eosinophil-independent IL-5 levels are increased in critically ill COVID-19 patients who survive // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2023. Vol. 19, No. 1. P. 58. Published 2023. Jul 4. doi: 10.1186/s13223-023-00810-6.
17. Pala D., Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology // *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 622554. Published 2021 Mar 9. doi: 10.3389/fphar.2021.622554.
18. Lins C., Borojevic R. Interleukin-5 receptor alpha chain expression and splicing during brain development in mice // *Growth Factors*. 2001. Vol. 19, No. P. 145–152. doi: 10.3109/08977190109001082.
19. Elomaa A.P., Niskanen L., Herzig K.H. et al. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. P. 2. Published 2012 Jan 9. doi: 10.1186/1471-244X-12-2.
20. Li S., Olde Heuvel F., Rehman R. et al. Interleukin-13 and its receptor are synaptic proteins involved in plasticity and neuroprotection // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, No. 1. P. 200. Published 2023 Jan 13. doi: 10.1038/s41467-023-35806-8.
21. Mori S., Maher P., Conti B. Neuroimmunology of the Interleukins 13 and 4 // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. 18. Published 2016. Jun 13. doi: 10.3390/brainsci6020018.
22. Maione F., Casillo G.M., Raucci F. et al. Interleukin-17A (IL-17A): A silent amplifier of COVID-19 // *Biomed Pharmacother.* 2021. Vol. 142. P. 111980. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111980.
23. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S. et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 922422. Published 2022 Jun 30. doi: 10.3389/fcimb.2022.922422.
24. Sie C., Korn T., Mitsdoerffer M. Th17 cells in central nervous system autoimmunity // *Exp. Neurol.* 2014. Vol. 262, Pt A. P. 18–27. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.009.
25. Yang L., Guo C., Zhu J. et al. Increased Levels of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cellular Responses in Parkinson's Disease Patients: Search for a Disease Indicator // *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 2972–2978. Published 2017. Jun 18. doi: 10.12659/msm.904240.
26. Mamun-or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14. P. 15097. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>.
27. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 16. P. 9058. Published 2022 Aug 13. doi: 10.3390/ijms23169058.
28. Cesta M.C., Zippoli M., Marsiglia C. et al. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome // *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 12. P. 808797. Published 2022 Jan 12. doi: 10.3389/fphar.2021.808797.
29. Giron S.E., Bjurstrom M.F., Griffiths Ch.A. et al. Increased Central Nervous System Interleukin-8 in a Majority Postlaminectomy Syndrome Chronic Pain Population // *Pain Medicine*. 2018. Vol. 19, Issue 5. P. 1033–1043.
30. Tsai S.-J. Role of interleukin 8 in depression and other psychiatric disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020. P. 110173.
31. Shan L.L., Wang Y.L., Qiao T.C et al. Association of Serum Interleukin-8 and Serum Amyloid A With Anxiety Symptoms in Patients With Cerebral Small Vessel Disease // *Front Neurol.* 2022. Jul 8. Vol. 13. P. 938655. doi: 10.3389/fneur.2022.938655. PMID: 35923828; PMCID: PMC9341200.
32. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // *Пермский медицинский журнал (сетевое издание «Perm medical journal»)*. 2018. Т. 35, № 3. С. 99–105. [Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine (review of literature). *Perm Medical Journal*, 2018, Vol. 35, No. 3, pp. 99–105 (In Russ.)]. doi: 10.17816/pmj35399-105.
33. Berentschot J.C., Drexhage H.A., Aynekulu Mersha D.G. et al. Immunological profiling in long COVID: overall low grade inflammation and T-lymphocyte senescence and increased monocyte activation correlating with increasing fatigue severity // *Front Immunol.* 2023. Oct 10. Vol. 14. P. 1254899. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254899. PMID: 37881427; PMCID: PMC10597688.
34. Zhang K., Wang H., Xu M. et al. Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain // *J. Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15, No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1241-2>.

35. Cao F., Yang M., Cheng Y. et al. Correlation analysis of monocyte chemoattractant protein-1 and clinical characteristics and cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus comorbid major depressive disorder // *Front Aging Neurosci.* 2023. Vol. 15. P. 1081393. Published 2023 May 4. doi: 10.3389/fnagi.2023.1081393.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.10.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — В. В. Рассохин, Н. А. Беляков. Вклад в сбор данных — Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова, А. О. Норка, Н. Б. Халезова. Вклад в анализ данных и выводы — Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, А. А. Книжникова. Вклад в подготовку рукописи — В. В. Рассохин, Н. А. Арсентьева, З. Р. Коробова, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов, Е. В. Боева, Н. А. Беляков.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: gas-doc@mail.ru; SPIN-код: 419–014; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Арсентьева Наталья Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14; e-mail: arsentieva_n.a@bk.ru; ORCID 0000–0003–2490–308X;

Коробова Зоя Романовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: zoia-korobova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0535–5014;

Любимова Наталья Евгеньевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; email: natelu@mail.ru;

Бацунов Олег Константинович — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «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; лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: batsunov@gmail.com;

Боева Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000–0003–0452–747;

Книжникова Анастасия Александровна — медицинский психолог отделения хронической вирусной инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; аспирант кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nasya.sur@yandex.ru; SPIN-код: 5816–0529; ORCID: 0009–0005–0049–8448;

Норка Анна Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-невролог ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: norka-anna@mail.ru; SPIN-код: 5450–4331; ORCID 0000–0001–6483–7043, SPIN-код: 5450–4331;

Халезова Надежда Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач-психиатр-нарколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: khalezova@gmail.com;

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; SPIN-код: 5974–2630.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.22:577.21

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>

ГЕНОМНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин*

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

За последние 30 лет объемы секвенирования, в том числе вируса иммунодефицита человека типа I (ВИЧ-1), выросли многократно. Значительное развитие произошло также в области биоинформатики. Благодаря этому сначала в науке, а затем и в практическом здравоохранении появилось новое направление — геномный эпидемиологический надзор. В настоящее время в отечественных нормативных документах возможности применения биоинформатических методов практически не описаны. В данном литературном обзоре перечислены основные направления, в которых геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией может быть с успехом применен: анализ резистентности ВИЧ-1, расследование случаев передачи вируса, изучение особенностей его возникновения и распространения, оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий, ретроспективный и оперативный анализ динамики и структуры заболеваемости, а также прогнозирование развития эпидемического процесса. В обзоре представлены успешные примеры отечественных и зарубежных исследований, а также даны предложения по внедрению биоинформатических методов в отечественную систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-1, эпидемиологический надзор, геномный эпидемиологический надзор, секвенирование, нуклеотидная последовательность, геном, молекулярный кластер, лекарственная устойчивость

* Контакт: *Киреев Дмитрий Евгеньевич, dmitkireev@yandex.ru*

GENOMIC SURVEILLANCE OF HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION

D. E. Kireev, A. A. Kirichenko, V. G. Akimkin*

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Over the past 30 years, the amount of sequencing data has increased significantly, including for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Significant developments have also occurred in the field of bioinformatics. Because of this, first in science and then in practical healthcare, a new field has emerged — genomic surveillance. Currently, the possibilities of using bioinformatics methods are practically not described in Russian regulatory documents. This review outlines the main applications of genomic surveillance of HIV infection: analysis of HIV-1 drug resistance, investigation of HIV transmission, study of the characteristics of HIV occurrence and spread, assessment of the effectiveness of HIV prevention interventions, retrospective and operational analysis of the dynamics and structure of morbidity, and forecasting the development of the epidemic process. The review presents successful examples of domestic and international research, and makes proposals for the introduction of bioinformatics methods into the Russian system of epidemiological surveillance of HIV infection.

Keywords: HIV-1, surveillance, genomic surveillance, sequencing, nucleotide sequence, genome, molecular cluster, drug resistance

* Contact: *Kireev Dmitry Evgenievich, dmitkireev@yandex.ru*

© Киреев Д.Е. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Акимкин В.Г. Геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 17–27, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>.

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

For citation: Kireev D.E., Kirichenko A.A., Akimkin V.G. Genomic surveillance of HIV infection in the Russian Federation // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 17–27, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-17-27>.

Введение. Основные положения эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации (РФ) описаны в ФЗ от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого ВИЧ», ФЗ от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», а также в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», которые регламентируют необходимость сбора сведений о каждом новом случае заболевания, алгоритм постановки диагноза и организацию комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий. Для сбора информации о ВИЧ-инфекции в основном используются форма № 4 месячная и годовая «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» и форма № 61 годовая «Сведения о ВИЧ-инфекции». Формы содержат сведения о количестве проведенных тестов, выявленных положительных результатах с описанием контингента обследованных (пол, возраст, принадлежность к уязвимой группе, регион проживания, наличие сопутствующих заболеваний и др.). Таким образом, существующий эпидемиологический надзор в рамках информационной подсистемы позволяет на ежемесячной основе определять динамику и структуру заболеваемости ВИЧ-инфекции в каждом субъекте РФ.

Особенности ВИЧ-инфекции заключаются в высокой стигматизации, неспецифических клинических признаках и длительной латентной фазе болезни. Все это затрудняет и негативно влияет как на регистрацию заболеваемости в целом, так и на определение ее структуры. В частности, в 2022 г. в мире 14% ВИЧ-инфицированных не знали о своем статусе [1], а среди лабораторно подтвержденных случаев инфекции в РФ в 2021 г. более 30% ВИЧ-инфицированных выявлены на поздних стадиях заболевания [2]. Еще сложнее обстоит ситуация с правильным определением пути передачи ВИЧ. Например, в 2021 г. более чем для 60% зарегистрированных случаев болезни путь передачи ВИЧ остался неизвестным [3]. Также показано, что слу-

чай инфицирования, обусловленные гомосексуальными контактами и в результате инъекционного употребления наркотических препаратов, занижены по уже указанной причине стигматизации [4]. В результате с помощью классических методов эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией (эпидемиологического расследования) не всегда возможно объективно оценить структуру заболеваемости и своевременно выявить и определить причину возникновения очагов заболевания.

Ограничением эпидемиологического расследования, проводимого по факту каждого нового выявленного случая инфекции, является и то, что оно позволяет обнаружить ВИЧ-инфицированных контактных лиц, однако не позволяет ответить на вопрос, действительно ли выявленные лица с ВИЧ-инфекцией относятся к одному эпидемиологическому очагу.

Развитие методов секвенирования позволило получить значимое количество геномных данных возбудителей инфекционных болезней, что вместе с широким применением биоинформатических методов анализа дало развитие новому направлению — геномному эпидемиологическому надзору. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. [5] представила стратегию геномного эпидемиологического надзора за возбудителями инфекционных болезней, обладающих пандемическим и эпидемическим потенциалом, с целью разработки наиболее эффективных мер по предотвращению их передачи. В 2024 г. в России также была представлена стратегия геномного эпидемиологического надзора за возбудителями инфекционных болезней и показана его значимая роль в осуществлении оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости и прогноза распространения генетических вариантов на примере SARS-CoV-2 [6].

В области ВИЧ-инфекции анализ нуклеотидных последовательностей вируса уже активно внедрен в систему эпидемиологического надзора в Канаде [7], США [8] и Германии [9].

До настоящего момента в России анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 применялся

только с целью оценки распространенности лекарственной устойчивости вируса и проведения расследования очагов ВИЧ-инфекции, потенциально связанных с оказанием медицинской помощи [10].

Однако в настоящее время цели анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 с помощью биоинформатических методов гораздо шире. За последние 20 лет было проведено значительное количество исследований, посвященных совместному анализу геномов ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологических данных о пациентах, которые позволили лучше охарактеризовать протекающую эпидемию и повысить качество эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. В данном обзоре представлены наиболее актуальные направления геномного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Надзор за лекарственной устойчивостью (ЛУ) ВИЧ-1 является первым и наиболее востребованным направлением, где применяются молекулярно-биологические и биоинформатические методы. Способность вируса вырабатывать резистентность в ответ на прием пациентом антиретровирусных (АРВ) препаратов была обнаружена вскоре после начала использования первого из них (азидотимидина) в 1986 г. [11]. Несмотря на то, что с 1996 г. в мире для лечения ВИЧ-инфекции все шире начала применяться высокоактивная антиретровирусная терапия (АРВТ), это не стало преградой для распространения лекарственной устойчивости. Согласно отчету ВОЗ резистентность у пациентов без опыта АРВ препаратов в ряде стран в 2018 г. превышала 20% [12]. С увеличением количества ВИЧ-инфицированных, принимающих АРВ препараты, растет и актуальность проблемы резистентности вируса. АРВТ является эффективным лечебным средством как для самого ВИЧ-инфицированного, так и противоэпидемическим инструментом на популяционном уровне. Резистентность ВИЧ-1, являющаяся причиной неэффективной терапии, повышает летальность и препятствует снижению заболеваемости, а также увеличивает финансовое бремя болезни.

С целью минимизации распространения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на протяжении многих лет во всем мире осуществляют секвенирование основных генов ВИЧ-1. Этот анализ может выполняться с двумя целями.

Во-первых, вирус секвенируют с клиническими целями, в случае обнаружения вирусологического неуспеха у ВИЧ-инфицированного пациента, принимающего АРВ-препараты. Либо анализ на резис-

тентность может быть проведен пациенту перед назначением АРВТ для подбора наиболее эффективных схем. Исследования резистентности ВИЧ с клиническими целями выполняются в различных странах с разной частотой, однако важно отметить, что именно благодаря таким анализам было получено большинство известных на данный момент нуклеотидных последовательностей вируса.

Во-вторых, вирус секвенируют с целью осуществления надзора за распространением лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВ препаратам различных классов. С 2003 г. ВОЗ регулярно выпускает руководства по организации мониторинга ЛУ ВИЧ-1 среди различных категорий пациентов [13]. В настоящее время ВОЗ выделяет надзор за следующими когортами [14]:

- надзор за приобретенной ЛУ ВИЧ среди групп населения, получающих АРВТ;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди взрослых, начинающих АРВТ первой линии;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди детей, ранее не получавших лечения, у которых впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция;
- надзор за ЛУ ВИЧ среди людей, применявших доконтактную профилактику, с диагнозом ВИЧ-инфекция.

В РФ также разработаны и применяются национальные рекомендации по осуществлению надзора за ЛУ ВИЧ-1 [15]. Согласно этому документу основной целью является минимизация возникновения и распространения резистентности к АРВ препаратам в стране, а также ограничения последствий распространения резистентности для здоровья населения. Во многом отечественные методические рекомендации схожи с руководством ВОЗ. Мониторинг ЛУ ВИЧ-1 осуществляется путем периодических исследований (каждые три года) репрезентативной выборки пациентов (250–350 человек). Однако необходимо отметить, что в перечисленных документах не учитываются особенности страны и сложившейся эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции. Различия в плотности населения, уровне и структуре пораженности, охвате АРВТ в РФ достаточно велики, поэтому анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 от 350 ВИЧ-инфицированных лиц РФ не позволит определить реальную распространенность ЛУ в отдельном федеральном округе (ФО) или субъекте РФ. В то же время проводить подобные исследования для каждого ФО чрезвычайно затратно. Централизованный сбор геномной и эпидемиологической информации,

полученной в результате рутинного тестирования ЛУ ВИЧ-1, в национальной базе данных позволит одновременно уменьшить финансовые затраты на проведение надзорных исследований и повысить точность информации о структуре и уровне ЛУ за счет анализа значительно большего количества ВИЧ-инфицированных пациентов.

Расследование случаев передачи ВИЧ. Вследствие высокой вариабельности геном ВИЧ-1 практически у каждого ВИЧ-инфицированного является уникальным. При этом эпидемиологически связанные пациенты имеют вирусы с высоким генетическим сходством, и это сходство тем выше, чем короче эпидемиологическая цепочка и чем меньше времени прошло с момента заражения [16]. Благодаря этому у исследователей появляется возможность после осуществления секвенирования ВИЧ у нескольких пациентов провести сравнение геномов их вирусов и оценить, насколько вероятно наличие эпидемиологической связи между ними. Такой анализ сам по себе не может дать однозначного ответа, однако в случае если результаты сравнения геномов будут дополнены результатами эпидемиологического расследования, достоверность полученных выводов значительно повышается. Такой подход в особенности эффективен, когда речь идет о случаях передачи ВИЧ в ходе оказания медицинской помощи, поскольку проведение медицинских манипуляций обычно хорошо протоколируется.

В 1990 году была опубликована первая работа по оценке генетической близости геномов вируса среди больных гемофилией, инфицированных в результате переливания зараженной партии фактора свертывания крови [17]. А в 1992 году в ходе расследования возможных случаев передачи ВИЧ-1 в ходе оказания стоматологической помощи с применением биоинформатических методов было подтверждено заражение некоторых пациентов ВИЧ-инфекцией от врача [18].

С тех пор во многих странах мира биоинформатические методы начали применяться для расследования очагов ВИЧ-инфекции, потенциально связанных с оказанием медицинской помощи. Несмотря на наличие ряда ограничений, филогенетический анализ оказался настолько эффективным и надежным методом, что стал использоваться в том числе в криминалистике [19]. В РФ биоинформатический анализ геномных данных начал применяться для расследований очагов ВИЧ-инфекции с 2008 года [20]. В 2010 году СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика

ВИЧ-инфекции» [21] были дополнены указанием необходимости его применения в рамках эпидемиологических расследований, а в 2016 году были утверждены методические указания по данной теме [10]. К 2024 году научно-исследовательскими институтами Роспотребнадзора проведено более 100 расследований внутрибольничных очагов ВИЧ-инфекции с применением филогенетического анализа, и более чем в 95% случаев выводы, сделанные на основании результатов биоинформатического анализа, позволили уточнить результаты эпидемиологического расследования.

В контексте расследований передачи ВИЧ-1 важно отметить, что до настоящего времени биоинформатические методы применяются почти исключительно для потенциально внутрибольничных случаев либо случаев, связанных с насилием, в том числе сексуальным [22]. При этом всегда подчеркивается, что филогенетический анализ определяет степень генетической близости вирусов, и на этом основании можно оценить вероятность наличия эпидемиологической связи между исследуемыми лицами. Однако результаты выполненного исследования не позволяют указать направление движения инфекции, то есть не отвечают на вопрос, кто в паре является источником, а кто реципиентом возбудителя инфекции. В том числе по этой причине филогенетический анализ считается лишь дополнительным инструментом эпидемиологического расследования. Однако недавние достижения позволяют, по крайней мере, частично снять это ограничение. С помощью программы Phyloscanner [23] результаты массового параллельного секвенирования возбудителей инфекционных болезней могут быть проанализированы таким образом, что становится возможным сделать вывод о направлении передачи только на основе информации о нуклеотидных последовательностях.

Изучение особенностей возникновения и распространения ВИЧ. Работам по направлению изучению распространения ВИЧ предшествовали исследования, посвященные вирусному разнообразию. Секвенирование ВИЧ-1 началось вскоре после регистрации первых случаев болезни. Уже в 1984–1985 гг. появились работы по изучению его генома [24, 25]. Согласно данным Национальной медицинской библиотеки США (www.ncbi.nlm.nih.gov) к началу 2024 г. насчитывалось более 1,7 млн нуклеотидных последовательностей ВИЧ, и это означает, что отсеквенировано приблизительно 2% всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, произошедших в мире с момента начала эпидемии.

Накопление генетических данных чрезвычайно важно, поскольку данная информация может быть использована в самых разных направлениях изучения ВИЧ и противодействия распространению болезни.

Современная систематика лентивирусов, классифицирующая ВИЧ-1 на группы, субтипы, субсубтипы, циркулирующие и уникальные рекомбинантные формы, основана на результатах филогенетического анализа [26]. При этом именно с помощью биоинформатических методов было показано, что группы (М, N, О и Р) — это результат различных случаев межвидовой передачи вируса от шимпанзе или горилл, а появление субтипов и более мелких таксономических единиц является следствием субэпидемий, развившихся в определенных географических областях и уязвимых группах. Например, до настоящего времени ВИЧ-1 субтипа В как в Европе, так и в РФ, значительно чаще других генетических вариантов выявляется среди лиц, практикующих секс с мужчинами [27].

Изучение вирусного разнообразия на территории позволяет обнаружить новые генетические варианты, которые могут являться причиной значительных изменений в развитии эпидемии. Выявленная на территории Сибирского Федерального округа в 2014 г. новая циркулирующая рекомбинантная форма CRF63_02A6 [28] уже к 2021 году являлась причиной более чем 80% новых случаев ВИЧ-инфекции в Западной Сибири [29].

В ранние годы развития пандемии ВИЧ-инфекции субтипирование ВИЧ-1 служило признаком географического происхождения возбудителя. Одним из примеров может служить расследование внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции г. Элисте [30], где с помощью молекулярно-генетических методов было подтверждено, что источником являлся человек, инфицированный за пределами страны.

Значительное количество нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, известных к настоящему времени, позволяет с помощью инструмента BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), который проводит поиск наиболее генетически близкородственных нуклеотидных последовательностей в открытых базах данных, осуществлять эффективный поиск ВИЧ-инфицированных, которые могут являться звеньями одной эпидемиологической цепочки. Данный подход широко распространен и в надзоре за другими возбудителями, например, он эффективно использовался в период пандемии COVID-19 [31], а также применяется в ходе расследования вспышек острых кишечных заболеваний инфек-

ционной природы [32, 33]. Поскольку для значительного числа последовательностей ВИЧ-1 присутствует сопутствующая информация о пациенте (пол, возраст, регион проживания, дата диагноза, предполагаемый путь передачи), поиск генетически близких нуклеотидных последовательностей с помощью инструмента BLAST позволяет эффективно выявлять завозные случаи ВИЧ-инфекции [34].

Благодаря значительному объему накопленных данных о геномах ВИЧ-1 и сопутствующей информации о пациентах, биоинформатический анализ данных позволяет ответить на те вопросы, на которые чрезвычайно сложно получить ответ, применяя только эпидемиологический метод. В частности, биоинформатические методы эффективно применяются в целях изучения распространения вируса на территории (филогеография) или оценки скорости его распространения (филодинамика).

В ходе работ по филогеографии ВИЧ был изучен период зарождения эпидемии. Анализ клинических образцов, собранных в различное время в широком временном диапазоне, позволил определить, что заражение человека от обезьян вирусом, который затем образовал наиболее широко распространенную группу М, произошло приблизительно в 1908 г. (95% интервал 1884–1924). А эпицентром наиболее вероятно являлся регион Западной Африки (Демократическая Республика Конго).

В ряде исследований была проведена подробная реконструкция развития эпидемии ВИЧ-инфекции в различных регионах мира — США [35], странах бывшего СССР [36], Западной Европы [37] и прочих странах.

В других исследованиях проводился анализ распространения вируса в уязвимых группах — доноры [38], лица, парентерально употребляющие наркотики [39], мужчины, практикующие секс с мужчинами [40].

Биоинформатический анализ может быть также применен для оценки динамики распространения вируса. Ряд исследований был посвящен расчету базового (R_0) [41] или эффективного (R_e) репродуктивного числа [42, 43] и их зависимости от различных эпидемиологических показателей, например, таких как принадлежность к уязвимой группе, стадия болезни, национальность, регион проживания и т.д. На примерах работ по изучению филодинамики ВИЧ-1 можно отметить преимущество биоинформатических методов по сравнению с методами классического эпидемиологического надзора, которое заключается в том, что анализ

геномных данных позволяет представить информацию об источниках инфекции, а не только об инфицированных людях. В частности, филодинамический анализ генетических последовательностей ВИЧ-1, полученных от уязвимой группы мужчин, практикующих секс с мужчинами, позволил оценить динамику заболеваемости в зависимости от стадии инфекции [44]. Авторами работы было показано, что почти половина (44,7%) случаев передачи вируса реципиентам происходила в течение первого года болезни источника инфекции.

Работы по филодинамике (скорости распространения) ВИЧ-1, кроме определения заболеваемости в различных уязвимых группах, выполняются с целью анализа параметров роста эпидемии [45, 46], времени заноса вируса [47] и связей между субэпидемиями [48].

Оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий. Изучение филогеографии и филодинамики ВИЧ-1 может быть использовано не только для анализа особенностей распространения ВИЧ, описанных выше. Поскольку сравнение нуклеотидных последовательностей вируса позволяет эффективно и объективно определять молекулярные кластеры и скорость распространения вируса, с помощью биоинформатических методов возможно проведение оценки эффективности противоэпидемических мероприятий.

Одной из наиболее ранних работ в этой области считается исследование очага ВИЧ-инфекции, возникшего в результате парентерального употребления оксиморфона в 2014–2015 гг. в США [49]. На первом этапе с помощью филогенетического анализа было подтверждено, что рост заболеваемости в регионе обусловлен эпидемиологически связанными случаями инфекции. В ходе проведения эпидемиологического расследования было показано, что очаг связан с парентеральными инъекциями, выполняемыми общими шприцами. Сформированные противоэпидемические мероприятия включали в себя расширенное тестирование и инициацию программы по обмену шприцев. Через несколько месяцев после старта мероприятий было зарегистрировано снижение количества новых случаев инфекции. Секвенирование и последующий биоинформатический анализ молекулярных кластеров проводился в регионе для каждого нового случая болезни с момента начала расследования. Именно с помощью анализа молекулярных кластеров было показано, что снижение заболеваемости обусловлено прекращением передачи вируса в очаге. Описанное

исследование не единственный пример, где биоинформатические методы были с успехом применены для оценки эффективности противоэпидемических мероприятий [50–53].

Концепция «Н=Н» (неопределяемый = не передающий) подразумевает, что ВИЧ-инфицированные лица, принимающие АРВ-терапию и имеющие неопределяемую вирусную нагрузку, не могут передавать вирус другим людям половым путем. Чтобы получить научное обоснование этой концепции, был проведен целый ряд клинических исследований [54–56]. В частности, именно благодаря этим исследованиям было подтверждено, что АРВ-терапия является не только лечебным средством на индивидуальном уровне, но и профилактическим инструментом на популяционном уровне и может эффективно предотвращать новые случаи инфицирования в форматах до- и постконтактной профилактики. Биоинформатические методы сыграли значимую роль в указанных клинических исследованиях. Именно с помощью филогенетического анализа было достоверно показано, что инфицирование людей в серодискордантных парах происходило не от ВИЧ-позитивных партнеров с подавленной вирусной нагрузкой, а от других ВИЧ-инфицированных лиц.

Ретроспективный и оперативный анализ динамики и структуры заболеваемости. В исследованиях, описанных в предыдущих разделах, биоинформатический анализ геномных и эпидемиологических данных, как правило, выполнялся на определенных выборках, составляющих незначительную часть от всех лиц, живущих с ВИЧ, на изучаемой территории. Однако благодаря увеличению производительности приборов для секвенирования и снижению стоимости анализа, определение нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 стало возможным для значительного количества ВИЧ-инфицированных. В развитых странах с невысоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией в настоящее время секвенирование вируса проводится каждому пациенту сразу после постановки диагноза, либо перед началом АРВ-терапии [57]. Это позволяет осуществлять выявление и анализ молекулярных кластеров в оперативном режиме.

Впервые такой подход был применен канадскими учеными [7] для выявления в стране «горячих точек» эпидемии ВИЧ-инфекции. Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводилось для каждого пациента вскоре после постановки диагноза. Полученные последовательности

сразу же загружались в национальную базу данных, где затем в автоматическом режиме проводился биоинформатический анализ. Ежемесячные отчеты с информацией о выявленных крупных молекулярных кластерах отправлялись сотрудникам общественного здравоохранения для формирования и проведения противоэпидемических мероприятий в отношении ВИЧ-инфицированных лиц, оказавшихся внутри выявленных кластеров.

В 2018 г. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) США было выпущено руководство по выявлению кластеров передачи ВИЧ [58]. Документ подробно описывает не только методологию выявления кластеров, но и способы реагирования при обнаружении очагов заболевания. Указывается, что с помощью такого подхода проводимые профилактические мероприятия могут быть эффективно сфокусированы на тех группах, где распространение вируса происходит с наибольшей скоростью.

В работе, опубликованной в 2023 г., американские ученые описывают результаты разработки автоматического программного обеспечения, которое было применено ими для проспективного рутинного анализа молекулярных данных о ВИЧ на заданной территории практически в реальном времени [8]. Результаты анализа передавались специализированным учреждениям, осуществляющим профилактику и оказывающим медицинскую помощь ВИЧ-инфицированным.

Таким образом, осуществление секвенирования определенной доли выявляемых лиц с ВИЧ-инфекцией на регулярной основе позволяет осуществлять оперативный эпидемиологический анализ и тем самым обнаруживать очаги заболевания на самом раннем этапе их появления. А ретроспективный эпидемиологический анализ собранных данных, осуществляемый на ежегодной основе, позволит уточнить структуру заболеваемости в регионе и провести оценку эффективности проведенных противоэпидемических мероприятий.

Прогнозирование развития эпидемического процесса. Прогнозирование и расчет будущей заболеваемости является сложной задачей, потому что необходимо учитывать множество параметров, ряд из которых нередко отсутствует, а некоторые являются неточными. В частности, в отношении ВИЧ-инфекции обычно затруднительно определить период инфицирования человека. А разнообразие механизмов передачи дополнительно осложняет ситуацию, в том числе потому, что они имеют

различную эффективность. Тем не менее рядом исследователей были разработаны и применены динамические модели, прогнозирующие распространение ВИЧ-1 в популяции [59, 60].

В исследовании, выполненном с использованием нуклеотидных последовательностей вируса от ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих в провинции Китайской Народной Республики Аньхой, были объединены методические подходы биоинформатических методов анализа геномных, клинико-эпидемиологических и динамических моделей [61]. Целью работы было оценить количество новых случаев ВИЧ-инфекции в течение ближайших 5 лет в случае применения различных профилактических и противоэпидемических мероприятий, либо их комбинаций. Результаты исследования показали, что повышение доли ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих терапию на 10% и 20% позволит снизить количество новых случаев инфекции на 2,6% и 8,3% соответственно. В то же время снижение количества половых партнеров на 10% и 20% позволит добиться уменьшения количества новых случаев на 18,7% и 36,7% соответственно. Авторы не только оценили эффективность различных мероприятий, но и провели расчет заболеваемости на среднесрочный период.

Таким образом, объединение биоинформатических методов, которые позволяют оценить скорость распространения вируса, и динамической модели, которая используется для расчета будущей заболеваемости, позволит осуществлять прогнозирование и моделирование развития эпидемии ВИЧ-инфекции в изучаемом регионе.

Заключение. Использование геномных данных позволит усовершенствовать все три подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. Изменение информационной подсистемы должно позволить в дополнение к клинико-эпидемиологическим данным пациентов осуществлять сбор дополнительной объективной и уникальной характеристики — нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1. Диагностическая подсистема может быть изменена наиболее значимо. После усовершенствования с помощью биоинформатических методов окажется возможным уточнять уровень и структуру заболеваемости в исследуемых регионах и когортах, проводить оценку эффективности противоэпидемических мероприятий, определять границы очагов и выявлять завозные случаи инфекции, причем такие исследования можно будет проводить как оперативно, так и в формате ретроспективного анализа. А в случае наличия архивных клинических образцов

это будет возможно в отношении событий, произошедших много лет назад. В свою очередь, на основе результатов эпидемиологического диагноза появится возможность формирования профилактических и противоэпидемических мероприятий, имеющих наиболее высокую эффективность, а также построение моделей, определяющих будущую заболеваемость ВИЧ-инфекцией.

В результате проведенных усовершенствований геномный эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией может включать в себя:

- непрерывный рутинный сбор нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологической информации о пациентах в базе данных;
- регулярный анализ, выполняющийся в автоматическом режиме, по выявлению молекулярных кластеров вируса;
- ежемесячный оперативный эпидемиологический анализ;
- организацию на основе его результатов противоэпидемических мероприятий;
- проведение ежегодного ретроспективного эпидемиологического анализа;
- прогноз динамики и структуры заболеваемости.

В то же время в ходе внедрения анализа геномных данных ВИЧ-1 в эпидемиологический надзор нельзя забывать, что такой анализ должен быть организован грамотно и с пониманием его ограничений. Нельзя допускать, чтобы результаты анализа использовались с целью осуждения конкретных людей в заражении ВИЧ-инфекцией, а также результаты биоинформатического анализа не должны стать причиной повышения уровня стигматизации в обществе.

Для эффективного внедрения биоинформатических методов в эпидемиологический надзор необходимы следующие компоненты:

- нормативные документы, которые определяют функции и область применения геномного эпидемиологического надзора;
- сеть оснащенных лабораторий с персоналом, квалификация которого позволяет осуществлять

классическое или массовое параллельное секвенирование;

- наборы реагентов, позволяющие проводить секвенирование с высокой чувствительностью и эффективностью;
- валидированные биоинформатические пакеты, программы и скрипты;
- электронную базу данных с инструментами, позволяющими в стандартизированном виде накапливать и сохранять генетическую и эпидемиологическую информацию, а также осуществлять оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, и рассчитывать прогноз будущей заболеваемости.

Необходимо отметить, что важнейшим аспектом, влияющим на эффективность применения биоинформатических методов, является доля ВИЧ-инфицированных пациентов, для которых известен геном вируса, от всех лиц, живущих с ВИЧ в исследуемом регионе [62]. Ряд исследований, основанных на анализе молекулярных кластеров ВИЧ-1, может быть проведен с необходимой точностью только в случае, когда доля таких пациентов («плотность выборки») превышает 10%. При этом при повышении плотности выборки пропорционально возрастает не только достоверность получаемых результатов, но и их информативность [63], поскольку выявляемые молекулярные кластеры все точнее отражают истинные эпидемиологические сети.

В заключение важно добавить, что методы секвенирования нуклеиновых кислот и биоинформатические методы анализа продолжают активно развиваться и их возможности будут непрерывно возрастать. Поэтому описанные в настоящем обзоре области применения наиболее вероятно будут расширяться.

* * *

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания НИОКТР № АААА-А21-121011990056-9 «Разработка новых методик и подходов для совершенствования лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. HIV statistics, globally and by WHO region, 2023. Epidemiological fact sheet. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf>.
2. Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. и др. Влияние антиретровирусной терапии на развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 3. С. 20–26. [Sokolova E.V., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Kravchenko A.V., Kozyrina N.V., Yurin O.G., Chekryzhova D.G. The influence of antiretroviral therapy on the development of the HIV epidemic in the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023, Vol. 13, No. 3, pp. 20–26 (In Russ.).] doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.20-6.

3. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. *ВИЧ-инфекция*. Информационный бюллетень № 47. М.: Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. [Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. *HIV infection*. Information Bulletin No. 47. Moscow: Specialized Research Department for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2023 (In Russ.)].
4. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I. et al. Prevalence of Pretreatment HIV-1 Drug Resistance in Armenia in 2017–2018 and 2020–2021 following a WHO Survey // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 11. P. 2320. doi: 10.3390/v14112320.
5. World Health Organization. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032. Geneva, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046979>.
6. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024. Т. 101, № 2. С. 163–172. [Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F. et al. Genomic surveillance strategy. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2024, Vol. 101, No. 2, pp. 163–172 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-507.
7. Poon A.F., Gustafson R., Daly P. et al. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study // *Lancet HIV*. 2016. Vol. 3, No. 5. P. e231–e238. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00046-1.
8. Howison M., Gillani F.S., Novitsky V. et al. An Automated Bioinformatics Pipeline Informing Near-Real-Time Public Health Responses to New HIV Diagnoses in a Statewide HIV Epidemic // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 737. doi: 10.3390/v15030737.
9. Hanke K., Rykalina V., Koppe U. et al. Developing a next level integrated genomic surveillance: Advances in the molecular epidemiology of HIV in Germany // *International journal of medical microbiology*, 2024. Vol. 314, No. 151606. doi: 10.1016/j.ijmm.2024.151606.
10. Методические указания МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией». М., 2016. [Guidelines MU 3.1.3342-16 «Epidemiological surveillance of HIV infection». Moscow, 2016 (In Russ.)].
11. Larder B.A., Darby G., Richman D.D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy // *Science*. 1989. Vol. 243, No. 4899. P. 1731–1734. doi: 10.1126/science.2467383.
12. World Health Organization. HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>.
13. Lazzari S., de Felici A., Sobel H., Bertagnolio S. HIV drug resistance surveillance: summary of an April 2003 WHO consultation // *AIDS*. 2004. Vol. 18. P. S49–S53. doi: 10.1097/00002030-200406003-00010.
14. World Health Organization. HIV drug resistance strategy, 2021 update. Geneva, 2021.
15. Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1-13. 3.1.5. «Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекции. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам». М., 2013. [Methodological recommendations МР 3.1.5.0075/1-13. 3.1.5. «Epidemiology. Prevention of infectious diseases. HIV infections. Surveillance of the spread of HIV strains resistant to antiretroviral drugs». Moscow, 2013 (In Russ.)].
16. Wertheim J.O., Kosakovsky Pond S.L., Forgione L.A. et al. Social and Genetic Networks of HIV-1 Transmission in New York City // *PLoS pathogens*. 2017. Vol. 13, No. 1. P. e1006000. doi: 10.1371/journal.ppat.1006000.
17. Balfe P., Simmonds P., Ludlam C.A. et al. Concurrent evolution of human immunodeficiency virus type 1 in patients infected from the same source: rate of sequence change and low frequency of inactivating mutations // *Journal of virology*. 1990. Vol. 64, No. 12. P. 6221–6233. doi: 10.1128/JVI.64.12.6221-6233.1990.
18. Ou C.Y., Ciesielski C.A., Myers G. et al. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice // *Science*. 1992. Vol. 256, No. 5060. P. 1165–1171. doi: 10.1126/science.256.5060.1165.
19. Bernard E.J., Azad Y., Vandamme A.M. et al. HIV forensics: pitfalls and acceptable standards in the use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigations of HIV transmission // *HIV medicine*. 2007. Vol. 8, No. 6. P. 382–387. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00486.x.
20. Сандырева Т.П., Герасимова Н.А., Лопатухин А.Э. и др. Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции // *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014. Т. 19, № 1. С. 17–21. [Sandyreva T.P., Gerasimova N.A., Lopatukhin A.E. et al. Phylogenetic analysis in epidemiological investigations of cases of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*, 2014, Vol. 19, No. 1, pp. 17–21 (In Russ.)].
21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826–10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». М., 2011.
22. Abecasis A.B., Pingarilho M., Vandamme A.M. Phylogenetic analysis as a forensic tool in HIV transmission investigations // *AIDS*. 2018. Vol. 32, No. 5. P. 543–554. doi: 10.1097/QAD.0000000000001728.
23. Wymant C., Hall M., Ratmann O. et al. STOP-HCV Consortium, The Maela Pneumococcal Collaboration, The BEEHIVE Collaboration. PHY-LOSCANNER: Inferring Transmission from Within- and Between-Host Pathogen Genetic Diversity // *Molecular biology and evolution*. 2018. Vol. 35, No. 3. P. 719–733. doi: 10.1093/molbev/msx304.
24. Shimotohno K., Golde D.W., Miwa M. et al. Nucleotide sequence analysis of the long terminal repeat of human T-cell leukemia virus type II // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984. Vol. 81, No. 4. P. 1079–1083. doi: 10.1073/pnas.81.4.1079.

25. Ratner L., Haseltine W., Patarca R. et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III // *Nature*. 1985. Vol. 313, No. 6000. P. 277–284. doi: 10.1038/313277a0.
26. Abecasis A., Vandamme A.M. Origin and Distribution of HIV-1 Subtypes // *Encyclopedia of AIDS*. N.Y.: Springer, 2015. doi: 10.1007/978-1-4614-9610-6_130-2.
27. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. 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. et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015, *Ter. Arkh.*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
28. 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 research and human retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
29. Сивай М.В., Екушов В.Е., Зырянова Д.П. и др. Реконструкция эпидемии, вызванной CRF63_02A ВИЧ-1 // *Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022: сборник материалов конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2022 года. Москва: ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. С. 107. [Sivay M.V., Ekushov V.E., Zyryanova D.P. et al. Reconstruction of the epidemic caused by CRF63_02A HIV-1. *Molecular diagnostics and biosafety 2022: collection of materials from the congress with international participation, Moscow, April 27–28, 2022. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2022. P. 107 (In Russ.)].**
30. Murzakova A., Kireev D., Baryshev P. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation // *Viruses*. 2019. Vol. 11, No. 4. P. 348. doi: 10.3390/v11040348.
31. Акимкин В.Г., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В. и др. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023. Т. 78, № 4. С. 363–369. [Akimkin V.G., Khabizov K.F., Dubodelov D.V. et al. Molecular Genetic Monitoring and Digital Transformation Technologies in Modern Epidemiology. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2023, Vol. 78, No. 4, pp. 363–369 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn13672.
32. Kuleshov K.V., Vodop'ianov S.O., Dedkov V.G. et al. Travel-Associated Vibrio cholerae O1 El Tor, Russia // *Emerging infectious diseases*. 2016. Vol. 22, No. 11. P. 2006–2008. doi: 10.3201/eid2211.151727.
33. Кулешов К.В., Павлова А.С., Егорова А.Е. и др. Филогеномный анализ изолятов Salmonella enterica subsp. enterica серовар Enteritidis, ассоциированных со спорадической и групповой заболеваемостью в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 2. С. 76–82. [Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Egorova A.E. et al. Phylogenomic analysis of Salmonella enterica subsp. isolates. enterica serovar Enteritidis associated with sporadic and group morbidity in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023, Vol. 13, No. 2, pp. 76–82 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.2.76-82.
34. Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Осадчая О.А. и др. Связанность эпидемий ВИЧ-инфекции в республике Армения и Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*, 2023. Т. 13, № 2. С. 27–34. [Kireev D.E., Kirichenko A.A., Osadchaya O.A. et al. Connectivity of HIV epidemics in the republic of Armenia and the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023. Vol. 13, No. 3, pp. 27–34 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.27-34.
35. Worobey M., Watts T.D., McKay R.A. et al. 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America // *Nature*. 2016. Vol. 539, No. 7627. P. 98–101. doi: 10.1038/nature19827.
36. Diez-Fuertes F., Cabello M., Thomson M.M. Bayesian phylogeographic analyses clarify the origin of the HIV-1 subtype A variant circulating in former Soviet Union's countries. Infection, genetics and evolution // *Infect. Genet. Evol.* 2015. Vol. 33, P. 197–205. doi: 10.1016/j.meegid.2015.05.003
37. Paraskevis D., Pybus O., Magiorkinis G. et al. SPREAD Programme. Tracing the HIV-1 subtype B mobility in Europe: a phylogeographic approach // *Retrovirology*. 2009. Vol. 6, No. 49. doi: 10.1186/1742-4690-6-49.
38. Du L., Wu J., Qian P. et al. Phylogeographical Analysis Reveals Distinct Sources of HIV-1 and HCV Transmitted to Former Blood Donors in China // *AIDS research and human retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 3. P. 284–289. doi: 10.1089/AID.2016.0147.
39. Lai A., Bozzi G., Franzetti M. et al. HIV-1 A1 Subtype Epidemic in Italy Originated from Africa and Eastern Europe and Shows a High Frequency of Transmission Chains Involving Intravenous Drug Users // *PloS One*. 2016. Vol. 11, No. 1. P. e0146097. doi: 10.1371/journal.pone.0146097.
40. Phillips A.N., Sabin C., Pillay D., Lundgren J.D. HIV in the UK 1980–2006: reconstruction using a model of HIV infection and the effect of anti-retroviral therapy // *HIV medicine*. 2007. Vol. 8, No. 8. P. 536–546. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00507.x.
41. Volz E.M., Kosakovsky Pond S.L., Ward M.J. et al. Phylodynamics of infectious disease epidemics // *Genetics*. 2009. Vol. 183, No. 4. P. 1421–1430. doi: 10.1534/genetics.109.106021.
42. Dennis A. M., Hué S., Billock R. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Phylodynamics to Detect and Characterize Active Transmission Clusters in North Carolina // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 221, No. 8, P. 1321–1330. doi: 10.1093/infdis/jiz176.
43. Jovanović L., Šiljić, M., Ćirković V. et al. Exploring Evolutionary and Transmission Dynamics of HIV Epidemic in Serbia: Bridging Socio-Demographic With Phylogenetic Approach // *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10, No. 287. doi: 10.3389/fmicb.2019.00287.

44. Volz E.M., Ionides E., Romero-Severson E.O. et al. HIV-1 transmission during early infection in men who have sex with men: a phylodynamic analysis // *PLoS medicine*. 2013. Vol. 10, No. 12. P. e1001568. doi: 10.1371/journal.pmed.1001568.
45. Novitsky V., Kühnert D., Moyo S. et al. Phylodynamic analysis of HIV sub-epidemics in Mochudi, Botswana // *Epidemics*. 2015. Vol. 13. P. 44–55. doi: 10.1016/j.epidem.2015.07.002.
46. Stadler T., Kouyos R., von Wyl V. et al. Swiss HIV Cohort Study. Estimating the basic reproductive number from viral sequence data // *Molecular biology and evolution*. 2012. Vol. 29, No. 1. P. 347–357. doi: 10.1093/molbev/msr217.
47. Gray R.R., Tatem A.J., Lamers S. et al. Spatial phylodynamics of HIV-1 epidemic emergence in east Africa // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 14. P. F9–F17. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832fa61.
48. Skar H., Axelsson M., Berggren I. et al. Dynamics of two separate but linked HIV-1 CRF01_AE outbreaks among injection drug users in Stockholm, Sweden, and Helsinki, Finland // *Journal of virology*, 2011. Vol. 85, No. 1. P. 510–518. doi: 10.1128/JVI.01413–10.
49. Peters P.J., Pontones P., Hoover K.W. et al. Indiana HIV Outbreak Investigation Team. HIV Infection Linked to Injection Use of Oxymorphone in Indiana, 2014–2015 // *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, No. 3. P. 229–239. doi: 10.1056/NEJMoa1515195.
50. Golden M.R., Lechtenberg R., Glick S.N. et al. Outbreak of Human Immunodeficiency Virus Infection Among Heterosexual Persons Who Are Living Homeless and Inject Drugs — Seattle, Washington, 2018 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2019. Vol. 68, No. 15. P. 344–349. doi: 10.15585/mmwr.mm6815a2.
51. Alpre C., Dawson E. L., John B. et al. Opioid Use Fueling HIV Transmission in an Urban Setting: An Outbreak of HIV Infection Among People Who Inject Drugs—Massachusetts, 2015–2018 // *American journal of public health*. 2020. Vol. 110, No. 1. P. 37–44. doi: 10.2105/AJPH.2019.305366.
52. Tookes H., Bartholomew T.S., Geary S. et al. Rapid Identification and Investigation of an HIV Risk Network Among People Who Inject Drugs—Miami, FL, 2018 // *AIDS and behavior*, 2020. Vol. 24, No. 1. P. 246–256. doi: 10.1007/s10461-019-02680-9.
53. Metcalfe R., Ragonnet-Cronin M., Bradley-Stewart A. et al. From hospital to the community: redesigning the human immunodeficiency virus (HIV) clinical service model to respond to an outbreak of HIV among people who inject drugs // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222. P. S410–S419. doi: 10.1093/infdis/jiaa336.
54. Bavinton B.R., Jin F., Prestage G. et al.; Opposites Attract Study Group. The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods // *BMC public health*. 2014. Vol. 14, No. 917. doi: 10.1186/1471-2458-14-917.
55. Cohen M. S., Chen Y. Q., McCauley M. et al.; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission // *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, No. 9. P. 830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
56. Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T. et al.; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study // *Lancet*. 2019. Vol. 393, No. 10189. P. 2428–2438. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
57. EACS Guidelines version 12.0, October 2023
58. CDC. Detecting and responding to HIV transmission clusters. A guide for health departments. Draft version 2.0. June 2018.
59. Lou J., Wu J., Chen L., Ruan Y., Shao Y. A sex-role-preference model for HIV transmission among men who have sex with men in China // *BMC public health*. 2009. Vol. 9, No. 1. P. S10. doi: 10.1186/1471-2458-9-S1-S10.
60. Kwon Y. M., Yeun E. J., Kim H. Y., Youn M. S., Cho J. Y., Lee H. J. Application of the transtheoretical model to identify aspects influencing condom use among Korean college students // *Western journal of nursing research*. 2008. Vol. 30, No. 8. P. 991–1004. doi: 10.1177/0193945908319988.
61. Wang Z., Zhang Z., Zhang C., Jin X., Wu J., Su B., Shen Y., Ruan Y., Xing H., Lou J. Trace the History of HIV and Predict Its Future through Genetic Sequences // *Tropical medicine and infectious disease*. 2022. Vol. 7, No. 8, P. 190. doi: 10.3390/tropicalmed7080190.
62. Novitsky V., Moyo S., Le, Q., DeGruttola V., Essex M. Impact of sampling density on the extent of HIV clustering // *AIDS research and human retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 12. P. 1226–1235. doi: 10.1089/aid.2014.0173.
63. Mazrouee S., Hallmark C. J., Mora R., Del Vecchio N., Carrasco Hernandez R., Carr M., McNeese M., Fujimoto K., Wertheim J. O. Impact of molecular sequence data completeness on HIV cluster detection and a network science approach to enhance detection // *Scientific reports*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 19230. doi: 10.1038/s41598-022-21924-8.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин. Вклад в сбор данных — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко. Вклад в анализ данных и выводы — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко. Вклад в подготовку рукописи — Д. Е. Киреев, А. А. Кириченко, В. Г. Акимкин.

Сведения об авторах:

Киреев Дмитрий Евгеньевич — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: dmitkireev@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7896–2379.

Кириченко Алина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru; ORCID 0000–0002–7116–0138.

Акимкин Василий Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: vgakimkin@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4228–9044.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.981.21/.958.7:616-036:575.174.015.3:575.112

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С РЕЦЕПТОРАМИ ПРИКРЕПЛЕНИЯ ВИЧ И ПОТЕНЦИАЛЬНО УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, НА ОСНОВЕ МУЛЬТИСЕТЕВОГО БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В. С. Давыденко*, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарева, А. А. Тотолян

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

Целью исследования был поиск генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе комплексных сетевых алгоритмов *in silico*.

Материалы и методы. Для анализа генетических и белок-белковых сетей использовали ряд веб-приложений, алгоритмы и базы данных которых дополняют друг друга. В качестве фоновых/базовых генов во всех случаях были использованы гены рецептора CD4 и хемокиновых корецепторов CCR5, CXCR4 и CCR2, поскольку их белковые продукты играют ключевую роль в процессе прикрепления вируса к клетке. Проведен анализ данных, включающий двухэтапное ранжирование выявленных генов-кандидатов по их взаимодействию с фоновыми генами и присутствию в результатах сетевого анализа разных веб-ресурсов.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам, при использовании трех веб-ресурсов были выявлены гены-кандидаты: HumanNet — 451 ген-кандидат, GeneMania — 86, STRING — 61. По результатам пересечения трех веб-ресурсов, общее число генов-кандидатов, связанных с фоновыми генами, составило 511. Общее количество генов с рангом выше 4 баллов составило 68. Из них кодирующих хемокиновые лиганды C-C/C-X-C семейства — 31 ген (45,6%), рецепторы C-C/C-X-C — 12 (17,6%), рецепторы других типов — 8 (11,8%), белки других типов — 17 (25%). Определены следующие рецепторы и белки, не входящие в семейства C-C/C-X-C указанных групп: ARRB2, TLR2, ADRA1A, ARRB1, FPR1, FPR3, GNAI1, PF4, PIK3CG, PPIA, S1PR3, GNAI1, GNAI2, GNG2, PTPRC, ADRA1B, ADRB1, AFP, CD164, DBN1, GNB1, ITCH, RNF113A, SLC1A1, USP14.

Заключение. Большинство выявленных генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, относились к кодирующим хемокиновые рецепторы и их лиганды C-C/C-X-C семейства, роль которых в прогрессировании ВИЧ-инфекции известна или активно изучается. В то же время выявлены гены, продукты которых никогда не рассматривали в качестве возможных участников патогенеза указанного заболевания, однако полученные результаты свидетельствуют, что они могут играть роль в регуляции проникновения вируса и/или в модуляции иммунного ответа организма. Дальнейшее биоинформатическое и экспериментальное исследование функций и полиморфных вариантов этих генов будет способствовать совершенствованию понимания генетических основ патогенеза ВИЧ-инфекции и выявлению новых направлений терапевтических подходов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), взаимодействие вирус-хозяин, белок-белковые взаимодействия, гены-кандидаты, *in silico*, CCR5, CXCR4, CCR2, CD4

* Контакт: Давыденко Владимир Сергеевич, Vladimir_david@mail.ru

IDENTIFICATION OF HUMAN GENES INTERACTING WITH HIV ATTACHMENT RECEPTORS AND POTENTIALLY INVOLVED IN DISEASE PATHOGENESIS BASED ON MULTI-NETWORK BIOINFORMATICS ANALYSIS

V. S. Davydenko*, Yu. V. Ostankova, A. N. Shchemelev, E. V. Anufrieva, V. V. Kushnareva, A. A. Totolian

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to search for candidate genes interacting with HIV attachment receptors (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) and potentially involved in disease pathogenesis, based on complex *in silico* network algorithms.

Materials and methods. A number of web applications were used to analyse genetic and protein-protein networks, the algorithms and databases of which are complementary. The CD4 receptor and chemokine co-receptor genes CCR5, CXCR4 and CCR2 were used as background/baseline genes in all cases, as their protein products play a key role in the process of virus attachment to the cell. The data were analysed, including a two-stage ranking of the identified candidate genes according to their interaction with background genes and their presence in the results of network analysis of different web resources.

Results and discussion. According to the results, candidate genes were identified using three web resources: HumanNet — 451 candidate genes, GeneMania — 86, STRING — 61. Based on the results of crossing the three web resources, the total number of candidate genes associated with background genes was 511. The total number of genes with a rank above 4 points was 68. Of these, 31 genes (45.6%) encoding C-C/C-X-C family chemokine ligands, 12 genes (17.6%) encoding C-C/C-X-C receptors, 8 genes (11.8%) encoding receptors of other types, and 17 genes (25%) encoding proteins of other types. The following receptors and proteins that are not members of the C-C/C-X-C families of the indicated groups have been identified: ARRB2, TLR2, ADRA1A, ARRB1, FPR1, FPR3, GNAI1, PF4, PIK3CG, PPIA, S1PR3, GNAI1, GNAI2, GNG2, PTPRC, ADRA1B, ADRB1, AFP, CD164, DBN1, GNB1, ITCH, RNF113A, SLC1A1, USP14.

Conclusion. Most of the identified candidate genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in the pathogenesis of the disease were those encoding chemokine receptors and their C-C/C-X-C family ligands, the role of which in the progression of HIV infection is known or under active investigation. At the same time, genes whose products have never been considered as possible participants in the pathogenesis of the disease were identified, but the results suggest that they may play a role in the regulation of virus entry and/or in the modulation of the immune response of the organism. Further bioinformatic and experimental studies of the functions and polymorphic variants of these genes will help to improve the understanding of the genetic basis of HIV pathogenesis and identify new directions for therapeutic approaches.

Keywords: human immunodeficiency virus (HIV), virus-host interactions, protein-protein interactions, candidate genes, *in silico*, CCR5, CXCR4, CCR2, CD4

* Contact: Davydenko Vladimir Sergeevich, Vladimir_david@mail.ru

© Давыденко В.С. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Давыденко В.С., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Ануфриева Е.В., Кушнарева В.В., Тотолян А.А. Выявление генов человека, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе мультисетевого биоинформатического анализа // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 28–44, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>.

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

For citation: Davydenko V.S., Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Identification of human genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in disease pathogenesis based on multi-network bioinformatics analysis // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 28–44, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения, затрагивая около 40 млн

человек во всем мире [1]. ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему разрушению иммунной системы, кульминацией которого является синдром

приобретенного иммунодефицита (СПИД). Антиретровирусная терапия (АРТ) остается основным методом борьбы с ВИЧ, воздействуя на различные этапы жизненного цикла вируса. Однако высокая генетическая изменчивость ВИЧ-1 приводит к возникновению мутаций лекарственной устойчивости, что требует постоянной адаптации терапевтических схем [2, 3].

Генетические особенности организма человека играют существенную роль в развитии и прогрессировании ВИЧ-инфекции. Ключевыми факторами в этом процессе являются хемокиновые корепепторы CCR5 и CXCR4, участвующие в прикреплении вируса к клетке. Хорошо изученная мутация CCR5-Δ32 обеспечивает частичную или полную устойчивость к ВИЧ-инфекции [4]. В то же время для CXCR4 подобных защитных мутаций не обнаружено, а CCR2 рассматривается как дополнительный корепептор, влияющий на прогрессирование заболевания [5].

Изучение генов, кодирующих хемокиновые корепепторы и их лиганды, имеет большое значение для понимания патогенеза ВИЧ-инфекции и разработки новых терапевтических стратегий. Однако по причине огромного количества генов человека экспериментальное выявление значимых генов и их полиморфных вариантов представляет собой сложную задачу.

В этой связи биоинформатические методы анализа становятся необходимым инструментом для предварительного поиска генов-кандидатов. Современные вычислительные подходы позволяют анализировать большие объемы данных, выявлять ключевые молекулярные механизмы и строить комплексные сети взаимодействий между вирусом и клетками хозяина. Это может привести к обнаружению новых закономерностей и недостаточно изученных элементов, играющих роль в развитии и прогрессировании ВИЧ-инфекции.

Таким образом, выявление генов-кандидатов, продукты которых взаимодействуют с рецепторами прикреплению и ассоциированы с течением ВИЧ-инфекции, представляет собой важный шаг на пути к пониманию патогенеза, разработке новых стратегий лечения и профилактики этого заболевания.

Цель исследования: поиск генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикреплению ВИЧ (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе комплексных сетевых алгоритмов *in silico*.

Материалы и методы. С учетом критической роли процесса проникновения вируса в клетку для развития ВИЧ-инфекции, основное внимание было сосредоточено на генах, кодирующих белки, непосредственно вовлеченные в механизм инфицирования на этапе внедрения вируса. В частности, исследование было сфокусировано на генах рецептора CD4 и хемокиновых корепепторов CCR5, CXCR4 и CCR2, поскольку их белковые продукты играют ключевую роль в процессе прикрепления вируса и, соответственно, последующего заражения клетки, участвия в регуляции жизненного цикла ВИЧ [6–8].

Веб-приложения для анализа генетических и белок-белковых сетей

Для анализа генетических и белок-белковых сетей использовали ряд веб-приложений, алгоритмы и базы данных которых дополняют друг друга.

HumanNetv3 (Human gene networks for disease research) — веб-ресурс, специализирующийся на поиске и анализе генов-кандидатов, ассоциированных с заболеваниями. Этот инструмент фокусируется на геноме и протеоме человека, что делает его идеальным для исследований, ориентированных на заболевания человека. Основным алгоритмом является пропагаторная модель, которая распределяет информацию о функциональных ассоциациях по сети взаимодействий генов. Интеграция данных производится с использованием байесовского подхода, что позволяет эффективно приоритизировать гены, потенциально связанные с заболеваниями. Такой подход особенно полезен в контексте изучения иммунных взаимодействий при ВИЧ-инфекции [9]. Для данной программы были выбран следующие параметры анализа: HumanNet-PI (сеть физического взаимодействия белок-белок), режим «network-base disease gene prediction» (сетевое предсказание генов заболеваний), пороговое значение уровня связи — 1,46.

GeneMANIA позволяет использовать не только заранее встроенные базы данных, но и добавлять собственные сети взаимодействий, что позволяет осуществлять более специфичный анализ данных. Алгоритм основан на методе распространения меток (label propagation), который передает функциональные аннотации между связанными генами, предполагая, что близкие по сети гены имеют схожие функции. Также важную роль играет метод k-ближайших соседей (K-nearest neighbors — kNN), который позволяет предсказывать функции генов на основе их сетевой близости к уже аннотирован-

ным генам, в результате чего этот инструмент может быть применен для высокоэффективного предсказания свойств генов в сложных сетевых взаимодействиях, таких как сети ко-экспрессии и ко-локализации белков при ВИЧ-инфекции. В отличие от HumanNET, который узко сфокусирован на геноме/протеоме человека, GeneMANIA позволяет рассматривать гомологи других видов [10]. Параметры программы: поиск Physical interactions (физические взаимодействия белков искомым геном), Co-expression (ко-экспрессия генов), Predicted (предсказанные связи белок-белковых или других взаимодействий белков или генов), Genetic Interaction (взаимодействия генов-кандидатов как с фоновыми генами, так и между собой), Pathway (биологические пути).

Алгоритм работы *STRING* (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) основан на интеграции различных источников данных и использовании байесовских методов для оценки доверия взаимодействиям между белками. *STRING* строит сети взаимодействий белок-белок (PPI), объединяя экспериментальные данные, текст-май-

В первую очередь *STRING* собирает информацию из экспериментальных баз данных, таких как данные о физическом взаимодействии белков, результаты ко-экспрессии и генетических взаимодействий. Экспериментальные данные представляют собой наиболее надежные источники информации, поскольку взаимодействия подтверждены напрямую в лабораторных условиях. Итогом работы алгоритма *STRING* является построение сети взаимодействий белков, где белки представлены как узлы, а взаимодействия — как ребра с различными весами, отражающими уровень статистической достоверности в этих взаимодействиях [11]. Для данной программы были выбран следующие параметры: network type (тип сети) — physical subnetwork (сеть физических взаимодействий — белок-белковых взаимодействий), active interaction source (источники, на основе которых построена сеть) — databases (базы данных), experimental (экспериментальные данные); в качестве минимального уровня связи был выбран средний уровень достоверности связи равный 0,400. Параметр представленности белков, взаимодействующих с фоновыми, выстав-

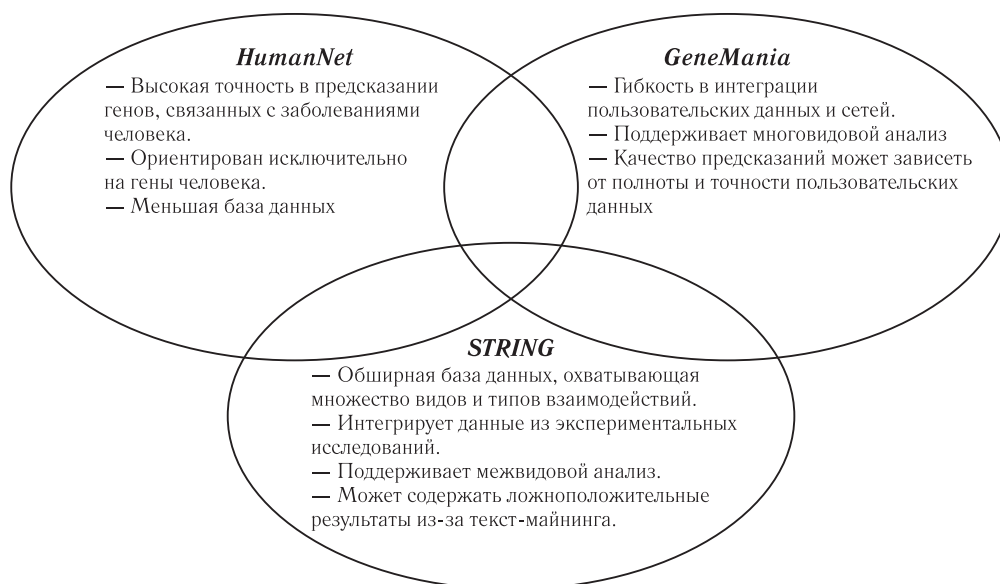


Рис. 1. Краткое описание преимуществ и недостатков используемых веб-ресурсов HumanNet, GeneMania и STRING
Fig. 1. Brief description of the advantages and disadvantages of the web resources HumanNet, GeneMania, and STRING

нинг из научной литературы, а также предсказания на основе вычислительных методов и филогенетических моделей. Этот многоуровневый подход позволяет *STRING* оценивать вероятность функциональных и физических взаимодействий между белками в рамках различных биологических процессов. Основная цель алгоритма *STRING* — интегрировать данные из разнородных источников и оценить вероятность взаимодействия между двумя белками.

лен на 200 белков, количество взаимодействующих с кандидатами — не более 5 на один белок.

Таким образом, в нашей работе были использованы программы со специализацией в разных профилях исследований (рис. 1).

Балловое ранжирование

Для оценки значимости генов-кандидатов была разработана ранговая система оценки, построенная на балловом ранжировании с учетом основных

корцепторов прикрепления ВИЧ (CCR5 и CXCR4). В рамках указанной системы осуществляли два этапа ранжирования. Первый этап включал в себя оценку связи генов-кандидатов с фоновыми генами в пределах каждого веб-ресурса по следующим унифицированным параметрам:

- 1 балл — у гена-кандидата или кодируемого белка нет связей с основными корцепторами прикрепления (CCR5 CXCR4), но есть связи с CD4 и CCR2;
- 2 балла — у гена-кандидата или кодируемого белка с любым (одним) из основных корцепторов прикрепления (CCR5 CXCR4), связь с CD4 и CCR2 не учитывается;
- 3 балла — у гена-кандидата или кодируемого белка есть связи с двумя основными корцепторами прикрепления (CCR5, CXCR4), связь с CD4 и CCR2 не учитывается.

т.е. для оцениваемого гена-кандидата определены минимальные баллы связи с фоновыми генами на основе анализа по крайней мере в двух веб-ресурсах.

Результаты и их обсуждение

Анализ с использованием HumanNetv3

В ходе анализа были определены 659 предполагаемых гена-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Уровень достоверности связи с фоновыми генами варьировал от 1,776 до 8,589. Для 100 генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами (от 5,844) построена сеть взаимодействий (рис. 2) и определены их функциональные роли (рис. 3).

Большинство выявленных генов-кандидатов относились к группе рецепторов (преимущественно C-C/C-X-C семейства) и к лигандам (включая

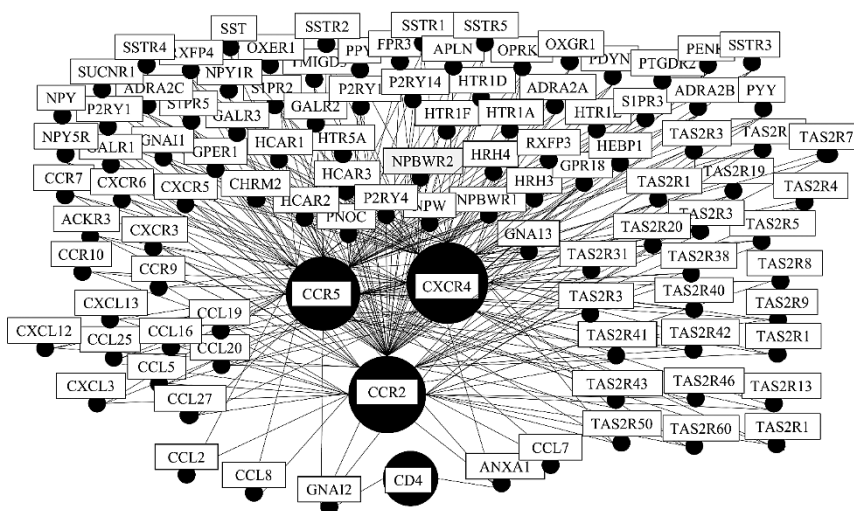


Рис. 2. Интерпретация сети белок-белковых взаимодействий фоновых генов и генов-кандидатов на основании веб-ресурса HumanNetv3 для ста генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами

Fig. 2. Interpretation of the protein-protein interaction network of background genes and candidate genes based on the web resource HumanNetv3 for the one hundred candidate genes with the highest connectivity to background genes

Второй этап включал в себя оценку присутствия генов-кандидатов в сетевом анализе разных веб-ресурсов:

- 3 балла — присутствие во всех трех веб-ресурсах;
- 2 балла — присутствие только в двух веб-ресурсах.

За присутствие в одном веб-ресурсе баллы не начислялись. Второй этап ранжирования позволил учитывать значимость выявления генов-кандидатов при использовании разных алгоритмов. Согласно формуле: «Баллы_HumanNet+Баллы_STRING++Баллы_GeneMania)+Баллы_пересечение_в_веб-ресурсах», минимальный проходной балл равен 4,

C-C/C-X-C семейство). Следует отметить, что значительная доля генов-кандидатов активно взаимодействует сразу с тремя фоновыми генами (CCR2, CXCR4 и CCR5).

Поскольку алгоритм анализа при комплексном использовании фоновых генов не позволяет конкретизировать их взаимодействия с генами-кандидатами, уровень достоверности связи которых ниже 5,844, для каждого фонового гена дополнительно был проведен индивидуальный анализ. Перекрестная оценка полученных результатов позволила определить балловый ранг для каждого гена-кандидата. В связи с тем, что из 659 генов-кандидатов 208 генов были связаны только с CD4

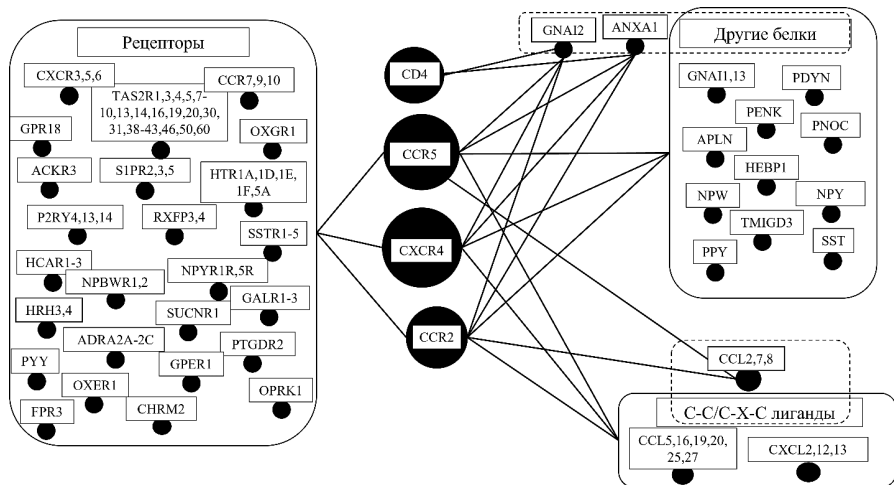


Рис. 3. Функциональные роли первых 100 генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами. Связи генов-кандидатов с фоновыми генами в рамках функциональных ролей соответствуют связям группы. Пунктирной линией выделены гены с общей функциональной ролью, но отличными связями по сравнению с основной функциональной группой

Fig. 3. Functional roles of the top 100 candidate genes with the highest connectivity to background genes. The connections of candidate genes to background genes within functional roles correspond to the connections of the group. Genes with a common functional role but different connections compared to the main functional group are highlighted with a dashed line

или *CCR2* (ранг 0 баллов), потенциально значимыми, согласно HumanNet, оказались 451 ген.

Анализ с использованием GeneMANIA

В ходе анализа были определены 100 предполагаемых генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Уровень достоверности связи варьирует от 0,00028 до 1. Столь широкий диапазон уровней обусловлен тем,

что указанный веб-ресурс учитывает не только гены человека, но и гены-гомологи разных видов. На рис. 4 представлены белок-белковые взаимодействия продуктов генов-кандидатов и фоновых генов.

При оценке типов связи, представленных в комплексной сети белок-белковых взаимодействий было показано, что 77,64% связей основаны на физических взаимодействиях белков генов-кандидатов и фоновых генов; 8,01% — на ко-экспрессии

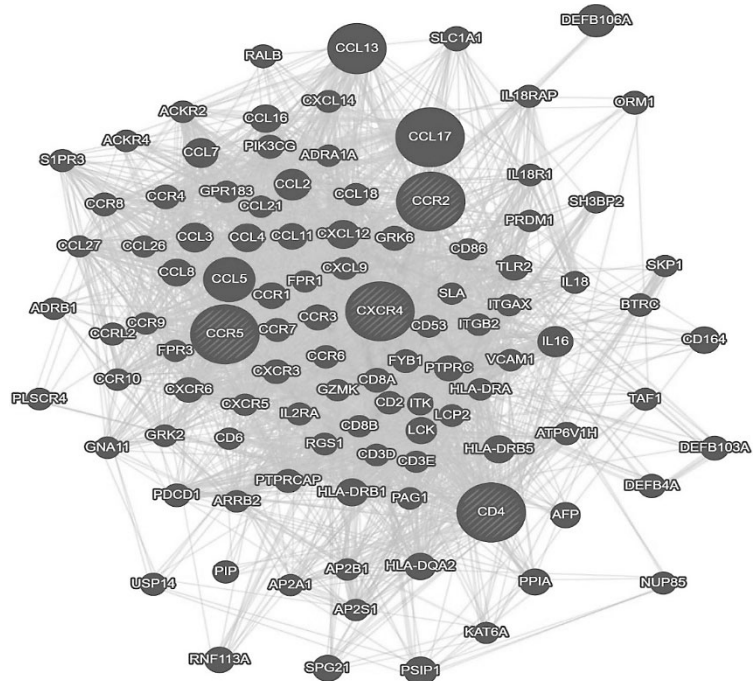


Рис. 4. Комплексная сеть белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

Fig. 4. Comprehensive protein-protein interaction network based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

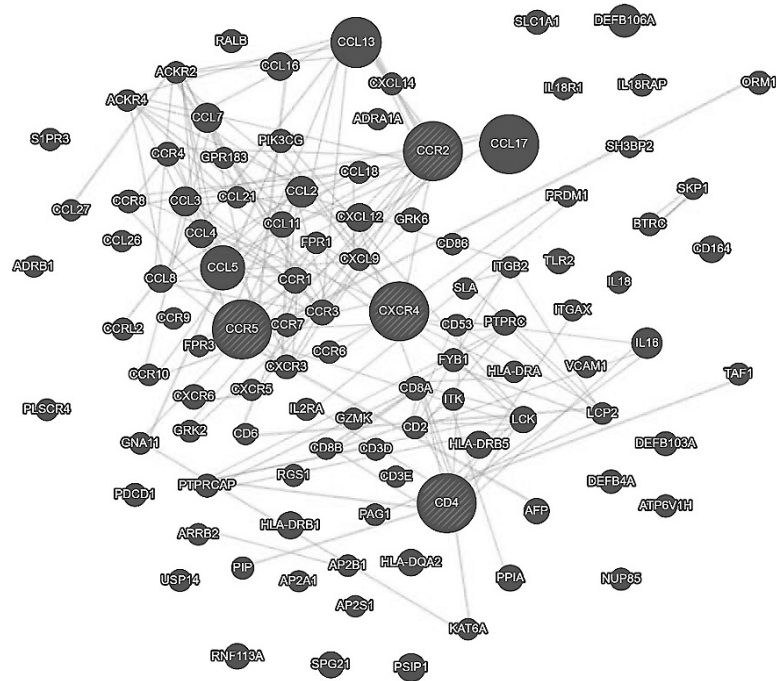


Рис. 7. Сеть предсказанных связей фоновых генов и генов-кандидатов и/или их белков на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

Fig. 7. Network of predicted connections between background genes and candidate genes and/or their proteins based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

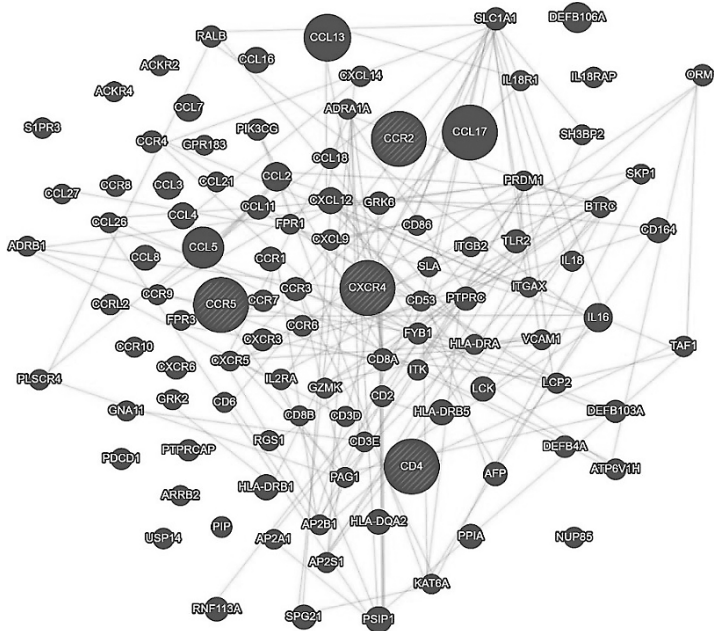


Рис. 8. Сеть генетических взаимодействий фоновых генов и генов-кандидатов на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

Fig. 8. Network of genetic interactions between background genes and candidate genes based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

Анализ с использованием STRING
Поскольку алгоритм STRING выявляет гены-кандидаты на основании анализа белок-белковых взаимодействий, дальнейшее описание генов-кандидатов и фоновых генов в рамках указанного веб-ресурса

отражает физические взаимодействия и связи их продуктов.
При оценке связей генов-кандидатов, взаимодействующих с фоновыми генами, уровень достоверности варьировал от 0,4 до 1.

Продолжение таблицы					
1	2	3	4	5	6
<i>CCL17</i>	2	3	3	3	11
<i>CCL2</i>	2	3	3	3	11
<i>CCL4</i>	2	3	3	3	11
<i>CCR1</i>	3	3	2	3	11
<i>CCL13</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL3</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL7</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL8</i>	2	2	3	3	10
<i>CCR3</i>	2	3	2	3	10
<i>TLR2</i>	2	3	2	3	10
<i>ADRA1A</i>	2	2	2	3	9
<i>CCL20</i>	3	0	3	3	9
<i>CCL25</i>	3	0	3	3	9
<i>ARRB1</i>	3	0	3	2	8
<i>CCL18</i>	0	3	3	2	8
<i>CCL19</i>	3	0	3	2	8
<i>CCL26</i>	0	3	3	2	8
<i>CCL28</i>	3	0	3	2	8
<i>CCR10</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR6</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR7</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR8</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR9</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCL1</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL10</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL11</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL13</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL2</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL3</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL5</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL6</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL8</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCR3</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCR5</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCR6</i>	3	3	0	2	8
<i>FPR1</i>	3	3	0	2	8
<i>FPR3</i>	3	3	0	2	8
<i>GNAI1</i>	3	0	3	2	8
<i>PF4</i>	3	0	3	2	8
<i>PIK3CG</i>	3	3	0	2	8
<i>PPBP</i>	3	0	3	2	8
<i>PPIA</i>	3	3	0	2	8
<i>S1PR3</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCL14</i>	0	2	3	2	7
<i>GNAI1</i>	2	3	0	2	7
<i>GNAI2</i>	3	0	2	2	7
<i>GNG2</i>	3	0	2	2	7
<i>PTPRC</i>	2	3	0	2	7

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
<i>ACKR3</i>	2	0	2	2	6
<i>ADRA1B</i>	2	0	2	2	6
<i>ADRB1</i>	2	2	0	2	6
<i>AFP</i>	2	2	0	2	6
<i>CCR4</i>	2	2	0	2	6
<i>CD164</i>	2	2	0	2	6
<i>DBN1</i>	2	0	2	2	6
<i>GNB1</i>	2	0	2	2	6
<i>ITCH</i>	2	0	2	2	6
<i>RNF113A</i>	2	2	0	2	6
<i>SLC1A1</i>	2	2	0	2	6
<i>USP14</i>	2	2	0	2	6

рангом. Эти результаты согласуются исследованиями, демонстрирующими на значительную и многогранную роль указанных групп генов/продуктов генов в прогрессировании ВИЧ-инфекции, их способность действовать как усилители и как супрессоры на различных этапах жизненного цикла вируса, влияя на его репликацию и распространение [12]. Так, например, воспалительная реакция организма на ВИЧ-инфекцию включает выработку такого хемокина, как CCL2, который способствует привлечению CD4+ Т-клеток памяти, экспрессирующих CCR2/5, к воспалительным очагам, связанным с вирусом [13], что может способствовать быстрому формированию латентного резервуара вируса. В то же время, такие хемокины, как CCL3, CCL4 и CCL5, выступают в качестве мощных ВИЧ-супрессивных факторов, препятствующих распространению вируса [14].

Несмотря на понимание роли хемокинов рода C-C-X-C и их рецепторов в жизненном цикле ВИЧ, их использование в качестве терапевтических мишеней затруднено из-за активного участия во множестве биологических процессов, что осложняет возможность избирательной модуляции без побочных эффектов. Блокирование или активация отдельного хемокина может привести к нежелательным эффектам. В связи с вышесказанным необходимо глубокое изучение влияния каждого хемокина, рассматриваемого как потенциальная мишень, не только на предмет взаимодействий с ВИЧ или рецепторами прикрепления, но и участника сети взаимодействия с белками хозяина, что позволит определить наиболее эффективные и безопасные подходы к терапии.

Особый интерес среди выявленных в настоящем исследовании потенциальных генов-кандидатов представляли гены, для продуктов которых не описаны столь явные взаимодействия с рецепторами

прикрепления ВИЧ или самим вирусом. Указанные гены были разделены на несколько групп:

- 1) гены, связанные с активностью G-белков;
- 2) гены, продукты которых ингибируют течение ВИЧ-инфекции;
- 3) гены, продукты которых способствуют активации ВИЧ-инфекции;
- 4) гены, не упоминавшиеся ранее среди связанных с ВИЧ-инфекцией и не входящие ни в одну из вышеперечисленных групп.

1. Гены, связанные с активностью G-белков

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых участвуют в протяженных каскадах реакций и/или активно взаимодействуют со значительным числом других белков: *ARRB2* (12), *ADRA1A* (9), *ARRB1* (8), *S1PR3* (8), *FPR1* (8), *FPR3* (8), *GNAI1* (7), *GNA11* (7), *GNAI2* (7), *GNG2* (7), *ADRA1B* (6), *GNB1* (6), *ADRB1* (6).

G-белки играют ключевую роль в передаче сигналов внутри клетки, принимая участие в многочисленных сигнальных путях и каскадах реакций, что делает их сложными для оценки в контексте ВИЧ-инфекции. Эти белки выступают как молекулярные переключатели, активируя или ингибируя внутриклеточные процессы в ответ на сигналы, поступающие снаружи клетки. В частности, G-белки участвуют в регуляции иммунных ответов, воспалительных процессов, активации ряда рецепторов, включая хемокиновые корецепторы, такие как CCR5 и CXCR4, которые важны для прикрепления ВИЧ к клетке [15], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. Однако, поскольку G-белки связаны с множеством сигнальных путей — от клеточного роста до метаболизма и дифференцировки клеток [16], — любые

изменения в их активности потенциально могут вызывать каскад непредсказуемых последствий, возможно влияя не только на вирусную репликацию, но и на широкий спектр клеточных процессов. Это усложняет точную интерпретацию их роли в контексте ВИЧ-инфекции, так как многие наблюдаемые эффекты могут быть вторичными проявлениями сторонних процессов, не связанных напрямую с вирусной инфекцией.

2. Гены, продукты которых ингибируют течение ВИЧ-инфекции

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых связаны с ингибирующим действием на течение ВИЧ-инфекции: *ITCH* (6), *CD164* (6), *RNF113A* (6), *DBN1* (6). Для указанных генов-кандидатов ранее было показано потенциальное ингибирующее действие на ВИЧ-инфекцию [17–20]. Особый интерес представляет ген *ITCH*, кодирующий убиквитин-протеинлигазу E3 Itchy. С указанным геном связан ген *CUL3*, кодирующий белок Cullin3, играющий значимую роль в полиубиквитинизации и последующей деградации специфических белковых субстратов в качестве основного компонента и скэффолд-белка комплекса убиквитинлигазы E3. Для этого комплекса показана способность подавлять репликацию ВИЧ-1 в основных клетках-мишенях вируса, включая CD4+ Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги, что было продемонстрировано в экспериментах по снижению и повышению экспрессии Cul3, подтвердивших его ингибирующую роль в процессе вирусной инфекции [17].

Другой ген-кандидат, *CD164*, кодирует трансмембранный сиаломуцин, входящий в семейство белков SHREK. Эти белки обладают способностью блокировать прикрепление вирусных частиц к клеткам-хозяевам, что препятствует инфицированию не только ВИЧ, но и другими оболочечными вирусами, такими как грипп А, что указывает на возможную роль *CD164* в системе врожденного противовирусного иммунитета [18].

Не для всех обнаруженных генов были найдены прямые свидетельства их влияния на инфекционный процесс ВИЧ. Гены *RNF113A* и *DBN1* получили аналогичное число баллов, как и описанные выше *ITCH* и *CD164*, что косвенно может свидетельствовать об их условно равной потенциальной высокой вовлеченности в патогенез заболевания или, по крайней мере, в общие биологические пути, связанные с инфекцией. Ген *RNF113A* кодирует E3-убиквитинлигазу, которая может оказы-

вать косвенное влияние на Х4-тропные варианты ВИЧ за счет регуляции рецептора CXCR4 посредством его убиквитинирования и деградации [19]. Схожим образом осуществляется супрессия прогрессирования ВИЧ-инфекции посредством кодируемого геном *DBN1* белка дребрина, взаимодействующего с CXCR4 рецептором и участвующего в регуляции полимеризации актина в отдельных группах синапсов [20]. Таким образом, полученные результаты, несмотря на сравнительно невысокий балловый ранг выявленных генов-кандидатов, подтверждают задействованность вышеуказанных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

3. Гены, продукты которых способствуют активации ВИЧ-инфекции

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых играют роль активаторов ВИЧ-инфекции: *TLR2* (10), *PPIA* (8), *PF4* (8), *PTPRC* (7), *USP14* (6). Выявление в настоящем исследовании генов-кандидатов, участвующих в активации ВИЧ-инфекции, подчеркивает сложность взаимодействий между вирусом и клеткой-хозяином.

Ген *PPIA*, кодирует циклофилин А, облегчающий распаковку капсида ВИЧ, тем самым способствующий репликации вируса [21]. Указанный процесс является критическим этапом в жизненном цикле патогена, позволяя высвободить генетический материал внутри клетки-хозяина. TLR2, рецептор распознавания патогенов, при активации усиливает проникновение вируса в ядро покоящихся CD4+ Т-клеток. Этот этап, очевидно, очень важен для инфицирования, так как покоящиеся Т-клетки обычно устойчивы к ВИЧ-инфекции, и их активация может способствовать распространению вируса [22].

Для *PTPRC*, кодирующего CD45, рядом исследователей была обнаружена повышенная экспрессия гена у лиц, которые в дальнейшем были ВИЧ-инфицированы. В ходе указанной работы авторы предположили, что данный ген может играть роль потенциального маркера, предсказывающего повышенный риск заражения ВИЧ [23].

USP14 кодирует убиквитин-специфическую протеазу, относящуюся к семейству деубиквитираз. В ходе масштабного исследования Rathore и соавт., проведя глубокий анализ семейства деубиквитираз с использованием метода нокаута генов, обнаружили, что USP14 может быть связана со скрытой ВИЧ-инфекцией. Чтобы подтвердить свои выводы, они использовали ингибирующий указанную протеазу препарат IU1. В результате была выявлена

активация скрытого вируса за счет разрушения подавляющего ВИЧ белка TDP-43. Указанное исследование особенно интересно в контексте работ, направленных на поиск механизмов элиминации скрытых резервуаров ВИЧ [24].

Выявление в качестве гена-кандидата *PF4* согласуется с тем, что эффект его продукта зависит от концентрации и структурного состояния формируемого белка. В мономерной форме и при нормальных концентрациях *PF4* ингибирует ВИЧ, препятствуя прикреплению вируса к поверхности клетки. Однако при повышении концентрации, когда *PF4* образует тетрамеры или более крупные агрегаты, наблюдается усиление вирусной инфекции *in vitro* [25]. Данный пример подчеркивает необходимость тщательного анализа концентрационных эффектов при изучении механизма патогенеза заболевания, а также при разработке потенциальных терапевтических стратегий.

4. Гены, не упоминавшиеся ранее среди связанных с ВИЧ-инфекцией и не входящие ни в одну из вышеперечисленных групп

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), для которых публикации о влиянии на течение ВИЧ-инфекции не представлены: *PIK3CG* (8), *AFP* (6) и *SLC1A1* (6). Связано это может быть с тем, что функции белковых продуктов еще не были подробно исследованы в контексте ВИЧ-инфекции. Однако возможна опосредованная связь вышеуказанных белков с патогенезом заболевания за счет участия в общих биологических путях с иными белками, играющими роль в патогенезе.

Например, *PIK3CG* — член семейства *PI3K*, является важным компонентом сигнального пути *PI3K/АКТ/mTOR*, одного из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм [24]. Несмотря на то, что для *PIK3CG* не удалось найти публикации о влиянии на ВИЧ-инфекцию, некоторые элементы сигнального пути могут оказывать вклад в развитие заболевания. Так, известно, что ингибирование *mTORC* приводит к подавлению процессов жизненного цикла ВИЧ [27].

AFP (альфа-фетопrotein) является самым распространенным белком в плазме крови у плода человека. Функция *AFP* у взрослых людей остается неясной, но предполагают, что *AFP* выполняет роль белка-носителя, схожего с альбумином, и отвечает за транспортировку к клеткам таких веществ, как

жирные кислоты [28]. Несмотря на малоизученность, *AFP* используется как лекарственное средство и служит маркером для онкологических заболеваний [29], а в некоторых случаях, в контексте онкологии, исследуется и у ВИЧ-инфицированных лиц [30]. Ген *SLC1A1* кодирует *EAAT3*, участвующий в транспорте аминокислот и экспрессирующийся в нейронах [31]. Гипотетически он может быть задействован в процессах, связанных с ВИЧ-ассоциированным когнитивным расстройством. Учитывая, что в настоящем исследовании для продукта гена *SLC1A1* обнаружено физическое взаимодействие с *CXCR4*-корцептором (по данным GeneMania), детальное исследование *SLC1A1* можно рекомендовать проводить в связи с *R4* или дуотропными вариантами ВИЧ. Гены и их продукты в данной группе не получили достаточного внимания в исследованиях, касающихся ВИЧ. Их потенциальная роль в патогенезе ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения, о чем свидетельствуют полученные в настоящей работе результаты.

Дополнительно были рассмотрены гены с низким уровнем баллового ранжирования, выявленные при включенном параметре text-mining в программе STRING и, таким образом, получившие большее количество баллов (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования, отметка свидетельствует о высоком балловом ранжировании за счет text-mining): *APLN* (8*), *ACKR1* (7*) и *JAK3* (7*).

Для *APLN*, являющего пептидом-лигандом рецептора *APJ*, показано ингибирующее влияние на проникновение ВИЧ, хотя механизм действия до конца не ясен [32, 33]. *ACKR1* также фигурирует как важный элемент патогенеза ВИЧ, особенно в аспекте взаимодействия с эритроцитами, что может способствовать распространению инфекции и поддержанию вирусного резервуара [34]. *JAK3* участвует в сигнальных цитокиновых путях и связан с апоптозом инфицированных ВИЧ Т-клеток, играя роль в иммунной активации CD4 лимфоцитов через путь *JAK3/STAT5* [35]. Таким образом, изменение некоторых параметров биоинформатического анализа позволило выявить дополнительные гены-кандидаты, связанные с ВИЧ-инфекцией.

Использование комплексных сетевых алгоритмов *in silico* в настоящем исследовании позволило эффективно отобрать потенциальные гены-кандидаты. Хотя биоинформатические методы помогли в этом процессе, основной акцент остается на идентификации генов, играющих ключевую роль в изучаемых биологических процессах. Особый интерес

представляют гены-кандидаты, вклад которых в течение ВИЧ-инфекции не описан. Гипотетически белки таких генов могут быть неочевидными участниками инфекционного процесса, поскольку их механизм взаимодействия с хемокиновыми корецепторами, как и с самим вирионом ВИЧ, возможно, отличен от прямого взаимодействия и несет косвенный характер. Представляется очевидной необходимость включения этих генов в исследования, посвященные изучению патогенеза ВИЧ-инфекции.

Результаты данной работы открывают новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия ВИЧ с клеткой-хозяином и могут послужить основой для разработки новых терапевтических стратегий. Однако следующей стадией исследований должна стать биоинформатическая оценка экспрессии и локализации выявленных генов/белков, их функциональных взаимодействий и молекулярных путей, что позволит выявить ключевые аспекты, влияющие на инфекцию и патогенез. Исследование потенциально патогенетически значимых полиморфных вариантов обнаруженных генов-кандидатов в перспективе создаст основу для дальнейшего изучения генетических факторов, способствующих изменению восприимчивости к ВИЧ и течению заболевания, помогут углубить понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ВИЧ-инфекции. В дальнейшем необходимы экспериментальные исследования для подтверждения роли выявленных генов-кандидатов в контексте ВИЧ-инфекции.

Заключение. В рамках данного исследования с использованием мультисетевого биоинформатического анализа и последующего ранжирования были определены 68 генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Большинство выявленных генов относились к кодирующим хемокиновые рецепторы и их лиганды C-C/C-X-C семейства, роль которых в прогрессировании ВИЧ-инфекции известна или активно изучается. В то же время выявлены гены, продукты которых никогда не рассматривали в качестве возможных участников патогенеза заболевания, однако полученные результаты свидетельствуют, что они могут играть роль в регуляции проникновения вируса и/или в модуляции иммунного ответа организма. Дальнейшее биоинформатическое и экспериментальное исследование функций и полиморфных вариантов этих генов будет способствовать совершенствованию понимания генетических основ патогенеза ВИЧ-инфекции и выявлению новых направлений терапевтических подходов.

* * *

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24–25–00479 от 29 декабря 2023 года по теме «Оценка потенциальной значимости генетических факторов хозяина в инфицировании вирусом иммунодефицита человека и развитии заболевания». <https://rscf.ru/project/24–25–00479>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2023 epidemiological estimates. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (access date: 08.05.2024).
2. Kiertiburanakul S., Sungkanuparph S. Emerging of HIV drug resistance: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention // *Curr. HIV Res.* 2009. Vol. 7, No. 3. P. 273–278. doi: 10.2174/157016209788347976.
3. Shchemelev A.N., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Semenov A.V., Totolian A.A. Detection of Patient HIV-1 Drug Resistance Mutations in Russia's Northwestern Federal District in Patients with Treatment Failure // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, No. 8. P. 1821. doi: 10.3390/diagnostics12081821.
4. Rana S., Besson G., Cook D.G. et al. Role of CCR5 in infection of primary macrophages and lymphocytes by macrophage-tropic strains of human immunodeficiency virus: resistance to patient-derived and prototype isolates resulting from the delta ccr5 mutation // *J. Virol.* 1997. Vol. 71, No. 4. P. 3219–3227. doi: 10.1128/JVI.71.4.3219-3227.
5. Mabuka J.M., Mackelprang R.D., Lohman-Payne B. et al. CCR2–64I polymorphism is associated with lower maternal HIV-1 viral load and reduced vertical HIV-1 transmission // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2009. Vol. 51, No. 2. P. 235–237. doi: 10.1097/QAI.0b013e31819c155b. PMID: 19465829; PMCID: PMC2732713.
6. Alkhatib G., Berger E.A. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise // *Eur. J. Med. Res.* 2007. Vol. 12, No. 9. P. 375–384. PMID: 17933717.
7. Deng H., Liu R., Ellmeier W. et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 // *Nature*. 1996. Vol. 381, No. 6584. P. 661–666. doi: 10.1038/381661a0.

8. Feng Y., Broder C.C., Kennedy P.E., Berger E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor // *Science*. 1996. Vol. 272, No. 5263. P. 872–877. doi: 10.1126/science.272.5263.872.
9. Kim C.Y., Baek S., Cha J. et al. HumanNet v3: an improved database of human gene networks for disease research // *Nucleic Acids Res*. 2022. Vol. 50, No. D1. P. D632–D639. doi: 10.1093/nar/gkab1048.
10. Franz M., Rodriguez H., Lopes C. et al. GeneMANIA update 2018 // *Nucleic Acids Res*. 2018. Vol. 46, No. W1. P. W60–W64. doi: 10.1093/nar/gky311.
11. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M. et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest // *Nucleic Acids Res*. 2023. Vol. 51 (D1), P. D638–D646. doi: 10.1093/nar/gkac1000.
12. Wang Z., Shang H., Jiang Y. Chemokines and Chemokine Receptors: Accomplices for Human Immunodeficiency Virus Infection and Latency // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1274. doi: 10.3389/fimmu.2017.01274. PMID: 29085362; PMCID: PMC5650658.
13. Ajasin D.O., Rao V.R., Wu X. et al. CCL2 mobilizes ALIX to facilitate Gag-p6 mediated HIV-1 virion release // *eLife*. 2019. Vol. 8. e35546. doi: 10.7554/eLife.35546.
14. Xu H., Lin S., Zhou Z. et al. New genetic and epigenetic insights into the chemokine system: the latest discoveries aiding progression toward precision medicine // *Cell Mol. Immunol*. 2023. Vol. 20, No. 7. P. 739–776. doi: 10.1038/s41423-023-01032-x. Epub 2023 May 17. PMID: 37198402; PMCID: PMC10189238.
15. Baltoumas F.A., Theodoropoulou M.C., Hamodrakas S.J. Interactions of the α -subunits of heterotrimeric G-proteins with GPCRs, effectors and RGS proteins: a critical review and analysis of interacting surfaces, conformational shifts, structural diversity and electrostatic potentials // *J. Struct. Biol*. 2013. Vol. 182, No. 3. P. 209–218. doi: 10.1016/j.jsb.2013.03.004.
16. Lamb T.D., Pugh E.N. G-protein cascades: gain and kinetics // *Trends in Neuroscience*. 1992. Vol. 15, No. 8. P. 291–298. doi: 10.1016/0166-2236(92)90079-n.
17. Langer S., Yin X., Diaz A. et al. The E3 Ubiquitin-Protein Ligase Cullin 3 Regulates HIV-1 Transcription // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 9. P. 2010. doi: 10.3390/cells9092010.
18. Dabbagh D., He S., Hetrick B. et al. Identification of the SHREK Family of Proteins as Broad-Spectrum Host Antiviral Factors // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 832. doi: 10.3390/v13050832. PMID: 34064525; PMCID: PMC8147968.
19. Lear T., Dunn S.R., McKelvey A.C. et al. RING finger protein 113A regulates C-X-C chemokine receptor type 4 stability and signaling // *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2017. Vol. 313, No. 5. P. C584–C592. doi: 10.1152/ajpcell.00193.
20. Rocha-Perugini V., Gordon-Alonso M., Sánchez-Madrid F. Role of Drebrin at the Immunological Synapse // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol. 1006. P. 271–280. doi: 10.1007/978-4-431-56550-5_15.
21. Madlala P., Singh R., An P. et al. Association of Polymorphisms in the Regulatory Region of the Cyclophilin A Gene (PPIA) with Gene Expression and HIV/AIDS Disease Progression // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999). 2016. Vol. 72, No. 5 P. 465–473. doi: 10.1097/QAI.0000000000001028.
22. Ding J., Chang T.L. TLR2 activation enhances HIV nuclear import and infection through T cell activation-independent and -dependent pathways // *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950). 2012. Vol. 188, No. 3. P. 992–1001. doi: 10.4049/jimmunol.1102098.
23. Li Y., Lefebvre F., Nakku-Joloba E. et al. Upregulation of PTPRC and Interferon Response Pathways in HIV-1 Seroconverters Prior to Infection // *The Journal of Infectious Diseases*. 2023. Vol. 227, No. 5. P. 714–719. doi: 10.1093/infdis/jiac498.
24. Rathore A., Iketani S., Wang P. et al. CRISPR-based gene knockout screens reveal deubiquitinases involved in HIV-1 latency in two Jurkat cell models // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 5350. doi: 10.1038/s41598-020-62375-3.
25. Parker Z.F., Rux A.H., Riblett A.M. et al. Platelet Factor 4 Inhibits and Enhances HIV-1 Infection in a Concentration-Dependent Manner by Modulating Viral Attachment // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016. Vol. 32, No. 7. P. 705–717. doi: 10.1089/AID.2015.0344.
26. LoPiccolo J., Blumenthal G.M., Bernstein W.B., Dennis P.A. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations // *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*. 2008. Vol. 11, No. 1–2. P. 32–50. doi: 10.1016/j.drug.2007.11.
27. Heredia A., Le N., Gartenhaus R.B. et al. Targeting of mTOR catalytic site inhibits multiple steps of the HIV-1 lifecycle and suppresses HIV-1 viremia in humanized mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112, No. 30. P. 9412–9417. doi: 10.1073/pnas.
28. Chen H., Egan J.O., Chiu J.F. Regulation and activities of alpha-fetoprotein // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 1997. Vol. 7, No. 1–2. P. 11–41. doi: 10.1615/critrevueukgeneexpr.v7.i1-2.20.
29. Yeo Y.H., Lee Y.T., Tseng H.R. et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future // *Hepatology Communications*. 2024. Vol. 8, No. 5. e0422. doi: 10.1097/HCC.0000000000000422. PMID: 38619448; PMCID: PMC11019827.
30. Morsica G., Galli L., Messina E. et al. Levels of Alpha-Fetoprotein and Association with Mortality in Hepatocellular Carcinoma of HIV-1-Infected Patients // *Journal of Oncology*. 2022. Vol. 3586064. doi: 10.1155/2022/3586064.

31. Underhill S.M., Wheeler D.S., Li M. et al. Amphetamine modulates excitatory neurotransmission through endocytosis of the glutamate transporter EAAT3 in dopamine neurons // *Neuron*. 2014. Vol. 83, No. 2. P. 404–416. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.
32. Kleinz M.J., Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine // *Pharmacology & Therapeutics*. 2005. Vol. 107, No 2. P. 198–211. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.04.001.
33. Zou M.X., Liu H.Y., Haraguchi Y. et al. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV) // *FEBS Letters*. 2000. Vol. 473, No. 1. P. 15–18. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01487-3.
34. Crawford K.S., Volkman B.F. Prospects for targeting ACKR1 in cancer and other diseases // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1111960. doi: 10.3389/fimmu.2023.1111960. PMID: 37006247; PMCID: PMC10050359.
35. Landires I., Núñez-Samudio V., Thèze J. Short communication: nuclear JAK3 and its involvement in CD4 activation in HIV-infected patients // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013. Vol. 29, No. 5. P. 784–787. doi: 10.1089/aid.2012.0249.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 28.10.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Ю. В. Останкова, А. А. Толоян. Вклад в сбор данных — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарева. Вклад в анализ данных и выводы — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева. Вклад в подготовку рукописи — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарева, А. А. Толоян.

Сведения об авторах:

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vladimir_david@mail.ru; ORCID 0000–0003–0078–9681;

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;

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com; ORCID 0000–0002–3139–3674;

Ануфриева Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kate.an21@yandex.ru; ORCID 0009–0002–1882–529X;

Кушнарева Валерия Викторовна — лаборант-исследователь лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: anford60@gmail.com;

Толоян Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией 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: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0003–4571–8799.

УДК 616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-45-54>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ВЫЯВЛЕННЫХ В ПЕРИОД 2008–2013 И 2018–2022 гг. В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

¹Е. С. Обижаева*, ^{1,3}Н. В. Сизова, ^{2,3}О. Н. Леонова, ¹С. О. Майорова, ¹Н. А. Бембеева

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель: провести сравнительный анализ клинических проявлений и лабораторных показателей острой фазы ВИЧ-инфекции у пациентов, выявленных в различные периоды эпидемии ВИЧ с разницей в 10 лет (2008–2013 и 2018–2022 гг.).

Материалы и методы. Проведен анализ 142 стационарных карт истории болезни пациентов, выявленных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» (КИБ им. С. П. Боткина) в острой фазе ВИЧ-инфекции в период 2008–2013 гг., и 110 амбулаторных карт пациентов, выявленных в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», у которых ВИЧ-инфекция в острой фазе была выявлена с 2018–2022 гг. в КИБ им. С. П. Боткина. Выполнена оценка клинических и лабораторных данных пациентов в различные годы инфицирования.

Результаты и их обсуждение. За десять лет эпидемии ВИЧ-инфекции в городе Санкт-Петербурге прослеживаются новые тенденции изменения клинической картины острой фазы. За период 2018–2022 гг. уменьшилась выраженность общего интоксикационного синдрома: чаще лихорадка была фебрильной (72%), длительностью от 3–5 дней, миалгия — 20%, артралгия — 5%, афты на слизистой оболочке ротовой полости были выявлены у 7% пациентов, кожные высыпания наблюдались лишь у 34%, а лимфаденопатия — у 30%. Также отмечались желудочно-кишечные расстройства — 28%. Из вторичных и оппортунистических инфекций преобладали ОФК — 83%, микоз пищевода — 17%, серозный менингит — 17%. Медиана количества CD4-лимфоцитов составила 24% — 573 кл/мкл.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что острая фаза ВИЧ-инфекции стала протекать более легко — уменьшились интенсивность и длительность лихорадочного периода, реже встречаются кожные проявления, вторичные заболевания, отмечаются более высокие показатели CD4-лимфоцитов. Это затрудняет диагностику острой фазы ВИЧ-инфекции врачами первичной медико-санитарной помощи. Необходимо включать острую ВИЧ-инфекцию в дифференциальную диагностику у любого человека, у которого наблюдаются признаки или симптомы вирусных инфекций (гриппа, инфекционного мононуклеоза, краснухи, энтеровирусов и т.д.).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, острая фаза ВИЧ-инфекции, сомнительный иммуноблот, ранняя диагностика, клинические проявления острой фазы ВИЧ

* Контакт: Обижаева Елена Сергеевна, el.obizhaeva@yandex.ru

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE ACUTE STAGE OF HIV INFECTION OF PATIENTS DETECTED BETWEEN 2008–2013 AND 2018–2022 IN SAINT PETERSBURG

¹E. S. Obizhaeva*, ^{1,3}N. V. Sizova, ^{2,3}O. N. Leonova, ¹S. O. Mayorova, ¹N. A. Bembeeva

¹Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia

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

Aim of the study. Comparative analysis of clinical manifestations and laboratory indicators of acute HIV infection in patients detected in different epidemic periods with a 10-year difference (2008–2013 and 2018–2022).

Materials and methods. An analysis of 142 inpatient records of patients detected in the acute stage of HIV infection in the period from 2008–2013 in the 'Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital' ('Botkin Hospital') and 110 outpatient records of

patients detected in the “Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases” (“Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases”) was conducted., in whom acute stage of HIV infection was detected from 2018–2022 in “Botkin Hospital”. We evaluated clinical and laboratory results of patients in different years of infection.

Results and discussion. Over the ten years of the HIV epidemic in the city of St. Petersburg, new trends in the clinical picture of the acute stage of HIV infection can be found. Over the period 2018–2022, the overall intoxication syndrome severity decreased: fever was more often febrile (72%), lasting from 3–5 days, myalgia — 20%, arthralgia — 15%, mouth mucosal aphthae were found in 7% of patients, skin rashes were observed only in 34%, and lymphadenopathy — 30%. Gastrointestinal disorders were also noted in 28%. Of the secondary and opportunistic infections, OPC prevailed in 83%, oesophageal mycosis in 17%, and serous meningitis in 17%. The median CD4-lymphocyte count was 24–573 kL/ μ L.

Conclusion. the data obtained show that the acute stage of HIV infection has become easier, with a decrease in the intensity and duration of the febrile period, less frequent skin manifestations, secondary diseases, and higher CD4 lymphocyte counts. As a result, diagnosis of the acute phase of HIV infection is difficult for primary care physicians. In any person presenting with signs or symptoms of a viral infection (influenza, infectious mononucleosis, rubella, enteroviruses, etc.), acute HIV infection must be included in the differential diagnosis.

Keywords: HIV infection, acute HIV infection, questionable immunoblot, early diagnosis, clinical manifestations of the acute stage of HIV

* Contact: Obizhaeva Elena Sergeevna, el.obizhaeva@yandex.ru

© Обижаева Е.С. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Обижаева Е.С., Сизова Н.В., Леонова О.Н., Майорова С.О., Бембеева Н.А. Сравнительный анализ клинических проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции пациентов, выявленных в период 2008–2013 и 2018–2022 гг. в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 45–54, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-45-54>.

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

For citation: Obizhaeva E.S., Sizova N.V., Leonova O.N., Mayorova S.O., Bembeeva N.A. Comparative analysis of clinical manifestations of the acute stage of HIV infection of patients detected between 2008–2013 and 2018–2022 in Saint Petersburg // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 45–54, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-45-54>.

Введение. ВИЧ остается серьезной проблемой мирового общественного здравоохранения, унеся на сегодняшний день около 42,3 млн жизней¹. Распространение ВИЧ-инфекции продолжается во всех странах мира, в том числе и в РФ. На сегодняшний день пораженность ВИЧ-инфекцией составляет 817,6 на 100 тыс. населения России¹. В г. Санкт-Петербурге за 9 месяцев 2024 г. зарегистрировано 1683 новых случая ВИЧ-инфекции. Из 1789 пациентов с ВИЧ-инфекцией, вставших на диспансерный учет в г. Санкт-Петербурге, 6,3% (112 человек) имели острую фазу заболевания, то есть инфицировались в ближайшие месяцы. Острая ВИЧ-инфекция является основным фактором распространения вируса [1–3]. Оценить точную степень контагиозности достаточно сложно [4], однако большее число новых случаев передается именно на острой стадии, прежде чем человек узнает о своем статусе [5].

Известно, что риск передачи половым путем при острой инфекции в 3,2 раза выше, чем при хронической инфекции [5]. И поэтому раннее выявление ВИЧ-инфекции на острой стадии является одной из основных задач первичного звена здравоохранения. Острая ВИЧ-инфекция охватывает период 4–5 недель, в течение которого вирус распространяется из «входных ворот» в различные ткани и органы. РНК ВИЧ-1 выявляется в плазме примерно за 7 дней до теста на антиген p24 ВИЧ и за 12 дней до теста на ВИЧ-специфические антитела [6].

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции сокращает время от постановки диагноза до начала лечения, при этом незамедлительный старт АРТ при острой инфекции ВИЧ сохраняет количество и функциональность иммунных клеток, ограничивает размер вирусного резервуара и снижает последующую передачу вируса в популяции [7].

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

Симптомы острой ВИЧ-инфекции неспецифичны, разнообразны, поэтому необходима настороженность при обследовании пациента. Даже при отсутствии выраженных симптомов ВИЧ-инфекции вирус вызывает патологические процессы в организме человека, которые впоследствии истощают его, приводя к развитию выраженной иммуносупрессии, развивается синдром иммунодефицита (СПИД).

Настораживает тенденция увеличения в г. Санкт-Петербурге числа выявленных пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции с количеством CD4 Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, так, на 01.10.2024 доля таких пациентов составляет 48,7%, в 2023 г. она была 45,7%, а в 2016 г. — 43,7%. Данные показатели свидетельствуют о проблеме раннего выявления ВИЧ-инфекции. С 2012–2013 гг. в г. Санкт-Петербурге изменилась структура путей передачи ВИЧ. С этого периода превалирует половой путь передачи вируса. В 2012 г. через наркопотребление инфицировались 67,5% опрошенных пациентов, половым путем только 27,9%. К 2024 г. произошли кардинальные изменения в структуре причин заражения ВИЧ-инфекцией. Среди установленных путей передачи в 2024 году наибольший удельный вес приходится на половой путь — 83,7%, в то время как доля пути через инъекционное введение психотропных препаратов составила 14,4%. Трансформация пути передачи ВИЧ привела к изменению социального портрета человека, заражающегося на современном этапе. Это социально адаптированный индивидум, который не относится ни к одной из уязвимых групп населения. Средний возраст составляет около 36 лет, как правило, данный пациент трудоустроен и имеет хорошее образование [8]. Выявление пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции говорит об отсутствии настороженности у врачей первичного звена, к которым обращаются больные на острой стадии ВИЧ-инфекции.

Цель: провести сравнительный анализ клинических проявлений и лабораторных показателей острой фазы ВИЧ-инфекции у пациентов, выявленных в различные периоды эпидемии ВИЧ с разницей в 10 лет (2008–2013 и 2018–2022 гг.).

Материалы и методы. Проведен анализ 142 стационарных карт истории болезни пациентов, выявленных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина» (КИБ им. С. П. Боткина) в острой фазе ВИЧ-инфекции в период с 2008–2013 гг., и 110 амбулаторных карт пациентов ЦС, у которых ВИЧ-инфекция в острой фазе была выявлена с 2018–2022 гг.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, с подтвержденным диагнозом острая стадия ВИЧ-инфекции. Острая фаза ВИЧ-инфекции подтверждена положительным результатом ИФА четвертого поколения, включающего антиген р24, при отрицательном или сомнительном результате иммуноблота с последующей сероконверсией, а также посредством определения количества РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Проведена оценка клинических и лабораторных данных пациентов в различные годы инфицирования.

Критерием исключения были пациенты с положительным результатом ИФА на ВИЧ, у которых отсутствовала сероконверсия, ПЦР РНК ВИЧ был отрицательным и диагноз ВИЧ-инфекции в результате не подтвердился.

Для характеристики острой фазы ВИЧ-инфекции оценивали клиническую картину, уровень CD4-лимфоцитов и количественную ПЦР РНК ВИЧ.

Уровень РНК ВИЧ в крови определялся методом ПЦР с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTimeSystem с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1 методом полимеразной цепной реакции на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 20–10 млн копий/мл. Исследование абсолютного и относительного количества CD4-лимфоцитов осуществлялось с использованием моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ MS Excel, SPSS 17.0 (IBM SPSS, Armonk, Нью-Йорк, США). Количественные переменные описывались с помощью показателей центральной тенденции и дисперсии: среднее значение, медиана, стандартное отклонение (SD), минимум и максимум. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами. При оценке статистической погрешности использовался «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристики выборок, точный критерий Фишера или критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу составили

142 пациента (мужчин — 95, женщин — 47), выявленных в 2008–2013 гг., 2-ю группу составили 110 пациентов (мужчин — 68, женщин — 42), выявленных в 2018–2022 гг., 3-ю группу составили 50 пациентов 2-й группы, выявленные в 2018–2022 гг. в КИБ им. С. П. Боткина.

У всех пациентов 1-й группы ВИЧ-инфекция была установлена в КИБ им. С. П. Боткина. Пациенты этой группы при появлении клинических симптомов обращались в поликлиники по месту жительства (36%) или вызывали врача скорой помощи (35%), после чего и были госпитализированы в инфекционную больницу. Диагнозы направлений при поступлении в стационар были разнообразные: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) — 23%, ОРВИ + токсикодермия — 18%, гастроэнтероколит — 14%, мононуклеоз — 13%, а также ангина, краснуха, корь и ХВГС, обострение — по 4% (табл. 1).

Во 2-й группе острая фаза ВИЧ-инфекции была диагностирована в КИБ им. С. П. Боткина только у 45,5% пациентов (50 человек), 18 пациентов (16,4%) были обследованы на ВИЧ-инфекцию в поликлинике по месту жительства, 10 (9,1%) — в кожно-венерологическом диспансере, 9 (8,2%) — в Центр СПИД и по 0,9% — в других лечебно-профилактических учреждениях (рис. 1, 2).

Из пациентов 1-й группы на диспансерный учет в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» после выписки из инфекционной больницы встало 83% (n=118). 17% (24 человека) за медицинской помощью в Центр СПИД не обращались и были потеряны для наблюдения.

Стадии заболевания в группах исследования на момент выявления острой ВИЧ-инфекции были выставлены согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции от 2006 г. Как в 1-й группе, так

Таблица 1

Диагнозы при поступлении в стационар Клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина пациентов 1-й группы

Table 1

Диагнозы направлений	Количество пациентов 1-й группы (n=71)	
	абс. число	%
ОРВИ	16	23
ОРВИ, токсикодермия	13	18
Острый гастроэнтероколит	10	14
Мононуклеоз	9	13
Ангина	3	4
Краснуха	3	4
ХВГС, обострение	3	4
Корь	2	3
ХВГВ, цирротическая стадия	1	1
ОВГВ	1	1
ОРВИ, беременность 36/37	1	1
Псевдотуберкулез	1	1
Паратонзиллярный абсцесс	1	1
Тонзиллит	1	1
Ветряная оспа	1	1
Острый гепатит	1	1
Герпетическая инфекция	1	1
Грипп	1	1
Менингит	1	1
Острая ВИЧ-инфекция	1	1

Примечание: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ОВГВ — острый вирусный гепатит В; ХВГС — хронический вирусный гепатит С; ХВГВ — хронический вирусный гепатит В.

Note: ОРВИ — acute respiratory viral infection; ОВГВ — acute viral hepatitis B; ХВГС — chronic viral hepatitis C; ХВГВ — chronic viral hepatitis B.

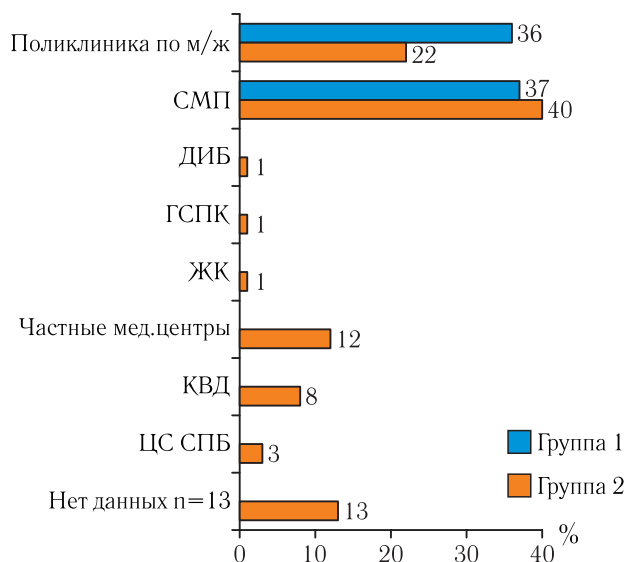


Рис. 1. Медицинские учреждения, в которые обращались пациенты с первыми клиническими признаками острой ВИЧ-инфекции.

Примечание: ГСПК — городская станция переливания крови; ДИБ — детская инфекционная больница; ЖК — женская консультация; КВД — кожно-венерологический диспансер; СМП — скорая медицинская помощь; ЦС СПБ — Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Fig. 1. Health care institutions visited by patients with the first clinical symptoms of acute HIV infection.

Note: ГСПК — city blood transfusion centre; ДИБ — paediatric infectious diseases hospital; ЖК — women's counselling centre; КВД — skin and venereological clinic; СМП — medical emergency; ЦС СПБ — Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

и во 2-й преобладали пациенты в стадии клинических проявлений (2Б стадия), 76% (n=108) и 78% (n=86). Острая фаза ВИЧ-инфекции со вторичными заболеваниями достоверно чаще встречалась в 1-й группе — 24% (n=34) против 17% (n=18).

Из вторичных заболеваний чаще всего встречался орофарингеальный кандидоз (ОФК) — 68% и 83% в 1-й и 2-й группах соответственно. Серозный менингит был диагностирован у 24% (n=8) пациентов 1-й группы и у 17% 2-й группы (n=3). Микоз пищевода выявлен у 9% больных 1-й группы и у 17% 2-й группы. Оппортунистические инфекции и вторичные заболевания у пациентов в острой стадии ВИЧ-инфекции представлены в табл. 2.

Проведен анализ клинических проявлений у 71 пациента 1-й группы и у 104 — 2-й группы. Основным клиническим симптомом была лихорадка, которая отмечалась у всех пациентов 1-й группы и у 76% 2-й группы. В 1-й и во 2-й группе преобладала фебрильная лихорадка (38–39° С) в 44% и 72% соответственно. Субфебрильная лихорадка встречалась в 34% и 19% соответственно. Температура

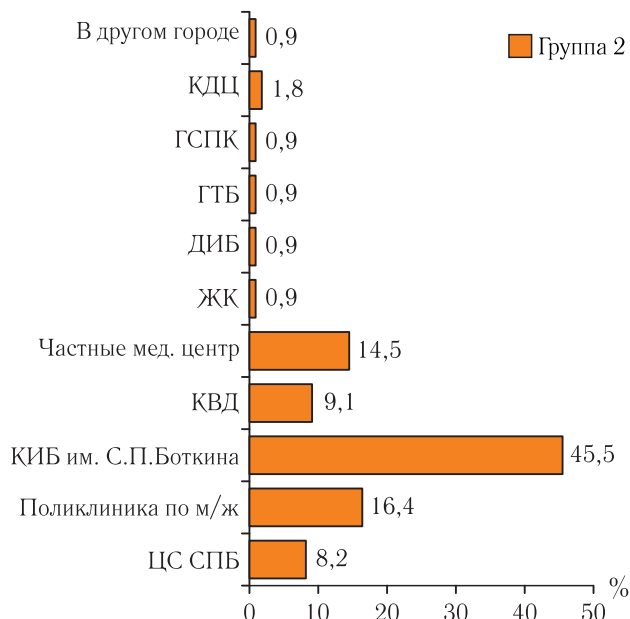


Рис. 2. Медицинские учреждения, в которых были обследованы на ВИЧ-инфекцию пациенты 2-й группы.

Примечание: КДЦ — консультационно-диагностический центр; ГСПК — городская станция переливания крови; ГТБ — городская туберкулезная больница; ДИБ — детская инфекционная больница; ЖК — женская консультация; КВД — кожно-венерологический диспансер; КИБ им. С. П. Боткина — Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина; ЦС СПБ — Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Fig. 2. Medical institutions where patients of the second group were tested for HIV infection.

Note: КДЦ — Consulting and Diagnostic Center; ГСПК — city blood transfusion centre; ГТБ — city tuberculosis hospital; ДИБ — paediatric infectious diseases hospital; ЖК — women's counselling centre; КВД — skin and venereological clinic; КИБ им. С. П. Боткина — S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital; ЦС СПБ — Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

выше 39° С чаще встречалась у пациентов 1-й группы — 23% против 9%. При опросе и анкетировании пациентов 2-й группы удалось выявить длительность у них лихорадки. Чаще всего лихорадка продолжалась от 3 до 5 дней (35%). Жаропонижающие принимали 92% пациентов 1-й группы и 70% 2-й группы. 85% пациентов 1-й группы и 64% 2-й группы отмечали положительный эффект от жаропонижающих препаратов. Увеличение лимфоузлов в 1-й группе встречалась в 96% случаев и в 30% во 2-й группе. Третьим по частоте встречаемости симптомом была боль в горле — 66% и 40% соответственно. Сыпь выявлена у 65% и 34% пациентов в группах соответственно. Часто встречались желудочно-кишечные расстройства, также во 2-й группе отмечены миалгии и артралгии (табл. 3).

При обнаружении ВИЧ-инфекции средний уровень РНК ВИЧ (методом ПЦР, копий/мл) в крови

Таблица 2

Вторичные и оппортунистические заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2

Secondary and opportunistic diseases in patients of groups 1 and 2					
Показатель	Группа 1		Группа 2		p
	абс.	%	абс.	%	
	34	24	18	17	
Оппортунистические заболевания					
ОФК	23	68	15	83	p>0,05
Туберкулез:					
ПЛУ	1		—	—	
легких	1	3	2	11	p>0,05
Серозный менингит	8	24	3	17	p>0,05
ЦМВ менингит	—	—	1	6	
Микоз пищевода	3	9	3	17	p>0,05
ПЦП	—	—	1	6	
Саркома Капоши	1	3	—	—	

Примечание: ОФК — орофарингеальный кандидоз; ПЦП — пневмония пневмоцистная; туберкулез ПЛУ — туберкулез периферических лимфоузлов; ЦМВ менингит — цитомегаловирусный менингит.

Note: OPC — oropharyngeal candidiasis; PCP — pneumocystis pneumonia; LNTB — peripheral lymph node tuberculosis; CMV meningitis — cytomegalovirus meningitis.

Таблица 3

Клинические проявления острой фазы ВИЧ-инфекции

Table 3

Acute phase of HIV infection clinical manifestations					
Показатель	Группа 1		Группа 2		p
	абс.	%	абс.	%	
	71		104		
1	2	3	4	5	6
Лихорадка	71	100	79	76	<0,001
37–38° С	24	34	15	19	0,039
38–39° С	31	44	57	72	<0,001
>39° С	16	23	7	9	0,021
Продолжительность лихорадки					
1–3 дня	—	—	9	11	
3–5 дней	—	—	28	35	
5–7 дней	—	—	21	27	
>7 дней	—	—	21	9	
	От 2 до 43 дней, в сред- нем 17,02 дня	—	—		
Жаропонижающие принимали					
	65	92	55	70	0,231
С положительным эф- фектом	55	85	35	64	<0,001
Головная боль					
	16	23	15	14	0,168
Продолжительность	От 5 до 46 дней, в сред- нем 18,55	—	—		
Сыпь					
	46	65	35	34	<0,001
Продолжительность	От 4 до 45 дней, в сред- нем 9,8 дня	—	—		
Боль в горле					
	47	66	42	40	<0,001

Окончание таблицы 3					
1	2	3	4	5	6
Увеличение лимфатических узлов	68	96	31	30	<0,001
Желудочно-кишечные расстройства					
Жидкий стул	27	38	29	28	0,158
Тошнота	20	28	—	—	
Рвота	13	18	—	—	
Боль в мышцах	—	—	21	20	
Боли в суставах	—	—	16	15	
Афты в ротовой полости	—	—	7	7	

у пациентов 1-й группы составил 5,7 log10, а во 2-й группе — 6,04 log10, а средние показатели CD4-лимфоцитов в 1-й группе 20,9–507,6 кл/мкл, во второй группе — 24,1–599,0 кл/мкл (табл. 4).

В 1-й группе частота встречаемости лихорадки составила 100,0%, в 3-й — 88% случаев. Как в 1-й, так и в 3-й группе преобладала фебрильная лихорадка (38–39° С): 44% и 70% случаев соот-

Таблица 4

Вирусологические и иммунологические показатели на момент выявления ВИЧ-инфекции

Table 4

Virological and immunological values in case of detection of HIV infection			
	Группа 1, n=111	Группа 2, n=110	p
РНК ВИЧ коп/мл			p=0,02
M±σ	556 974,8±1 210 374	1 106 464,83±2 319 778,25	
Медиана	500 000	185 397,5	
Min–max	326–10 000 000	320–10 000 000	
% CD4-лимфоциты			p=0,01
M±σ	20,9±10,4	24,1±8,7	
Медиана	19	24	
Min–max	1–49	5–51	
CD4-лимфоциты, абс.			p=0,006
M±σ	508±225	599±261	
Медиана	473	573	
Min–max	4–1339	691 611	

С учетом того, что пациенты 1-й группы были выявлены в стационаре Клинической инфекционной больницы С. П. Боткина в период 2008–2013 гг., была выделена 3-я группа, ее составили 50 пациентов, которые были выявлены в стационаре КИБ им. С. П. Боткина в период 2018–2022 гг.

В 3-й группе преобладали пациенты в стадии 2Б (80%) и в стадии оппортунистических заболеваний (20%).

Вторичные и оппортунистические заболевания у пациентов 1-й и 3-й групп представлены в табл. 5.

Анализ клинических проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции был доступен у 71 пациента из 1-й группы и у 50 пациентов 3-й группы.

ветственно. Субфебрилитет встречался у 34% пациентов 1-й группы и у 14% — 3-й. Лихорадка выше 39° С в основном выявлена у пациентов 1-й группы (23%), тогда как в 3-й группе — лишь в 4% случаев.

По данным стационарных карт пациентов 1-й группы удалось выявить среднюю продолжительность лихорадки, которая составила 17,02 дня (1,1151326).

На основе анкетирования и опроса пациентов 3-й группы выявлено, что в 32% случаев продолжительность лихорадки составила 3–5 дней. Более недели продолжительность лихорадочного синдрома отмечали лишь 26% пациентов.

Вторичные и оппортунистические заболевания у пациентов 1-й и 3-й групп

Таблица 5

Table 5

Secondary and opportunistic diseases in patients in groups 1 and 3

Показатель	Группа 1		Группа 3		p
	абс.	%	абс.	%	
	34	26	10	20	
Оппортунистические заболевания:					
ОФК	23	70	8	80	p>0,05
Туберкулез:					
ПЛУ	1	3	—	—	p>0,05
легких	1	3	1	10	
Серозный менингит	8	24	2	20	
ЦМВ менингит	—	—	1	10	p>0,05
Микоз пищевода	3	9	2	20	
ПЦП	—	—	1	10	
Саркома Капоши	1	3	—	—	

Примечание: ОФК — орофарингеальный кандидоз; ПЦП — пневмоцистная пневмония; ПЛУ — туберкулез периферических лимфоузлов; ЦМВ менингит — цитомегаловирусный менингит.

Note: OPC — oropharyngeal candidiasis; PCP — pneumocystis pneumonia; PLNT — peripheral lymph node tuberculosis; CMV meningitis — cytomegalovirus meningitis.

Жаропонижающие препараты принимали практически все пациенты обеих групп: 92% 1-й группы и 82% 3-й группы, а вот положительный эффект от приема в 3-й группе составил лишь 36% по сравнению с 85% в 1-й группе.

Лимфаденопатия в 1-й группе отмечена у 96% пациентов, а в 3-й группе всего 34%. Сыпь в 1-й группе наблюдалась в 65% случаев, а в 3-й — 44%.

Боль в горле отметили 66,0% пациентов 1-й группы и 36% в 3-й группе. Распространение головной боли в группах примерно одинаковое, в 1-й группе составило 23%, а в 3-й — 22%.

Желудочно-кишечные расстройства: в 1-й группе отмечались у 38% пациентов, а в 3-й — у 36%.

Также отмечались и другие клинические проявления, представленные в табл. 6.

При выявлении ВИЧ-инфекции средний уровень РНК ВИЧ (методом ПЦР, копий/мл) в крови у пациентов 1-й группы составил 5,7 log10, а в 3-й группе — 6,04 log10, что пришлось на пик проявлений клинической симптоматики. При старте АРТ уровень РНК ВИЧ в 1-й группе снизился на 25% и составил 5,6 log10, а в 3-й группе снизился на 33% и составил 5,8 log10.

Средние показатели CD4-лимфоцитов при выявлении в 1-й группе составили 20,9% — 507,6 кл/мкл, в 3-й группе — 24,1% — 599,0 кл/мкл. На старте АРТ средние показатели CD4-лимфоцитов в 1-й группе составили 17,5% — 346,5 кл/мкл, в 3-й группе 23,8% — 613,05 кл/мкл.

При анализе средние показатели CD3-лимфоцитов на момент старта АРТ в 1-й группе составили 77,9% — 1578,5 кл/мкл, в 3-й группе 78,3% — 2291,2 кл/мкл.

Средние показатели CD8-лимфоцитов на старте АРТ в 1-й группе составили 59,1% — 1131,2 кл/мкл, в 3-й группе 54,1% — 1652,1 кл/мкл.

Средние показатели иммунорегуляторного индекса на старте АРТ в 1-й группе составили 0,35, а в 3-й группе — 0,51.

На современном этапе не только изменилась социально-демографическая характеристика пациента, который инфицируется ВИЧ на территории СПб. Мы видим, что изменилась и клинико-лабораторная характеристика острой фазы ВИЧ-инфекции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что острая фаза ВИЧ-инфекции стала протекать более легко — уменьшились интенсивность и длительность лихорадочного периода, реже встречаются кожные проявления, вторичные заболевания, более высокие показатели CD4-лимфоцитов.

По всей видимости, это связано с изменением портрета пациента. Во-первых, изменился путь передачи вируса, если в период 2008–2013 гг. преобладал парентеральный путь передачи, то теперь превалирует половой путь передачи. Увеличился возраст людей, инфицирующихся ВИЧ, увеличилась доля женщин. При тяжелом течении острой фазы ВИЧ-инфекции пациент попадал в инфекционный стационар, где и выявлялась ВИЧ-

Клинические проявления острой фазы ВИЧ-инфекции

Таблица 6

Table 6

Acute phase of HIV infection clinical manifestations

Показатель	Группа 1		Группа 3		p
	абс.	%	абс.	%	
	71		50		
Лихорадка	71	100	44	88	p<0,05
37–38° С	24	34	7	14	p<0,05
38–39° С	31	44	35	70	p<0,05
>39° С	16	23	2	4	p<0,05
Продолжительность лихорадки					
1–3 дня	—	—	4	8	
3–5 дней	—	—	16	32	
5–7 дней	—	—	11	22	
>7 дней	—	—	13	26	
	От 2 до 43 дней, в среднем 17,02 дня		—	—	
Жаропонижающие препараты					
Общее число пациентов	65	92	41	82	p>0,05
С положительным эффектом	55	85	18	36	p<0,05
Головная боль					
Общее число пациентов	16	23	11	22	p>0,05
Продолжительность	От 5 до 46 дней, в среднем 18,55		—	—	
Сыпь					
Общее число пациентов	46	65	22	44	p<0,05
Продолжительность	От 4 до 45 дней, в среднем 9,8 дня		—	—	—
Боль в горле					
Общее число пациентов	47	66	18	36	p<0,05
Увеличение лимфатических узлов					
Общее число пациентов	68	96	17	34	p<0,05
Желудочно-кишечные расстройства					
Жидкий стул	27	38	18	36	p>0,05
Тошнота	20	28	—	—	
Рвота	13	18	—	—	
Боль в мышцах					
Общее число пациентов	—	—	16	32	
Боли в суставах					
Общее число пациентов	—	—	13	26	
Афты в ротовой полости					
Общее число пациентов	—	—	4	8	

инфекция на ранней стадии. При более легком течении острой фазы больной будет обращаться, прежде всего, в поликлиники по месту жительства или частные медицинские центры. У 16,4% пациентов острая ВИЧ-инфекция была выявлена в поликлиниках.

Врачи первичной медико-санитарной помощи должны уметь распознавать и диагностировать данное состояние. Для этого необходимо включать острую ВИЧ-инфекцию в дифференциальную диагностику у любого человека, у которого наблюдаются признаки или симптомы вирусных инфек-

ций (гриппа, инфекционного мононуклеоза, краснухи, энтеровирусов и т.д.). Особенно это касается сексуально активных граждан, необходимо интересоваться, было ли когда-нибудь тестирование на ВИЧ. Уточнять, были ли недавние сексуальные или парентеральные контакты с лицом, инфицированным ВИЧ или с неизвестным ВИЧ-статусом. Необходимо выяснить анамнез в отношении недавно диагностированных инфекций, передающихся половым путем. Распознавание и диагностика острой инфекции ВИЧ в условиях первичной медико-санитарной помощи позволят своевременно

направить пациента в специализированное учреждение и начать антиретровирусную терапию, тем самым прекратив возможную передачу вируса другому лицу.

Заключение. Острая ВИЧ-инфекция играет решающую роль в дальнейшей передаче ВИЧ. По этой причине диагностика острой ВИЧ-инфекции с последующим быстрым началом антиретровирусного лечения для предотвращения передачи вируса является эффективной стратегией профилактики ВИЧ-инфекции. Подход, при котором острая ВИЧ-инфекция подозревается на основании клинических

признаков и симптомов, говорящих о возможном недавнем заражении, в сочетании с собранным эпиданамнезом, является простым и доступным методом для врача, который должен назначить тест на ВИЧ. Необходимо информировать и обучать этому подходу врачей общей практики. Стратегия простого и эффективного выявления острой ВИЧ должна являться приоритетом общественного здравоохранения. Кроме того, это позволит снизить количество больных, выявляющихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что улучшит прогноз выживаемости и качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bellan S.E., Dushoff J., Galvani A.P., Meyers L.A. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts // *PLoS Med.* 2015. Vol. 12, No. 3. P. e1001801. doi: 10.1371/journal.pmed.1001801.
2. Quebec Primary HIV Infection Study Group. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection // *J. Infect Dis.* 2007 Apr 1. Vol. 195, No. 7. P. 951–959. doi: 10.1086/512088. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17330784; Pilcher C.D., Tien H.C., Eron J.J. Jr, Vernazza P.L., Leu S.Y., Stewart P.W., Goh L.E., Cohen M.S.; Quest Study.
3. Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV // *J. Infect Dis.* 2004. May 15. Vol. 189, No. 10. P. 1785–1792. doi: 10.1086/386333. Epub 2004 Apr 28. PMID: 15122514.
4. Wawer M.J., Gray R.H., Sewankambo N.K. et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda // *J. Infect Dis.* 2005. May 1. Vol. 191, No. 9. P. 1403–1409. doi: 10.1086/429411. Epub 2005 Mar 30. PMID: 15809897.
5. Williams B.G., Granich R., Dye C. Role of acute infection in HIV transmission // *Lancet.* 2011. Vol. 378, No. 980. P. 1913; author reply 1914–1915.
6. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection // *AIDS.* 2003. Sep 5; Vol. 17, No. 13. P. 1871–1879. doi: 10.1097/00002030-200309050-00005. PMID: 12960819.
7. Pincus JM, Crosby SS, Losina E, King ER, LaBelle C, Freedberg KA. Acute human immunodeficiency virus infection in patients presenting to an urban urgent care center // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Dec 15. Vol. 1737, No. 12. P. 1699–1704. doi: 10.1086/379772. Epub 2003 Nov 17. PMID: 14689354.
8. Обижаева Е.С., Сизова Н.В., Леонова О.Н. и др. Сравнительный анализ социально-демографических характеристик пациентов на острой стадии ВИЧ-инфекции в период 2008–2013 и 2018–2023 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2024 Т. 16, № 3. С. 46–51. [Obizhaeva E.S., Sizova N.V., Leonova O.N. et al. Comparative analysis of socio-demographic characteristics of patients at the acute stage of HIV infection in the period 2008–2013 and 2018–2023. *HIV infection and immunosuppression*, 2024, Vol. 16, No. 3, pp. 46–51 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-46-51>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.10.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Е.С. Обижаева, Н.В. Сизова, О.Н. Леонова. Вклад в сбор данных — Е.С. Обижаева, Н.В. Сизова, О.Н. Леонова. Вклад в анализ данных и выводы — Е.С. Обижаева, Н.В. Сизова, С.О. Майорова, Н.А. Бембеева. Вклад в подготовку рукописи — Е.С. Обижаева, Н.В. Сизова.

Сведения об авторах:

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; ORCID 0000-0002-6247-3108; SPIN 7384-6916;

Сизова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: hiv-hospis@mail.ru; ORCID 0000-0002-4661-5591; SPIN 7724-0133;

Леонова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель амбулаторно-поликлинической службы Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина»; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: hiv-hospis@mail.ru; ORCID 0000-0002-4661-5591; SPIN 8842-3610;

Майорова Светлана Олеговна — кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением № 1 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: svetmaj@yandex.ru; ORCID 0009-0006-2501-7767;

Бембеева Наталья Алексеевна — заведующий эпидемиологическим отделом 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: 9052337542@mail.ru; SPIN 6467-1620.

УДК 616.981.21/.958.7:159.922.6

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-55-65>

РОЛЬ САМОСТИГМАТИЗАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПУТЕМ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ

^{1,4}Э. Ж. Середя*, ^{1,2}Н. Б. Халезова, ^{1,2}А. В. Самарина, ^{2,3}В. В. Рассохин¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия³Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия⁴Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Цель: провести анализ частоты встречаемости и структуры эмоциональных переживаний и самостигматизации и влияние на приверженность к антиретровирусной терапии (АРТ) у пациентов молодого возраста с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (ППИ ВИЧ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективно-проспективное исследование, в которое были включены 105 пациентов с ППИ ВИЧ (мужчины 53 (50,4%), женщины 52 (49,6%)) с описанием медико-социальных и лабораторных характеристик (количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови) на момент перехода во взрослое отделение Центра СПИД и в динамике через 3 года. Выполнено углубленное кросс-секционное психологическое и психометрическое обследование 41 пациента в возрасте 18–25 лет (23 (56%) мужчин, 18 (44%) женщин) с ППИ ВИЧ с использованием модифицированной для пациентов, живущих с ВИЧ, шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983), «Теста для выявления ведущего фактора стигматизации» (2015); шкалы оценки приверженности (Мориски–Грин).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов на момент проведения исследования сопоставим с длительностью инфицирования ВИЧ и составил $20,9 \pm 1,5$ года. Средний возраст выявления ВИЧ-инфекции составил $2,5 \pm 4,2$ года. Средний возраст начала АРТ — $7,2 \pm 4,5$ года. Собственную семью создали 5,8% респондентов, о наличии трудовой деятельности сообщил лишь каждый пятый, инвалидность установлена у 8,6%. Имеющаяся зависимость от никотина, а также опыт потребления алкоголя и наркотиков отмечены у 12,3%, 4,7% и 2,8% пациентов соответственно. Стигматизация/самостигматизация чаще встречалась у мужчин и была ассоциирована с длительным приемом АРТ. Все остальные факторы стигматизации/самостигматизации (*индивидуальные, семья/близкие, социальные*) не были статистически значимыми. Депрессивные состояния были более характерны для женщин по сравнению с мужчинами.

Заключение. В исследовании доказаны связи между снижением приверженности, эмоциональными переживаниями и стигматизацией пациентов с перинатальным инфицированием ВИЧ. Психокоррекционная работа и психофармакологическое лечение могут стабилизировать психическое состояние, уменьшить степень самостигматизирующего фактора болезни и соответственно усилить приверженность к лечению. В связи с высокой частотой выявления признаков депрессивных расстройств стигматизации/самостигматизации у молодых людей с перинатальным инфицированием ВИЧ целесообразно в повседневной клинической практике врачей-инфекционистов и врачей-педиатров внедрять использование доступных эффективных диагностических подходов и инструментов (шкалы, анкеты) с целью своевременного выявления риска психических расстройств.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, стигматизация/самостигматизация, тревога, депрессия, молодые люди с перинатальной ВИЧ-инфекцией, приверженность к АРТ

* Контакт: Середя Эмануэль Жозевич, do-one@yandex.ru

THE ROLE OF INTERNALISED STIGMA AND EMOTIONAL SUFFERING IN FORMING ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN YOUNG PATIENTS WITH PERINATAL HIV INFECTION

^{1,4}E. Zh. Sereda*, ^{1,2}N. B. Khalezova, ^{1,2}A. V. Samarina, ^{2,3}V. V. Rassokhin

¹Centre on Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

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

³St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

⁴Clinical Research Centre on Paediatric Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

Aim of the study. To analyse the incidence and pattern of emotional suffering and internalised stigma, as well as their impact on adherence to antiretroviral therapy (ART) in young patients living with perinatal HIV infection.

Materials and methods. We studied 105 patients with perinatal HIV infection (53 men (50.4%) and 52 women (49.6%)), describing their medical, social and laboratory characteristics such as CD4-lymphocyte count (cells/ μ L) and HIV RNA detection (copies/mL) in blood at the moment of their transition to adult follow-up and 3 years afterwards. We performed an in-depth cross-sectional psychological and psychometric study of 41 patients aged 18–25 (23 men (56%) and 18 women (44%)) with perinatal HIV infection monitored since childhood at the dispensary department of the AIDS Centre. The following methods were used: the HADS scale (Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983), the “Major Stigma Factor Test” (2015) with questions adapted for HIV disease and the Morisky-Green Medication Adherence Scale. A survey of 105 patients with HIV PPI was conducted: 53 men (50.4%), 52 women (49.6%), their social status and the course of HIV infection were characterized (the number of CD4 lymphocytes (cells/ μ L) and HIV RNA in blood plasma (copies/mL) retrospectively at the age of 18 on the moment of transition to an adult dispensary and in dynamics (~ 3 years later). Then 41 patients aged 18–25 years (23 (56%) men, 18 (44%) women) were selected from the main group using a continuous method and an in-depth cross-sectional psychological and psychometric examination was conducted using the HADS scale (Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983); “A test to identify the leading factor of stigmatization” (2015) [with modification of questions for HIV infection; adherence assessment scales (Morisky-Green)].

Results and discussion. The incidence of stigma/internalised stigma was more frequent in men than in women and was associated with long-term ART intake. All other stigma/internalised stigma factors (individual, family/friends, social) were not statistically significant. Depressive states were more often found in women than in men. Our ART adherence analysis did not yield statistical differences. The average age of patients at the time of the study was 20.9 ± 1.5 years. The duration of the disease is comparable to the age of the study group which is due to infection. The average age of HIV infection detection was 2.5 ± 4.2 years. In 79% of patients ART was started at the age of 7.2 ± 4.5 years. According to the results of the patient survey, 5.8% of respondents created their own family (including with the birth of 1 child), and only one in five (20%) reported having a job, 8.6% had a disability. The existing dependence on nicotine, as well as the experience of alcohol and drug consumption (recreational use) were noted in 12.3%, 4.7 and 2.8% of patients, respectively.

Conclusion. This study showed correlations between decreased adherence to ART, emotional suffering and internalised stigma in patients with perinatal HIV infection. Psychocorrection and psychopharmacological treatment may prove effective for stabilising patients' mental state, reducing internalised stigma factor and consequently increasing adherence to treatment. In light of the high frequency of depressive disorders associated with stigma/internalised stigma in young people with perinatal HIV infection, it is advisable to put available effective diagnostic methods and tools (scales, questionnaires) in the daily clinical practice of infectious disease physicians and paediatricians for early detection of mental disorders.

Keywords: stigma/internalised stigma, anxiety, depression, young people with perinatal HIV infection, adherence to ART

* Contact: Emanuel Zhozevich Sereda, do-one@yandex.ru

© Середя Э.Ж. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Середя Э.Ж., Халезова Н.Б., Самарина А.В., Рассохин В.В. Роль самостигматизации и эмоциональных переживаний в формировании приверженности к антиретровирусной терапии у пациентов молодого возраста с перинатальным путем инфицирования ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 55–65, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-55-65>.

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

For citation: Sereda E.Zh., Khalezova N.B., Samarina A.V., Rassokhin V.V. The role of internalised stigma and emotional suffering in forming adherence to antiretroviral therapy in young patients with perinatal HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 55–65, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-55-65>.

Введение. Вот уже более двадцати лет ВИЧ-инфекция является контролируемым хроническим заболеванием, которое к настоящему времени не представляет смертельной угрозы в случае системного и регулярного приема АРТ (т.е. соблюдение времени приема, пищевых рекомендаций и непосредственной дозы препаратов) [1]. С самого начала эпидемии 90% детей младшего возраста, инфицированных ВИЧ перинатальным путем, проживали преимущественно в странах Африки и Индии [2], а в дальнейшем их число стало увеличиваться повсеместно. К 2023 году общая численность детей и подростков до 14 лет, живущих с ВИЧ-инфекцией, превысила 1,8 млн человек, причем подавляющее большинство из них были инфицированы перинатально [3].

У этой популяции пациентов на фоне наличия ВИЧ-инфекции и длительного приема антиретровирусной терапии (АРТ) может формироваться стигма в детском возрасте, негативно влияющая на приверженность к лечению. После перехода молодых людей во взрослое отделение из-под наблюдения пропадает от трети до половины пациентов [4–7].

Стигматизация/самостигматизация может привести к тому, что люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), ограничивают круг своего общения, разрывают родственные связи, в ряде случаев оставляют работу, вследствие чего развиваются психические нарушения невротического спектра [8, 9].

Частота встречаемости психических расстройств у ЛЖВ значительно выше, чем у неинфицированного населения. Наиболее распространенным психическим нарушением при ВИЧ-инфекции является депрессия с распространенностью до 44,9% [10], а встречаемость тяжелой депрессии достигает 21% [11]. Суицидальные мысли на протяжении жизни выявляются у 13,3% ЛЖВ [12], а смертность от суицида составляет 1%. Показатели смертности вследствие завершённых суицидов существенно снижаются после начала АРТ.

Распространенность психических расстройств у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией по частоте встречаемости тоже значительно выше, чем в общей популяции [8]. Среди психических расстройств у ВИЧ-инфицированных детей и подростков также наиболее часто встречаются тревож-

ные и депрессивные расстройства — 18,9–22% случаев [13]. В исследовании A. Walsh и соавт. (2017) продемонстрировано, что депрессивные симптомы выявлялись у подростков независимо от пола, расы и их этнической принадлежности [14]. В последующем при изучении данного вопроса E. Kemigisha и соавт. в 2019 г. установили, что вероятность появления первых симптомов депрессии становится выше по мере взросления подростков [15]. Российские исследователи показали, что депрессивные расстройства являются наиболее распространенными психическими нарушениями у ВИЧ-инфицированных детей и могут возникать на всех этапах заболевания, причем вероятность появления симптомов депрессии выше у подростков старше 15 лет [8, 15]. Вместе с тем частота встречаемости, характер и последствия нарушений психоэмоционального статуса у ЛЖВ с ППИ ВИЧ в Российской Федерации системно не изучались, остается большое количество нерешенных вопросов и в отношении организации медико-социальной и психологической помощи таким пациентам, а также сохранения приверженности к АРТ на всех этапах динамического диспансерного наблюдения.

Цель исследования: изучение социальных, демографических и клинических особенностей, а также влияния эмоциональных переживаний и самостигматизации на приверженность к АРТ у пациентов молодого возраста с перинатальным путем инфицирования ВИЧ.

Материалы и методы. Проведено обследование 105 пациентов с ППИ ВИЧ: мужчины 53 (50,4%), женщины 52 (49,6%) человека, дана характеристика их социального статуса, течения ВИЧ-инфекции (количество CD4-лимфоцитов (клеток/мкл) и уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) в плазме крови (копий/мл) ретроспективно в 18 лет, на момент перехода во взрослое диспансерное отделение и в динамике (~через 3 года). На момент проведения исследования из 105 молодых людей, переведенных в возрасте 18 лет из отделения материнства и детства ЦС во взрослое инфекционное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения, остались доступными для наблюдения только 82 пациента (78%). Из данной группы сплошным методом был отобран 41 пациент в возрасте 18–25 лет (23

(56%) мужчин, 18 (44%) женщин), и проведено углубленное кросс-секционное психологическое и психометрическое обследование.

Критерии включения: перинатальный путь инфицирования, возраст от 18 до 25 лет, диспансерное наблюдение в Санкт-Петербургском Центре СПИД в детском и подростковом возрасте, подписанное информированное согласие. Критерии не включения: половой или парентеральный путь инфицирования ВИЧ, возраст <18 лет и >25 лет, отсутствие диспансерного наблюдения в Санкт-Петербургском Центре СПИД в детском и подростковом возрасте.

Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования: клиничко-анамнестический метод (информация из медицинских карт). Собраны сведения о:

- социально-демографическом статусе (возраст, уровень образования, трудовой, семейный статусы, приверженность к наблюдению и приему АРТ);

- анамнезе заболевания: длительность инфицирования ВИЧ, сроки начала АРТ, общая длительность приема АРТ.

Также проводилось анкетирование пациентов с использованием следующих методик:

- Шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983) [16]. Оценка полученных результатов основывается на сумме полученных баллов: 0–7 баллов — норма, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия;

- Тест для выявления ведущего фактора стигматизации (Григорьева И.А., 2015) [17] с модификацией вопросов для заболевания ВИЧ-инфекция. В методике отображены несколько факторов, позволяющих оценить уровень стигматизации/самостигматизации у ЛЖВ: индивидуальные (личностные) характеристики, оказывающие влияние; учебное заведение/работодатель как стигматизирующий фактор; прием лекарственного средства; семья/близкие;

- Шкала оценки приверженности (Мориски–Грин, 1986) [18]. Оценка полученных результатов: COMPLAINTS (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла, набравшие 2 балла и менее считаются неприверженными, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

Лабораторный метод включал в себя оценку количества CD4-лимфоцитов (клеток/мкл) и РНК

ВИЧ (копий/мл) в крови ретроспективно (~3 года назад) на момент перехода во взрослое диспансерное наблюдение, а также в момент проведения исследования.

Для статистического анализа данных использовали систему STATISTICA for Windows (версия 10) при уровне значимости, соответствующем величине $p < 0,05$. Уровень нормальности распределения оценивался по критерию Шапиро–Уилка. Для количественных показателей рассчитывались средние и среднеквадратические отклонения ($m \pm SD$). Для качественных показателей приведены частоты и доли в процентах. Значимость различий показателей оценивали с использованием непараметрического χ^2 -критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверку значимости результатов анализа зависимости между качественными признаками — при помощи точного критерия Фишера. При исследовании зависимости между метрическими признаками проверяли значимость отклонения от нуля коэффициентов корреляции Пирсона. Для феноменологической характеристики изучаемых явлений применяли двухфакторный дисперсионный анализ. Исследовали структуру соотношений характеристик изучаемого явления в их совокупности и выделяли наиболее значимые методом главных компонент. Информативность показателей для определения вероятности их сочетанного использования в качестве критериев факторов приверженности лечению оценивали путем расчета дискриминантной функции.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов на момент проведения исследования составил $20,9 \pm 1,5$ (мин. — 18,5, макс. — 24,5) года.

Длительность ВИЧ-инфицирования сопоставима с возрастом пациентов, что обусловлено путем заражения. Возраст выявления заболевания описываемой группы составил $2,5 \pm 4,2$ (мин. — сразу после рождения, макс. — 17,4) года. Однако у 79% пациентов ($n=83$) назначение АРТ было запоздалым и в среднем было начато в возрасте $7,2 \pm 4,5$ (мин. — первые дни после рождения, макс. — 17,4) года (рис. 1).

Позднее назначение АРТ, во-первых, связано с тем, что до 2013 года в Российской Федерации (РФ) не существовало клинических рекомендаций по лечению детей с ВИЧ-инфекцией, включая возраст старта АРТ [19, 20]. Во-вторых, у 18 (17,1%) больных диагноз был установлен в возрасте старше 5 лет. В результате средняя продолжительность лечения антиретровирусными препаратами

(АРВП) на момент проведения исследования составила $13,4 \pm 11,3$ (мин. — 3,2, макс. — 22,3) года. значительно чаще, чем в исследуемой группе молодых людей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [22].

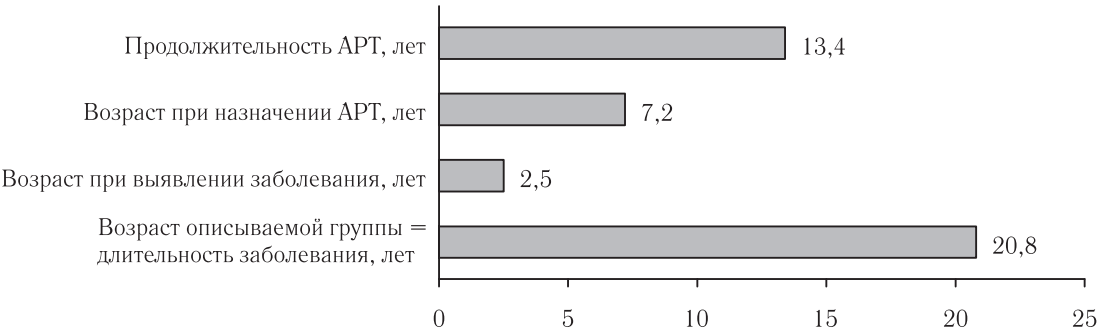


Рис. 1. Характеристика молодых пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ: возраст, длительность болезни и антиретровирусная терапия (годы), n=105

Fig. 1. Characterization of young patients with perinatal HIV infection: age, duration of disease and ART (years), n=105

Социальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Социальные характеристики пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ
Table 1
Social characteristics of patients with perinatal HIV infection

Показатель	Количество пациентов (n=105)	
	абс.	%
Образование:		
высшее	8	7,6
среднее	82	78,2
неполное среднее	15	14,2
Трудоустроенность	21	20
Инвалидизация	9	8,6
Наличие собственной семьи	4	3,8
Никотиновая зависимость	13	12,3
Опыт употребления наркотиков	3	2,8

Согласно результатам опроса пациентов, собственную семью создали 5,8% респондентов (в том числе с рождением 1 ребенка), а о наличии трудовой деятельности сообщил лишь каждый пятый (20%), инвалидность установлена у 8,6%.

Имеющаяся зависимость от никотина, а также опыт потребления алкоголя и наркотиков (рекреационное употребление) отмечены у 12,3%, 4,7 и 2,8% пациентов соответственно. В популяции сверстников зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) встречается в 2 раза чаще (6%)[21]. Крупное исследование, включающее 2216 человек в возрасте 12–26 лет, показало, что частое употребление табака было отмечено у трети опрошенных (32,9%), алкоголя — в 21,3% случаев, что также

Согласно другим данным, злоупотребление и зависимость от алкоголя среди населения старше 15 лет в мире оценивается в 7,5% [23]. Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте наркотической и алкогольной зависимости в популяции лиц молодого возраста. Таким образом, приведенная частота потребления ПАВ пациентами с ППИ ВИЧ в группе исследования может быть оценена, как сравнительно низкая. Данный факт можно объяснить в том числе и трагическим жизненным опытом молодых людей, многие из которых остались сиротами из-за смерти родителей — потребителей наркотиков — с соответствующими переживаниями страха формирования зависимости.

Среднее время, прошедшее после перехода во взрослое отделение, составило $3,0 \pm 3$ года (мин. — 0,2, макс. — 6 лет). Значимые различия между количеством CD4-лимфоцитов при переходе на взрослое отделение и через 3 года после перехода отсутствовали (732 ± 316 и 701 ± 293 клеток/мкл соответственно). Доля пациентов с определяемой вирусной нагрузкой ВИЧ (ОВН ВИЧ) в крови на момент перехода во взрослое отделение составила 13,3%, через 3 года — 13,4% (n=11) из числа пациентов, продолжающих диспансерное наблюдение в ЦС (n=82). Два пациента из числа с ОВН ВИЧ имели мутации вируса согласно тестам на определение резистентности, при этом все пациенты с низким иммунным статусом и ОВН ВИЧ демонстрировали низкую комплаентность.

Результаты оценки уровня приверженности к АРТ при использовании шкалы Мориски–Грин [18] представлены в табл. 2. Анкетирование прошел 41 пациент ППИ ВИЧ — 23 (56%) мужчины и 18 (44%) девушек.

Таблица 2

Уровень приверженности пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ к антиретровирусной терапии (n=41)
Table 2

Level of adherence of patients with perinatal HIV infection to ART (n=41)			
Показатель	Мужчины, абс. число (%), n=23	Женщины, абс. число (%), n=18	p
Высокая приверженность	3 (13)	0	<0,05
Недостаточная приверженность	5 (22)	2 (11)	<0,05
Низкая приверженность	15 (68)	16 (89)	

Примечание: 0 баллов — высокая приверженность; 1 балл — недостаточная приверженность; ≥2 баллов — низкая приверженность.
Note: 0 points — high commitment; 1 point — insufficient commitment; ≥2 points — low adherence.

Высокую приверженность к АРТ демонстрировали только пациенты мужского пола — 3 (13%), недостаточная приверженность встречалась у мужчин и женщин — 5 (22%) и 2 (11%) соответственно, $p<0,05$. Если говорить о низкой приверженности (*комплаентности*), достоверных различий по полу получено не было, $p>0,05$. Важно отметить, что молодые люди с недостаточной или низкой приверженностью к наблюдению периодически практикуют возобновление приема АРВП за несколько дней до проведения лабораторного контроля эффективности лечения ВИЧ-инфекции (уровень РНК ВИЧ в крови), поэтому доля пациентов ОВН ВИЧ ниже, чем пациентов с низкой или недостаточной приверженностью. Другим важным фактором, объясняющим данное расхождение является применение препаратов с высоким барьером резистентности, когда наличие периодических пропусков АРВП до какого-то времени не вызывает увеличения уровня РНК ВИЧ в крови.

Еще один немаловажный фактор, выявленный у данной группы пациентов, оказывающий непосредственное влияние на приверженность — это продолжительность заболевания, которая соответствует возрасту пациентов (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют, что если длительность инфицирования ≥ 20 лет, то доля приверженных пациентов достоверно снижается ($p=0,03$).

И. А. Григорьевой (2015) была разработана методика для выявления основного стигматизирующего фактора при хронических заболеваниях, которая должна помочь в психокоррекционной работе, а также при составлении реабилитационных программ. В основу исследования была положена гипотеза, что особенности стигматизации у пациентов разного возраста имеют свою специфику, при этом ведущие факторы стигматизации у подростков и взрослых различаются. В соответствии с предложенной методикой выделено четыре фактора (*прием лекарственного средства,*

индивидуальные особенности, семья и взаимоотношения с близкими, трудовая деятельность). Учитывая отсутствие валидизированных методик по оценке стигматизации людей, живущих с ВИЧ, методика, описанная выше, была нами модифицирована для данной группы пациентов. Результаты представлены в табл. 3. Анкеты заполнил 41 пациент (23 (56%) — мужчины, 18 (44%) — девушки).

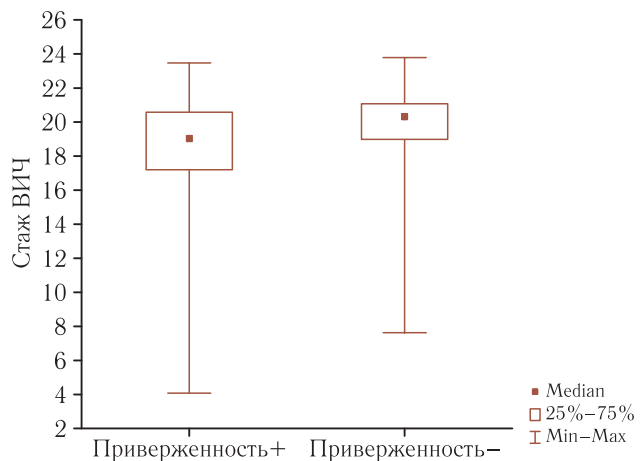


Рис. 2. Продолжительность инфицирования ВИЧ является фактором, оказывающим влияние на приверженность к антиретровирусной терапии
Fig. 2. Duration of HIV infection is a factor influencing adherence to antiretroviral therapy

Согласно данным, представленным в таблице 3, у мужчин значимо чаще чем у женщин формируется стигматизация, обусловленная приемом АРТ, $p<0,001$. В других факторах стигматизации, таких, как индивидуальные (И), дополнительные (Д), семейные (С), половые различия обнаружены не были, $p>0,5$. При этом пациенты мужского пола с выявленным высоким уровнем стигматизации, обусловленным приемом АРТ, в большинстве своем имели нормальный иммунный статус и неопределяемую ВН ВИЧ в крови. Лишь у одного (4,3%) пациента была выявлена вирусемия, зафиксированная в течение всего периода наблюдения

Таблица 3

Оценка уровня стигматизации/самостигматизации у пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (n=41)

Table 3

Assessment of stigma/self-stigma in patients with perinatal HIV infection (n=41)

Критерий	Количество баллов	Мужчины, абс. число (%), n=23	Женщины, абс. число (%), n=18	Пояснение	p
И	12–15	10 (44)	7 (39)	Ведущий	0,768
И	16–20	13 (57)	11 (61)	Средний	0,768
И	21–25	0	0	Низкий	—
Д	6–7	15 (65)	11 (61)	Ведущий	0,787
Д	8–10	8 (35)	7 (39)	Средний	0,787
Д	11–12	0	0	Низкий	—
П	6–7	23 (100)	8 (44,4)	Ведущий	<0,001
П	8–10	0	9 (50)	Средний	—
П	11–12	0	0	Низкий	—
С	6–7	1 (4)	3 (17)	Ведущий	0,188
С	8–10	19 (83)	13 (72)	Средний	0,426
С	11–12	3 (13)	2 (11)	Низкий	0,852

Примечание: И — индивидуальные, личностные характеристики, оказывающие влияние; Д — учебное заведение/работодатель как стигматизирующий фактор; П — прием лекарственного средства; С — семья/близкие.

Note: И — individual, personal characteristics that have an impact; Д — educational institution/employer as a stigmatizing factor; П — medicine intake; С — family/relatives.

(до перехода на взрослое отделение и в последующем), что обусловлено низкой приверженностью к АРТ. Таким образом, в большинстве случаев самостигматизация у мужчин, связанная с длительным лечением ВИЧ-инфекции, не отразилась на приверженности к приему АРТ. Среди женщин явления иммунодефицита также в большинстве случаев отсутствовали. Лишь у 3 (16,6%) женщин снижение количества CD4-лимфоцитов сочеталось с сопутствующей картиной депрессии, причем

При анализе взаимосвязей между выраженностью эмоциональных переживаний, уровнем приверженности и стигматизации была обнаружена связь между повышением степени тревожных и депрессивных переживаний и снижением приверженности (шкала Мориски–Грин) ($k=-0,45$, $p=0,002$, $k=-0,43$, $p=0,004$ соответственно). Однако установлено, чем выше был уровень депрессии, тем ниже уровень стигматизации/самостигматизации ($k=-0,47$, $p=0,001$).

Таблица 4

Оценка уровня тревожных и депрессивных переживаний у пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (шкала HADS)

Table 4

Assessment of anxiety and depression in patients with perinatal HIV infection (HADS scale)

Баллы	Интерпретация	Мужчины, субшкала тревоги, n=23	Мужчины, субшкала депрессии, n=23	Женщины, субшкала тревоги, n=18	Женщины, субшкала депрессии, n=18	P субшкала тревоги	P субшкала депрессии
0–7	Норма	10	9	8 (44%)	7 (38%)	0,951	0,759
8–10	Субклинически выраженная тревога / депрессия	3	4	5 (28%)	4 (22%)	0,238	0,699
≥11	Клинически выраженная тревога / депрессия	10	10	5 (28%)	7 (38%)	>0,05	<0,05

из них только у 1 пациентки была выявлена ОВН ВИЧ. Клинически выраженные проявления тревожных переживаний и депрессивных состояний чаще выявляются у пациентов женского пола, суммарное количество баллов используемой оценочной шкалы составило ≥ 11 баллов ($p < 0,05$) (табл. 4).

Для оценки уровня стигматизации, приверженности к АРТ с учетом наличия ряда факторов (социальных и психосоматических) представляем случай пациента с ППИ ВИЧ.
Клинический пример. Пациент К., 21 год и 5 месяцев (на момент проведения исследования).

Путь инфицирования перинатальный. Мать отказалась от пациента сразу после рождения. Мать была активным потребителем наркотиков как до наступления, так и во время беременности. Ребенок воспитывался в детском доме. Родственники неизвестны.

Возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции — в первые месяцы после рождения. Стадия заболевания на момент установления диагноза соответствовала В1–В2, в первые месяцы жизни в качестве оппортунистической инфекции была выявлена цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Другие уточненные диагнозы в течение жизни: атопический дерматит, гепатомегалия, резидуальная энцефалопатия, микроцефалия, задержка психомоторного развития, гиперметропия, астигматизм. На момент постановки диагноза ВИЧ-инфекция у пациента количество РНК ВИЧ в крови составляло 750 000 копий/мл, CD4-лимфоцитов (абсолютное/%) — 1310 клеток/мкл/24%. АРТ (представленная комбинацией групп: ddi+3ТС+LPV/г) была назначена в возрасте 4 лет 3 мес при количестве РНК ВИЧ в крови 750 000 копий/мл, CD4-лимфоцитов — 1525 клеток/мкл/34%.

На момент перехода на взрослое отделение пациент К. имел подавленный уровень вирусной нагрузки на фоне регулярного приема АРТ и оптимальные иммунологические показатели CD4-лимфоциты 734 клеток/мкл (36%). Как на момент перехода на взрослое отделение, так и в настоящее время пациент принимает препараты АРТ в виде фиксированной комбинации доз (ФКД) в виде одной таблетки с однократным режимом приема в сутки — TDF+FTC+RPV, в последующем схема была замена на аналогичный препарат, в составе которого третий компонент схемы имеет более высокий генетический барьер — TDF+3ТС+DOR. Данный препарат пациент получает по настоящее время. Однако после перехода на взрослое отделение отмечены эпизоды выявления вирусной нагрузки в плазме крови на фоне нерегулярного приема АРТ. В настоящее время уровень РНК ВИЧ 2009 копий/мл, при этом количество CD4-лимфоциты 715 клеток/мкл (32%). Из консультаций психологов Центра СПИД было установлено, что пациент переживает самостигматизацию в связи с ВИЧ-инфицированием. Клинически значимых изменений со стороны клинического или инфекционного статуса изменений у данного пациента в настоящее время не зафиксировано, за исключением появления ВН ВИЧ в плазме крови на фоне

нерегулярного приема АРТ, которое обусловлено факторами, описанными нами ранее.

При проведении тестирования и анкетирования в рамках проведения исследования у этого пациента были получены следующие данные: оценка уровня приверженности по Мориски–Грин — 4 балла, оценка уровня тревоги и депрессии (HADS) — 6/5 баллов, при оценке уровня стигматизации было получено суммарно 37 баллов, из них:

- индивидуальные особенности — 13 баллов — непосредственное влияние на стигматизацию (сильная степень влияния);
- социальные факторы — 5 баллов — не являются стигматизирующим фактором;
- прием АРТ — 9 баллов (свойства препарата и его ежедневный прием не в полной мере являются фактором стигматизации и дезадаптации);
- семья/близкое окружение (пациент вырос в детском доме) — 10 баллов (семья влияет на стигматизацию и дезадаптацию, однако не в полной мере).

Представленный клинический случай отображает психологическую уязвимость пациентов, которые живут с ВИЧ-инфекцией с самого рождения. Однако нужно также учитывать и многофакторность: отсутствие родителей, задержку психического развития и др. Известно, что доля детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, воспитывавшихся в государственных учреждениях Санкт-Петербурга, достигала 40% [24].

Изучение данной категории пациентов, проведение скрининга (анкетирование) поможет вовремя выявить факторы, оказывающие негативное влияние на биологические и психосоциальные компоненты здоровья, что в свою очередь может повлиять на приверженность к лечению в будущем. Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал высокую степень стигматизации (многофакторная связь), которая оказывает негативное влияние на приверженность к приему АРТ, что подтверждается неоднократными эпизодами обнаружения ВН ВИЧ в плазме крови.

Обсуждение. К сожалению, позднее выявление ВИЧ у детей с перинатальным путем инфицирования может вызвать резкое ухудшение здоровья с плохим прогнозом и трудности в подборе терапии при иммунодефиците.

В 2024 г. основной контингент больных молодого возраста с ППИ ВИЧ — люди с довольно низким социальным статусом. Среди них получили высшее образование лишь 7,6%, а трудоустроены

лишь 20%. В аспекте «особого статуса» описываемой группы (путь и время инфицирования) и затронутой темы исследования (вопросы стигматизации, наличие тревожно-депрессивных расстройств) важно указать, что более 40% детей в начале 2000-х годов, которым был установлен диагноз «ВИЧ-инфекции» в последующем воспитывались в детских домах [24]. При этом известно, что пациенты с перинатальным путем инфицирования ВИЧ преимущественно начинают лечение несвоевременно — в возрасте ~6,5 лет. [25]. Несмотря на длительный прием АРТ, выявляется 13% пациентов с наличием иммунодефицита различной степени тяжести, так же как и с ОВН ВИЧ, что подтверждает низкую приверженность к АРТ у 1/8 части больных. Известно, что у молодых люди с перинатальной ВИЧ-инфекцией приверженность после перехода на взрослое отделение может снижаться. Причины снижения приверженности, скорее всего, тесно связаны с психическими нарушениями (самостигматизация, «таблеточная усталость», эмоциональные нарушения и др.). При этом по механизму обратной связи иммунодефицит и определяемый уровень вирусной нагрузки могут способствовать развитию психических нарушений [26]. Согласно результатам исследования, степень приверженности не зависит от пола.

Важно подчеркнуть, что пациенты, живущие с ВИЧ, испытывают особый и более интенсивный тип стигматизации, чем люди с наличием других хронических заболеваний [27].

Нами установлена высокая частота встречаемости самостигматизации у данной категории ЛЖВ, в большей степени представленная корреляцией между мужским полом и стигматизирующим фактором — приемом АРТ. Замечено, что с повыше-

нием степени депрессивных переживаний уменьшалась выраженность самостигматизации.

У женщин, в отличие от мужчин, чаще фиксировались тревожные и депрессивные нарушения и сочетание иммунодефицита и депрессивного состояния. Самостигматизация и эмоциональные переживания приводили к клеточному иммунодефициту и появлению ВН ВИЧ в плазме крови. Также в ходе проведения данного исследования нами установлена взаимосвязь между выраженностью эмоциональных переживаний у пациентов с ППИ ВИЧ, уровнем приверженности и стигматизации, а именно между повышением степени тревожных и депрессивных переживаний и снижением приверженности (шкала Мориски–Грин); при этом чем выше был уровень депрессии, тем ниже уровень стигматизации/самостигматизации ($p < 0,05$).

Закключение. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали связь между снижением приверженности к АРТ, эмоциональными переживаниями и стигматизацией у пациентов с ППИ ВИЧ. Психокоррекционная работа и психофармакологическое лечение могут стабилизировать психическое состояние, уменьшить степень самостигматизирующего фактора болезни и соответственно улучшить приверженность к лечению. В связи с высокой частотой выявления признаков депрессивных расстройств стигматизации/самостигматизации у молодых людей с ППИ ВИЧ целесообразно в повседневной клинической практике врачей-инфекционистов и врачей-педиатров внедрять использование доступных эффективных диагностических подходов и инструментов (шкалы, анкеты) для своевременного выявления риска психических расстройств и их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2023. [HIV infection in adults. Clinical guidelines. Moscow, 2023].
2. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges 2014-07.
3. ЮНЭЙДС: информационный бюллетень, 2022 [UNAIDS: Fact Sheet, 2022]
4. Ryscavage P., Macharia T., Patel D. et al. Linkage to and retention in care following healthcare transition from pediatric to adult HIV care // *AIDS Care*. 2016. Vol. 28, No. 5. P. 561–565. doi: 10.1080/09540121.2015.1131967
5. Philbin M.M., Tanner A.E., Ma A. et al. Adolescent and Adult HIV Providers' Definitions of HIV-Infected Youths' Successful Transition to Adult Care in the United States // *IDS Patient Care STDS*. 2017. Oct; Vol. 31. P. 421–427. doi: 10.1089/apc.2017.0131.
6. Hussen S.A., Chakraborty R., Knezevic A. et al. Transitioning young adults from paediatric to adult care and the HIV care continuum in Atlanta, Georgia, USA: a retrospective cohort study // *J. Int. AIDS Soc.* 2017. Sep 1. Vol. 20, No. 1. P. 21848. doi: 10.7448/IAS.20.1.21848.
7. Сафонова П.В., Кольцова О.В. Приверженность лечению у молодых людей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в первые годы после перехода из педиатрической во взрослую медицинскую службу // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 59–68. [Safonova P.V., Koltsova O.V. Adherence to treatment in young people with perinatal HIV infection in the first years after transition from pediatric to the adult

- medical service. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 2, pp. 59–68 (In Russ.)). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-59-68>.
8. Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А., Бачило Е.В., Мамедов С.С. Психические расстройства у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019. Т. 29, № 4. С. 104–109. [Barylnik Y.B., Shuldyakov A.A., Bachilo E.V., Mamedov S.S. Mental disorders in children and adolescents with HIV infection. *Social and Clinical Psychiatry*, 2019, Vol. 29, No. 4, pp. 104–109 (In Russ.)]. EDN SBCADO.
 9. Маркова Д.П., Сутурина Л.В. Проблема стигматизации ВИЧ-инфицированных пациентов со стороны медицинских работников: литературный обзор // *Acta biomedica scientifica*. 2018. Т. 3, № 3. С. 160–164. [Markova D.P., Sutura L.V. The problem of stigmatization of HIV-infected patients by medical workers: a literature review. *Acta biomedica scientifica*, 2018, Vol. 3, No. 3, pp. 160–164 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.3.25.
 10. Desta F., Tasew A., Tekalegn Y. et al. Prevalence of depression and associated factors among people living with HIV/AIDS in public hospitals of Southeast Ethiopia // *BMC Psychiatry*. 2022. Vol. 557. P. 557. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04205-6>.
 11. Rezaee H., Khalili H., Hatamkhani S., Dashti-Khavidaki S., Khazaeipour Z. Frequency of depression and its correlation with serum carnitine level in HIV/AIDS patients // *Curr. HIV Res.* 2013. Apr. Vol. 11, No. 3. P. 226–230. doi: 10.2174/1570162x11311030007. PMID: 23574341.
 12. Johnston A.K., Parkes D.E., Burgess P.M. Suicidal thoughts and behavior among Australian adults: results from the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing // *Aust. Nzt Psychiatry*. 2009. Vol. 43, No. 7. P. 635–643.
 13. Kim M.H., Mazenga A.C., Yu X. et al. Factors associated with depression among adolescents living with HIV in Malawi // *BMC Psychiatry*. 2015. No. 15. 264 p.
 14. Walsh A., Wesley K., Tan S. et al. Screening for depression among young people living with HIV in integrated care // *AIDS Care*. 2017. Vol. 29, No. 7. P. 851–857.
 15. Kemigisha E., Zanon B., Brys K. et al. Prevalence of depressive symptoms and related factors among adolescents living with HIV in South-West Uganda // *AIDS Care*. 2019. No. 8. P. 1–7.
 16. Brennan C., Worrall-Davies A., McMillan D. et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale: A diagnostic meta-analysis of case-finding ability // *Journal of Psychosomatic Researches*. 2010. Vol. 69, No. 4. P. 371–378. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.04.006.
 17. Григорьева И.А., Троицкая Л.А. Факторы, влияющие на стигматизацию пациентов с эпилепсией // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. № S1. С. 10–14. [Grigorieva I.A., Troitskaya L.A. Factors affecting the stigmatization of patients with epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2015, No. S1, pp. 10–14 (In Russ.)]. EDN TOPTBB.
 18. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // *Med. Care*. 1986. Jan; Vol. 2, No. 1. P. 67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007. PMID: 3945130.
 19. Аликеева Г.К., Архипов Г.С., Ахмедов Д.Р. и др. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с. (Национальные руководства). [Alikeeva G.K., Arkhipov G.S., Akhmedov D.R. et al. Infectious diseases: national guide. Moscow: Limited Liability Company Publishing Group “GEOTAR-Media”, 2009. 1056 c. (National Guidelines) (In Russ.)]. EDN QLSYQT.
 20. Мазус А.И., Каминский Г.Д., Зимина В.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. М., 2013. 68 с. [Mazus A.I., Kaminsky G.D., Zimina V.N. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of HIV infection in adults. Moscow, 2013. 68 c. EDN UNULHW (In Russ.)].
 21. Оценка численности скрытых потребителей наркотиков в Санкт-Петербурге в 2021 году. Комитет по информатизации и связи. Санкт-Петербург, 2022. <https://drugmap.ru/wp-content/uploads/2022/10/2022-Itog-Otchet-Otsenka-chislennosti-skrytyh-potrebitelej-narkotikov-v-2021godu.pdf>. [Estimation of the number of hidden drug users in St. Petersburg in 2021. Committee for Informatization and Communication. St. Petersburg, 2022. <https://drugmap.ru/wp-content/uploads/2022/10/2022-Itog-Otchet-Otsenka-chislennosti-skrytyh-potrebitelej-narkotikov-v-2021godu.pdf>]
 22. Gamarel K.E., Brown L., Kahler C.W. et al. Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Intervention. Prevalence and correlates of substance use among youth living with HIV in clinical settings // *Drug Alcohol Depend.* 2016. Dec. 1. Vol. 169. P. 11–18. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.10.002. Epub. 2016. Oct 11. PMID: 27750182; PMCID: PMC5140709.
 23. Global status report on alcohol and health. 2014 ed. World Health Organization, 2014. 86 p.
 24. Середа Э.Ж., Самарина А.В., Анализ клинико-эпидемиологических показателей пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ, прервавших наблюдение после перехода во взрослое отделение Центра СПИД // *Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции у детей». Материалы конференции*. СПб.: Человек и его здоровье, 2023. С. 119–120 с. [Sereda E.J., Samarina A.V., Analysis of clinical and epidemiological indicators of patients with perinatal HIV infection who interrupted follow-up after transfer to the adult department of the AIDS Center. *International Scientific and Practical Conference «Topical issues of HIV infection in children». Conference Proceedings*. St. Petersburg: “Man and his Health”, 2023, pp. 119–120 (In Russ.)].

25. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/when-initiate-therapy-antiretroviral-naive-children>, дата обращения 29.09.2024 [Электронный текст].
26. Mellins C.A., Malee K.M. Understating the mental health of youth living with perinatal HIV infection: lessons learned and current challenges // *J. Int. AIDS Soc.* 2013. No. 18. P. e16:18593.
27. Kheswa G. Exploring HIV and AIDS Stigmatisation: Children's Perspectives // *Mediterranean Journal of Social Sciences*. 2014. Vol. 5, No. 15. P. 529. doi: 10.36941/mjss.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 11.10.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Э. Ж. Середя, А. В. Самарина, Н. Б. Халезова, В. В. Рассохин. Вклад в сбор данных — Э. Ж. Середя, А. В. Самарина, Н. Б. Халезова. Вклад в анализ данных и выводы — Н. Б. Халезова, Э. Ж. Середя, А. В. Самарина, В. В. Рассохин. Вклад в подготовку рукописи — А. В. Самарина, Э. Ж. Середя, Н. Б. Халезова, В. В. Рассохин.

Сведения об авторах:

Середя Эмануэль Жозевиц — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; врач-терапевт 9-го дифференциально-диагностического отделения для взрослых федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: do-one@yandex.ru; SPIN-код: 3736–6077; ORCID 0009–0003–0726–0147;

Халезова Надежда Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии 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; врач психиатр-нарколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: khalezo@gmail.com; ORCID 0000–0003–3461–1128; SPIN-код 2727–7075;

Самарина Анна Валентиновна — 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; заведующая отделением материнства и детства Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: avsamarina@mail.ru <https://doi.org/0000-0003-1438-2399>; SPIN-код: 2878–7130; ORCID 0000–0003–1438–2399;

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; 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.

УДК 615.281.8:615.065

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>

АНАЛИЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

¹А. Н. Усеинова, ¹С. П. Марьяненко, ¹Е. А. Егорова*, ²А. В. Матвеев, ¹А. М. Бейтуллаев¹Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Антиретровирусная терапия (АРТ) предполагает постоянное применение комбинации антиретровирусных препаратов (АРП), как правило, трех и более. У беременных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) АРТ не прекращается, поскольку требуется снизить вероятность передачи ВИЧ от матери плоду. Однако особенности организма беременной могут существенно влиять на фармакокинетические и фармакодинамические параметры АРП, что увеличивает риск возникновения нежелательных реакций (НР) лекарственных средств (ЛС).

Цель. Изучение частоты НР АРП на основе анализа спонтанных сообщений о НР среди беременных женщин, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Материалы и методы. Объектами исследования явились 64 спонтанных сообщения о НР, зарегистрированных в региональной электронной базе данных (регистре) спонтанных сообщений ARCADE в Республике Крым за период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г. среди беременных женщин, принимающих АРП.

Результаты и их обсуждение. Чаще всего НР вызывали комбинированные АРП, а также ЛС группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. По частоте развития НР при проведении АРТ среди беременных лидирующую позицию занимала комбинация ЛС ламивудина и зидовудина. Среди клинических проявлений НР преобладали нарушения кроветворения и диспепсические расстройства. Почти 85% выявленных НР требовали проведения медикаментозной коррекции, вопреки тому, что лишь 5% из них отнесены к серьезным проявлениям НР.

Заключение. Длительное применение АРП требует регулярного мониторинга НР, в частности, в период беременности, для оказания своевременной помощи и сохранения высокого уровня приверженности терапии пациенток к эффективной схеме АРТ. Несмотря на высокую частоту развития анемий, кожных и диспепсических расстройств, выявлена низкая доля серьезных НР, что оправдывает использование АРТ во время беременности. Непрерывная АРТ имеет неоспоримые преимущества в предотвращении передачи от матери плоду ВИЧ, подавлении репликации вируса и снижении уровня младенческой смертности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, беременность, зидовудин, ламивудин, нежелательные реакции

* Контакт: Егорова Елена Александровна, egorovapharm@mail.ru

ANALYSIS OF CASES OF ADVERSE REACTIONS DURING THE USE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PREGNANT WOMEN

¹A. N. Useinova, ¹S. P. Maryanenko, ¹E. A. Egorova*, ²A. V. Matveev, ¹A. M. Beitullaev¹V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Antiretroviral therapy is a treatment that involves the regular use of a combination of antiviral drugs. During pregnancy, women with human immunodeficiency virus (HIV) do not stop antiretroviral treatment, as this is necessary to reduce the risk of HIV transmission from the mother to the fetus. However, the body of a pregnant woman can affect the way the antiretroviral medications work, called their pharmacokinetics and pharmacodynamics. This can increase the risk of adverse drug reactions (ADR) from the medications.

The aim of the study was investigated of the frequency of ADR of antiretroviral therapies based on analysis of spontaneous reports of ADR among pregnant women who were registered in the ARCADE regional database (Adverse Reactions in Crimea, Autonomous Database).

Materials and methods. The study included 64 spontaneous ADR reports registered in the electronic database of spontaneous ARCADE messages in the Republic of Crimea between January 1, 2012 and December 31, 2021. These reports were collected from pregnant women who were taking ARP.

Results and discussion. The most common types of ADR have been reported when using combined antiretroviral medications and nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. The combination of lamivudine and zidovudine drugs was the most frequent cause of adverse effects among pregnant women on antiretroviral therapy. Hematopoietic disorders and dyspepsia were the most prevalent clinical manifestations of the ADR. Almost 85% of identified ADR required medication adjustment, although only 5% were classified as severe manifestations of the events.

Conclusion. Long-term antiretroviral drug use requires regular monitoring of ADR, particularly during pregnancy, to provide timely care and maintain high levels of patient adherence to an effective antiretroviral treatment regimen. Despite the high incidence of anemia, skin, and dyspeptic problems, the proportion of serious ADR was found to be relatively low, which justifies the use of antiretroviral therapy during pregnancy. This justifies the continued use of antiretroviral therapy during pregnancy, as it has undeniable benefits in preventing transmission of HIV from mother to child, suppressing viral replication, and reducing mortality in infants.

Keywords: HIV-infection, pregnancy, zidovudine, lamivudine, adverse reactions

* **Contact:** Egorova Elena Alexandrovna, egorovapharm@mail.ru

© Усеинова А.Н. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Усеинова А.Н., Марьяненко С.П., Егорова Е.А., Матвеев А.В., Бейтуллаев А.М. Анализ нежелательных реакций антиретровирусных препаратов при применении у беременных женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 66–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>.

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

For citation: Useinova A.N., Maryanenko S.P., Egorova E.A., Matveev A.V., Beitullaev A.M. Analysis of cases of adverse reactions during the use of antiretroviral therapy in pregnant women // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 66–72, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-66-72>.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой антропонозное инфекционное хроническое заболевание, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы, которое приводит к медленному ее разрушению до формирования синдрома приобретенного иммунодефицита [1]. Все пациенты, живущие с ВИЧ, в том числе беременные женщины, должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ) с целью достижения и поддержания терапевтической концентрации противовирусных препаратов для вирусологической супрессии. При этом у представленной категории пациентов основной целью при терапии ВИЧ-инфекции является сохранение здоровья как матери, так и плода [2].

Ежегодно в субъектах Российской Федерации, в частности, в регионах Центрального федерального округа [3], доля ВИЧ-инфицированных беременных, обращающихся за медицинской помощью в женские консультации, не имеет тенденции к уменьшению. На сегодняшний день АРТ назнача-

ется всем беременным ВИЧ-инфицированным, независимо от клинических проявлений, количества CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ [4]. Комплексный подход представляет собой сочетание применения трех и более антиретровирусных препаратов (АРП) с разной направленностью действия для максимально возможного снижения репликации ВИЧ в организме, что, в свою очередь, дает возможность снизить дозу вводимых в организм лекарственных средств (ЛС) и уменьшить вероятность развития нежелательных реакций (НР) отдельных лекарственных препаратов (ЛП) [5]. Схемы лечения ВИЧ-инфекции у беременных описаны в соответствующих Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [4], которые составляются с учетом российского и международного опыта проведения АРТ. Необходимость длительного применения ЛП, особенности физиологических процессов в организме беременной женщины, влияние на плод, возможные НР при применении АРП сигнализируют о необходимости проведения строгого контроля

безопасности и эффективности ЛС, в связи с чем существует множество исследований на тему фармаконадзора в сфере применения АРП у беременных [6–15, 21–23].

Физиологические изменения, связанные с беременностью, могут оказывать значительное влияние на клиническую эффективность проводимой фармакотерапии. Результаты исследований подтверждают, что приблизительно у 80% беременных, получающих АРТ, отмечаются те или иные побочные эффекты при применении ЛП [7]. Это может быть обусловлено преобразованиями фармакокинетических параметров применяемых ЛП, возникающими вследствие изменений в организме беременной женщины. К примеру, во время беременности снижаются секреторная и сократительная функции желудка, что негативно влияет на процесс всасывания плохо растворимых ЛС [8]. Увеличение объема циркулирующей крови, а следовательно, изменение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока и другие преобразования в организме беременной женщины могут привести к снижению действующей концентрации некоторых ЛП в плазме крови, а также не следует исключать роль такого фактора, как поступление части ЛС в амниотическую жидкость и организм плода. Помимо этого, подвергается изменению активность ферментов печени, отвечающих за метаболизм ЛС: изофермент цитохрома Р-450 3А4 проявляет более высокую активность во время протекания беременности, что влечет за собой изменения нормальных показателей биотрансформации ЛП, а, к примеру, изофермент цитохрома Р-450 1А2 становится менее активным, что приводит к кумуляции в организме определенных ЛС [9–11].

Также нельзя не отметить снижение активности дезинтоксикационной функции печени у беременных, роль которой важна не только для обеззараживания токсичных метаболитов ЛС, но и для поддержания уровня гормонов в организме, требуемых для нормального протекания беременности. Ввиду изменения гормонального фона у беременных возникает изменение сенсibilизации организма к ЛС, и вследствие этого повышаются риски развития реакций гиперчувствительности [12].

В исследовании R. Rukmangathen и соавт., посвященном изучению побочных эффектов АРП, описываются случаи возникновения НР у беременных. Особое внимание уделяется необходимости учета особенностей отдельных ЛП при назначении терапии данной группе пациентов [13]. Так, применение

зидовудина в качестве АРТ может усиливать митохондриальную токсичность, которая может возникнуть вследствие протекания самой ВИЧ-инфекции. Исследователи отмечают, что увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний способствуют различные механизмы, такие как иммунная дисфункция в результате размножения ВИЧ, стимуляция воспалительных процессов и тромбообразования, ангиопатии и нарушения липидного обмена [13]. Проведение АРТ может способствовать развитию преэклампсии и развитию послеродовых геморагий, являющихся факторами повышения риска материнской смертности [14].

Медицинский работник, проводящий фармакотерапию у ВИЧ-инфицированной беременной, должен предусмотреть все особенности пациентки, среди которых стоит выделить продолжительность получаемого ранее лечения, применяемые ЛП, случаи развития НР на фоне проведения АРТ, а также наличие сопутствующих заболеваний [15]. Перечисленные факторы необходимо принимать во внимание при выборе индивидуальной схемы АРТ в дополнение к анализу рисков развития потенциальных побочных эффектов, тестированию на резистентность и оценке успехов предыдущих противовирусных схем фармакотерапии [16]. Также для выявления любого серьезного тератогенного эффекта, связанного с применением АРП у беременных, создан Регистр по применению АРП во время беременности [17], что подчеркивает важность мониторинга безопасности АРТ у представленной категории пациентов.

Результаты наблюдений, представленные на конференции IAS 2017, сообщают о том, что наибольшую безопасность для беременных среди АРП представляют ингибиторы интегразы (ИИ), а именно ралтегравир и долутегравир. В целом группа ИИ, согласно рекомендациям EACS 12.0 (2023), является первой линией эффективного режима терапии, используемой у беременных с целью снижения вирусной нагрузки к моменту рождения ребенка [8, 18].

АРП значительно замедляют прогрессирование ВИЧ-инфекции и снижают смертность беременных. Для женщины, нуждающейся в лечении, АРТ также является наиболее эффективным методом профилактики преждевременных родов, повышая прогноз выживаемости ребенка и положительно влияя на здоровье матери [19]. Тем самым лечение ВИЧ-инфицированной беременной не только способствует удовлетворению индивидуальных потребностей пациента в улучшении состояния здоровья, но

и существенно снижает риск преждевременных родов. Преимущества АРТ для здоровья матери превышают возможные потенциальные риски для плода, а также потенциальную токсичность ЛП и лекарственную устойчивость матери [20].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных вопросам повышения эффективности и безопасности АРП у беременных, до настоящего времени сохраняется необходимость дальнейшего наблюдения в данном направлении. Осознание важности проблемы мониторинга безопасности проведения АРТ у беременных побудило авторов провести анализ спонтанных сообщений о НР при применении АРП.

Цель исследования. Изучение частоты НР АРП на основе анализа спонтанных сообщений о НР среди беременных женщин, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADe (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database).

Материалы и методы. Объектами исследования стали спонтанные сообщения о НР, зарегистрированные в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADe (Республика Крым), сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. НР при этом считали любую непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, которая могла быть связана с применением ЛП. Решение о передаче спонтанного сообщения принималось лечащим врачом или клиническим фармакологом на основании подозрения на наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС пациентом и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР. Критерием отбора случаев развития НР послужило наличие АРП в категории «ЛС, предположительно вызвавшие НР». В соответствии с анатомо-терапевтически-химической классификацией ЛП, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, к ним относят следующие группы ЛП: J05AE (ингибиторы протеазы), J05AF (нуклеозиды и нуклеотиды — ингибиторы обратной транскриптазы — НИОТ), J05AG (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы — ННИОТ), J05AP (противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции), J05AR (комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ). Анализ подвергались первичные сообщения о НР, при этом случаи повторных сообщений, дубликатов и карты-извещения, заполненные с нарушениями требований, из выборки были исключены.

Изучаемыми показателями являлись частота развития НР у беременных на отдельные группы АРВ, клинические проявления НР, категории серьезности НР, наличие аллергологического анамнеза, потребность в медикаментозной коррекции НР и оценка серьезности НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития или требующая медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных состояний). Степень серьезности НР устанавливалась в соответствии с определением «серьезная НР», содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении ЛС». Оценка степени достоверности причинно-следственной связи не проводилась в данном исследовании. Расчет размера необходимой выборки не проводился, в анализ включались все имевшиеся в реестре записи, соответствующие критериям включения.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Excel 2016 для Windows. Статистическая обработка спонтанных сообщений о НР выполнялась с составлением рядов распределения по каждому критерию. Данные в таблице Excel подвергались расчетам как в количественном, так и в процентном соотношениях.

Результаты и их обсуждение. За период с 01.01.2012 по 31.12.2020 г. в региональную базу данных ARCADe поступила информация о 877 случаях развития НР у пациентов, принимающих комбинированные и монопрепараты для лечения ВИЧ-инфекции. Среди всех спонтанных сообщений о НР было зарегистрировано 199 случаев развития НР у беременных, среди которых 64 случая представляли собой развитие НР на АРП (7,3% количества спонтанных сообщений о НР на АРП). Аллергологический анамнез у пациенток был неотягощен.

Изучение представленных групп позволило выделить ЛП-«лидеры» по частоте развития НР среди беременных. Из группы ННИОТ среди монопрепаратов наибольшее количество НР было ассоциировано с применением невирапина (J05AG01) — 4 случая (6,25% от количества случаев развития НР на АРП у беременных), в группе НИОТ среди монопрепаратов развитие НР было ассоциировано с применением зидовудина (J05AF01) — 5 случаев (7,8%) и абакавира (J05AF06) — 1 случай (1,5%). Случаи развития НР при применении АРТ были обусловлены также

применением комбинированных ЛП, среди которых стоит выделить комбинацию двух ЛС группы НИОТ — зидовудина и ламивудина. Среди беременных случаи развития НР на представленную комбинацию наблюдались в 54 случаях, что составило 84,3% от общего количества случаев развития НР на АРП у беременных.

Анализ клинических проявлений НР группы НИОТ при применении ЛП в виде монотерапии, а также в виде комбинации зидовудина и ламивудина позволил выявить характерные для представленной группы клинические проявления НР: нарушение кроветворения (56 случаев, 87,5%), диспепсические расстройства (2 случая, 3,1%). Более подробный анализ описанных случаев развития НР в виде нарушений кроветворения позволил выявить высокую частоту развития анемий, сопровождающихся значительным снижением уровня гемоглобина. Проявления анемии у беременных на фоне применения зидовудина являются показанием к замене данного препарата в схеме АРТ, что обычно приводит к нормализации уровня гемоглобина [3].

Применение препаратов группы ННИОТ наиболее часто сопровождалось поражением кожных покровов (6 случаев, 9,4% от общего количества). Чаще всего указанные нарушения проявлялись в виде эриматозно-папулезной сыпи. Подобные симптомы наиболее ярко проявлялись в течение первых четырех недель после начала применения, затем выраженность симптомов постепенно снижалась (в течение недели после начала лечения), лекарственная терапия после проявления НР не прекращалась.

Распределение клинических проявлений НР препаратов группы НИОТ и ННИОТ, применяющихся при проведении АРТ, представлено на рисунке.

Важно, что наиболее часто развитие НР было обусловлено применением комбинаций «зидовудин и ламивудин» (84,3% случаев), что и обусловило преобладание среди НР клинических проявлений в виде нарушений кроветворения и диспепсических расстройств.

Одной из возможных причин развития НР может являться наличие сопутствующих заболеваний у матери и, как следствие, применение иных ЛС для их лечения. Следующий этап исследования был посвящен изучению количества одновременно назначенных ЛП вместе с подозреваемым ЛС.

Анализ количества сопутствующих ЛС позволил выявить, что в большинстве случаев (57 случаев,

89%) в качестве сопутствующей терапии был назначен 1 ЛП, в 3 случаях (4,6%) — 2 ЛП.

Изучение необходимости в проведении медикаментозной коррекции при развитии НР, обусловленных применением АРП, проводимое в качестве дополнительного критерия оценки наличия связи между проявляющимися НР и ЛП, позволило выявить, что в 54 случаях (84,4%) пациенты нуждались в проведении медикаментозной коррекции, в 10 случаях НР (4,6%) дополнительная фармакотерапия пациентам не назначалась.

Следующим этапом работы было изучение оценки серьезности зарегистрированных НР у беременных. Частота развития госпитализаций или продления госпитализации наблюдалась только в 3 случаях (4,6%). В остальных случаях НР относились к категории «несерьезные».

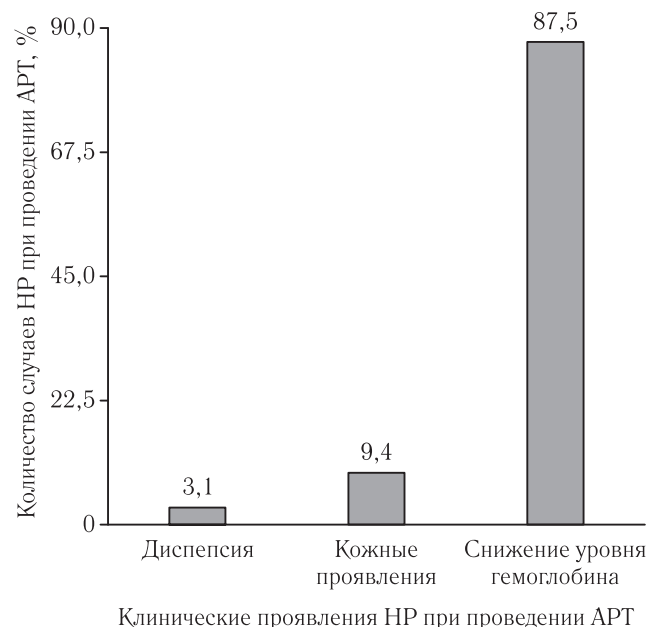


Рисунок. Распределение случаев развития нежелательных реакций на антиретровирусные препараты по клиническим проявлениям

Figure. Distribution of cases of adverse reactions to antiretroviral drugs by clinical manifestations

В клиническом исследовании, проведенном в Южной Африке, сообщается о регистрации у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ, НР со стороны желудочно-кишечного тракта в 81% случаев, центральной нервной системы — 85%, системных побочных эффектах — 79%, а также о наблюдении хотя бы одного НР за период лечения у 97% беременных, получавших АРП [21]. Высокая частота возникновения НР (73,3% от общего количества случаев беременности) также описывается у других иссле-

дователей в виде диспептических расстройств, анемии, повышения уровня печеночных ферментов и кожных аллергических реакций [22], а также набора лишнего веса [23].

Заключение. Приведенные нами данные свидетельствуют в пользу существующего комплексного подхода к лечению и профилактике ВИЧ-инфекции. Несмотря на высокую частоту анемических, кожных, диспептических и иных расстройств, применение АРТ при беременности обосновано эффективностью лечения для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Наиболее частым нежелательным явлением при применении АРТ были гематологические нарушения, связанные с приемом зидовудина. Данный препарат в течение длительного времени относился к предпочтительным препаратам из группы НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции у беременных. В актуальных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «ВИЧ-

инфекция у беременных» (2020) данный АРВП перенесен из группы предпочтительных в альтернативные. Таким образом, современные схемы АРТ для профилактики перинатальной передачи ВИЧ позволяют свести к минимуму возникновение нежелательных явлений у беременных.

Важную роль в терапии беременных с ВИЧ-инфекцией играет максимально раннее начало медикаментозной терапии, а также мониторинг клинико-лабораторных показателей в динамике на фоне применения АРТ. Это позволяет не только снизить вирусную нагрузку ВИЧ, но и способствует своевременному выявлению проблем, обусловленных приемом ЛП, принятию мер по их устранению, что приводит к общему сохранению здоровья и делает протекание беременности более безопасным. При этом в каждом конкретном клиническом случае требуется обязательный расчет соотношения риска и пользы, учитывая при этом особенности здоровья матери.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11 января 2011 г. № 1 «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». М., 2011. [Resolution No. 1 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 11, 2011 «On approval of Sanitary Rules 3.1.5.2826-10 «Prevention of HIV infection». Moscow, 2011. (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12084824>.
2. Соколова Т.Н., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В. и др. Особенности течения ВИЧ-инфекции и механизмы формирования патологии беременности у жительниц субарктического региона // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020. № 2. С. 57–69. [Sokolova T.N., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. et al. Course of HIV infection and mechanisms of pregnancy failure development in women living in the Subarctic region. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2020, No. 2, pp. 57–69 (In Russ.)]. doi: 10.34014/2227-1848-2020-2-57-69.
3. Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 47. М., 2023. [Specialized Scientific Research Department for the prevention and control of AIDS. HIV infection. Newsletter No. 47. Moscow, 2023 (In Russ.)]. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf>.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у беременных». М., 2021. [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «HIV infection in pregnant women». Moscow, 2021 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/717_1.
5. Eggleston J.S., Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) // *StatPearls. Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing; July 3, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533>.
6. Boyd S.D., Sampson M.R., Viswanathan P. et al. Cobicistat-containing antiretroviral regimens are not recommended during pregnancy: viewpoint // *AIDS*. 2019. Vol. 33, No. 6. P. 1089–1093. doi: 10.1097/QAD.0000000000002163.
7. Бикмухаметов Д.А. Влияние индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированного пациента на приверженность антиретровирусной терапии: специальность 14.00.10: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бикмухаметов Дамир Амирович. Казань, 2007. 23 с. [Bikmukhametov D.A. The influence of individual characteristics of an HIV-infected patient on adherence to antiretroviral therapy: specialty 14.00.10: abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / Bikmukhametov Damir Amirovich. Kazan, 2007. 23 p. (In Russ.)]. URL: <https://elibrary.ru/njetlf>.
8. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин: позиция клинического фармаколога // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 10–11 июня 2019 года*. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. С. 235–237. [Vasilevsky I.V. Gestational safety in the pharmacotherapy of HIV infection in pregnant women: the position of a clinical pharmacologist. *Current issues of HIV infection: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, June 10–11, 2019*. St. Petersburg: St. Petersburg public organization «Human and his health», 2019, pp. 235–237 (In Russ.)]. URL: <https://elibrary.ru/mwaqrh>.

9. Кевра М.К., Хапалюк А.В., Гавриленко Л.Н. и др. Клиническая фармакология: учебное пособие под ред. М. К. Кевра. Минск: Вышэйшая школа, 2015. 575 с. [Kevra M.K., Khapalyuk A.V., Gavrilenko L.N. et al. Clinical pharmacology: a textbook / ed. by M. K. Kevr. Minsk: Higher School, 2015. 575 p. (In Russ.).] ISBN 978-985-06-2454-3.
10. Pariente G., Leibson T., Carls A. et al. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, No. 11. e1002160. doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
11. Lamorde M., Wang X., Neary M. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy and Post-Partum // *Clin. Infect. Dis.* 2018. Vol. 67, No. 5. P. 785–790. doi: 10.1093/cid/ciy161.
12. Chilaka V.N., Konje J.C. HIV in pregnancy — An update // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021. Vol. 256. P. 484–491. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.034.
13. Rukmangathen R., Brahmanapalli V.D., Thammisetty D.P. et al. Study of adverse drug reactions to antiretroviral therapy in a tertiary care hospital, Tirupati // *Perspect. Clin. Res.* 2020. Vol. 11, No. 4. P. 158–163. doi: 10.4103/picr.PICR_133_18.
14. Phoswa W.N., Naicker T., Ramsuran V., Moodley J. The Role of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on Interleukin 17A (IL-17A) in Normotensive and Preeclamptic Black South African Women // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 2020. P. 3417632. doi: 10.1155/2020/3417632.
15. Yu Sh G., Yuones H., Elena B., Omar A.B., Hadi N.R., Ahmad A.H. Features of HIV/AIDS pharmacotherapy in pregnant women // *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74, No. 12. P. 3226–3229. doi: 10.36740/WLek202112118.
16. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission. *World Health Organization*. 2022. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/guidelines-panel-members?view=full>.
17. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS Policy. The Antiretroviral Pregnancy Registry. *Wilmington*. 2024. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/safety-toxicity-arv-agents-pregnancy-registry>
18. Руководство EACS, версия 12.0, октябрь 2023 года. *Европейское клиническое общество по изучению СПИДа (European AIDS Clinical Society, EACS)*. 2023. URL: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0_ru.pdf.
19. Pinheiro E.A., Stika C.S. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care // *Semin Perinatol.* 2020. Vol. 44, No. 3. P. 151221. doi: 10.1016/j.sempri.2020.151221.
20. Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Version. Geneva: *World Health Organization*; 2010. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304944>.
21. Phillips T., Cois A., Remien R.H. et al. Self-Reported Side Effects and Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Pregnant Women under Option B+: A Prospective Study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 10. P. e0163079. doi: 10.1371/journal.pone.0163079.
22. Zuk D.M., Hughes C.A., Foisy M.M. et al. Adverse effects of antiretrovirals in HIV-infected pregnant women // *Ann. Pharmacother.* 2009. Vol. 43, No. 6. P. 1028–1035. doi: 10.1345/aph.1L689.
23. Joseph N.T., Satten G.A., Williams R.E. et al. The Effect of Antiretroviral Therapy for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 in Pregnancy on Gestational Weight Gain // *Clin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 75, No. 4. P. 665–672. doi: 10.1093/cid/ciab994.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 16.04.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. В. Матвеев. Вклад в сбор данных — А. В. Матвеев, С. П. Марьяненко, Е. А. Егорова. Вклад в анализ данных и выводы — А. Н. Усеинова, Е. А. Егорова, А. М. Бейтуллаев. Вклад в подготовку рукописи — Е. А. Егорова, С. П. Марьяненко, А. Н. Усеинова, А. М. Бейтуллаев.

Сведения об авторах:

Усеинова Асие Наримановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: mametova.as@mail.ru; ORCID 0000–0003–0725–5455;

Марьяненко София Павловна — студентка VI курса специальности 31.05.01 Лечебное дело, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: sofiya-maryanenko@mail.ru; ORCID 0000–0003–0765–5336;

Егорова Елена Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: egorovapharm@mail.ru; ORCID 0000–0003–4012–2523;

Матвеев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: avmcsmu@gmail.com; ORCID 0000–0002–6636–3950;

Бейтуллаев Асан Марленович — аспирант первого года обучения, ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 295021, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: asan25.2001@gmail.com; ORCID 0000–0002–8059–7075.

УДК 616.98:616-082:616-036.1:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-73-80>

ОПЫТ НАЧАЛА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

¹К. В. Козлов, ¹М. А. Булыгин*, ^{1,2}В. Д. Шамигулов, ¹К. Д. Кичеров, ¹О. В. Мальцев, ¹Д. М. Шахманов, ^{1,3}Ю. И. Буланьков,
¹И. М. Улюкин, ¹Ю. И. Ляшенко

¹Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

²1472 Военно-морской клинический госпиталь, Севастополь, Россия

³Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

Военнослужащие составляют отдельную группу населения со своими особенностями распространения и течения ВИЧ-инфекции, связанными с военным бытом, характером и физиологией военного труда. В то же время предполагается, что не менее 2,2% мужского населения мобилизационного возраста в России инфицированы ВИЧ.

Цель: анализ и обобщение опыта клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии по назначению антиретровирусной терапии военным.

Материалы и методы составили все истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике в период с марта 2022 по сентябрь 2024 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция» (n=107). На втором этапе исследования выбраны случаи, в которых потребовалось назначение антиретровирусной терапии (n=42).

Результаты и их обсуждение. У 88% пациентов ВИЧ-инфекция в клинике выявлялась на стадии вторичных заболеваний. У 83,3% был определен тяжелый иммунодефицит по классификации иммунных нарушений Всемирной организации здравоохранения. Средние показатели уровня CD4⁺-лимфоцитов составили 151±49 кл/мкл (11,3±2,9%). Наиболее часто назначаемой схемой антиретровирусной терапии являлась комбинация ламивудина, тенофовира и долутегравира.

Заключение. Особенностью военно-медицинских организаций является вхождение в них инфекционных отделений как структурных подразделений, что выгодно отличает их от гражданских многопрофильных стационаров в плане комплексного подхода к ведению и уникальной возможности одновременного оказания медицинской помощи полиморбидным пациентам мультидисциплинарной командой в условиях одной медицинской организации. Приобретенный опыт ведомственной медицины может быть полезен в совершенствовании оказания качественной медицинской помощи и гражданскому населению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, военнослужащие, военно-медицинская организация, антиретровирусная терапия, мультидисциплинарное ведение больных

* Контакт: Булыгин Максим Алексеевич, kotosupa@gmail.com

EXPERIENCE OF BEGINNING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN A MILITARY MEDICAL ORGANIZATION

¹K. V. Kozlov, ¹M. A. Bulygin*, ^{1,2}V. D. Shamigulov, ¹K. D. Kichero, ¹O. V. Maltsev, ¹D. M. Shakhmanov, ^{1,3}Yu. I. Bulan'kov,
¹I. M. Uliukin, ¹Yu. I. Lyashenko

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²1472 Navy Clinical Hospital, Sevastopol, Russia

³Saint Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia

Military personnel constitute a separate cohort of the population with characteristic features of the spread and course of HIV infection associated with military life, the nature and physiology of military labor. At the same time, it is assumed that more than 2.2% of the male population of mobilization age in Russia are HIV affected.

The aim: analysis and generalization of the experience of the infectious diseases clinic of the Military Medical Academy in prescribing antiretroviral therapy.

Material and methods included all case histories of patients who were hospitalized in the clinic from March 2022 to September 2024 with a diagnosis of HIV infection (n=107). At the second stage of the study, cases requiring antiretroviral therapy were selected (n=42).

Results and discussion. 88% of patients were in the stage of secondary diseases of HIV infection. Severe immunodeficiency according to the classification of immune disorders of the World Health Organization was determined in 83,3%. The average CD4⁺ lymphocyte level was 151 ± 49 cells/ μ l ($11.3 \pm 2.9\%$). The most frequently prescribed antiretroviral therapy regimen was a combination of lamivudine, tenofovir and dolutegravir.

Conclusion. A distinctive feature of military medical organizations is the inclusion of infectious disease departments as structural units, which distinguishes them from civilian multidisciplinary hospitals in terms of patient's integrated management. It has become possible to simultaneously provide medical care to polymorbid patients by a multidisciplinary team in the conditions of a single medical organization. The experience of departmental medicine can be useful in providing high-quality medical care to the civilian population.

Keywords: HIV, military personnel, military medical organization, antiretroviral therapy, multidisciplinary patient care

* Contact: *Bulygin Maksim Alekseevich, kotosupa@gmail.com*

© Козлов К.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Козлов К.В., Булыгин М.А., Шамигулов В.Д., Кичеров К.Д., Мальцев О.В., Шахманов Д.М., Буланьков Ю.И., Улюкин И.М., Ляшенко Ю.И. Опыт начала антиретровирусной терапии в военно-медицинской организации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 73–80, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-73-80>.

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

For citation: Kozlov K.V., Bulygin M.A., Shamigulov V.D., Kichero K.D., Maltsev O.V., Shakhmanov D.M., Bulan'kov Yu.I., Uliukin I.M., Lyashenko Yu.I. Experience of beginning antiretroviral therapy in a military medical organization // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 73–80, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-73-80>.

Введение. Существующая система противодействия ВИЧ-инфекции в Вооруженных Силах Российской Федерации (ВС РФ) доказала свою эффективность. Ее ключевыми компонентами являлись: обязательное обследование при призыве на военную службу и заключении первого контракта, обязательный периодический скрининг военнослужащих (не реже 1 раза в 3 года), «исключительный» (барьерный) характер военно-врачебной экспертизы (ВВЭ) [1, 2].

Однако условия специальной военной операции внесли свои коррективы в виде необходимости быстрого пополнения рядов ВС РФ за счет лиц, призванных в рамках частичной мобилизации или добровольно поступивших на военную службу. Это привело к выявлению ряда проблем, связанных с отсутствием барьерного скрининга, и случаев сокрытия диагноза [3].

Среди лиц в возрасте от 15 до 49 лет пораженность ВИЧ в России составляет 1,4%. Среди всех

россиян, живущих с ВИЧ, мужчины составляют 62,4%, но, по экспертным оценкам, еще до 50% пациентов не знают о своем диагнозе. Таким образом, предполагается, что не менее 2,2% мужского населения мобилизационного возраста инфицированы ВИЧ¹.

Военнослужащие составляют отдельную группу населения с характерной спецификой распространения и течения ВИЧ-инфекции, связанной с особенностями военного труда (бытовыми, психологическими, повышенным травматизмом и др.). По оценкам UNAIDS (англ. — Joint United Nations Programme on HIV/AIDS — Объединенная программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД), выполненным в 1998 г., в мирное время риски заболевания инфекциями, передающимися половым путем, у военнослужащих в 2–5 раз выше, чем в гражданской популяции. В период военных конфликтов разница может кратно увеличиваться². Данные тенденции могут быть харак-

¹ ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г. [Электронный ресурс] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/> (дата обращения: 14.08.2024 г.).

² AIDS and the Military, UNAIDS Point of View (UNAIDS Best Practice Collection) [Электронный ресурс] // UNAIDS. — Режим доступа: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/militarypv_en_0.pdf (дата обращения: 14.08.2024 г.).

терны и для военнослужащих ВС РФ, что подтверждалось исследованием заболеваемости в период контртеррористической операции на территории Северо-Кавказского региона [4, 5]. Свои особенности накладывает и существование в России, как и в других развитых странах, отдельной системы военного здравоохранения [6].

В соответствии со статьей 16 Федерального закона «О статусе военнослужащих»¹ военнослужащие при отсутствии по месту службы отделений/специалистов/оборудования имеют право на получение медицинской помощи в гражданских учреждениях. Расходы, связанные с этим, возмещаются в порядке, установленном отдельным Постановлением Правительства. В то же время, на основании статьи 4 Федерального закона «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)»², государством гарантируется предоставление медицинской помощи лицам, живущим с ВИЧ (ЛЖВ) — гражданам Российской Федерации в соответствии с программой государственных гарантий. Разделом V Программы государственных гарантий на 2024 год³ определено, что медицинская помощь при ВИЧ/СПИД не включается в базовую программу обязательного медицинского страхования (ОМС) и финансируется из средств федерального бюджета и бюджета субъекта РФ. Таким образом, территориальные центры по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (центры СПИД) получают федеральное финансирование независимо от наличия у пациента полиса ОМС, а значит не несут дополнительных расходов, которые должно возмещать Минобороны России за лечение военнослужащего.

Кроме того, в соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава России в 2020 году⁴ (далее — КР), решение о начале проведения антиретровирусной терапии (АРТ) принимается врачебной комиссией

территориального центра СПИД, а в случае передачи полномочий по лечению пациента другой медицинской организации Центр СПИД осуществляет контролируемую функцию. Фактически межведомственное взаимодействие на уровне центров СПИД и инфекционных отделений военно-медицинских организаций различается в разных регионах и в ряде случаев остается недостаточно эффективным [7, 8].

Необходимость анализа и обобщения опыта самостоятельного назначения АРТ в системе военного здравоохранения определила цель настоящего исследования.

Цель: анализ и обобщение опыта клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии (далее — клиника) по назначению АРТ.

Материалы и методы. Материалы исследования составили все истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике в период с марта 2022 г. по сентябрь 2024 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Из общего массива данных на втором этапе исследования выбраны случаи, в которых потребовалось назначение АРТ. Работа выполнена в соответствии с положениями нормативных документов о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. Статистическая обработка выполнялась в программе Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. За указанный период в клинике находилось на лечении 107 пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция. Из них у 34 АРТ была начата впервые в условиях клиники, у 8 была возобновлена прерванная АРТ, у 13 — продолжена или скорректирована ранее получаемая специфическая терапия.

Всего начата или возобновлена после перерыва АРТ была 42 пациентам (100% — мужчины). Средний возраст составил $40,5 \pm 2,7$ года. 69% обследуемых поступили в клинику переводом из другого подразделения Военно-медицинской академии, 31% — направлены в клинику первично. 67% впервые узнали о диагнозе ВИЧ-инфекция в рамках текущей госпитализации, 19% ранее

¹ Федеральный закон «О статусе военнослужащих» от 27 мая 1998 года №76-ФЗ // Российская газета. 1998. 2 июн.

² Федеральный закон «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» от 30 марта 1995 года № 38-ФЗ // Российская газета. 1995. 12 апр.

³ Постановление правительства Российской Федерации «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» от 28 декабря 2023 года № 2353. Официальный интернет-портал правовой информации, 29 декабря 2023 года, № 0001202312290105.

⁴ ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации, год утверждения: 2020 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/79> (дата обращения: 14.08.2024 г.).

знали о диагнозе, но прервали АРТ, 14% — знали о диагнозе и не получали АРТ. Из 42 пациентов у 21% (n=9) потребовалось лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Стадии заболевания распределились следующим образом: стадия первичных проявлений 2Б (острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний) — 2,4%, стадия 3 (субклиническая) — 9,5%, стадия вторичных заболеваний 4А — 9,5%, 4Б — 19%, 4В — 59,5%.

Всем пациентам выполняли определение иммунного статуса (уровни CD4⁺-лимфоцитов, CD8⁺-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса — ИРИ). Результаты представлены в таблице.

быстрого начала АРТ понимали выявление ВИЧ-инфекции во 2 или 4 стадиях заболевания, вирусную нагрузку более 10⁵ копий/мл или иммуносупрессию с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. Так, было решено, что при готовности пациента и наличии его согласия лечение может быть начато сразу после постановки диагноза, если нет клинических противопоказаний для приема АРТ. При необходимости принятия решения о начале АРТ в неотложном порядке КР рекомендуются определение стадии болезни по Российской классификации и определение уровня CD4⁺-лимфоцитов. АРТ начинали после выполнения необходимых диагностических мероприятий. Среднее время, прошедшее

Таблица

Средние значения показателей иммунограммы у пациентов, начавших или возобновивших антиретровирусную терапию в условиях клиники

Table

Average values of immunogram indices in patients who started or resumed ART in a clinic setting				
Показатель	Единица измерения	Норма	Среднее значение	95% доверительный интервал
Лейкоциты	109/л	4,0–8,8	5,2	4,0–6,3
Лимфоциты	109/л	1,2–2,5	1,2	0,9–1,4
	%	19–37	27	21,6–31,6
CD4 ⁺ -лимфоциты	кл/мкл	500–1200	151	102–200
	%	30–50	11,3	8,4–14,2
CD8 ⁺ -лимфоциты	кл/мкл	300–900	800	620–980
	%	20–30	64,6	60,9–68,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (ИРИ)	—	1,2–2,5	0,2	0,13–0,26

В соответствии с классификацией иммунных нарушений Всемирной организации здравоохранения пациенты распределялись следующим образом:

- незначительный иммунодефицит или его отсутствие (CD4⁺ более 500 кл/мкл) — 2,4%;
- умеренный иммунодефицит (CD4⁺ 350–499 кл/мкл) — 4,8%;
- выраженный иммунодефицит (CD4⁺ 200–349 кл/мкл) — 9,5%;
- тяжелый иммунодефицит (CD4⁺ менее 200 кл/мкл или менее 15%) — 83,3% (n=35).

Перед началом АРТ пациентам выполнялось количественное исследование РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка). Результаты варьировались от 1,5×10³ копий/мл до 9,8×10⁶ копий/мл и не коррелировали с результатами иммунограммы и стадией заболевания, что, вероятно, может быть объяснено малым размером выборки.

АРТ начинали по критериям быстрого или неотложного начала в соответствии с действующими КР. Под критериями неотложного начала АРТ понимали иммуносупрессию с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. Под критериями

от поступления пациента в клинику до старта АРТ, составило 12,6±5,5 дней.

В 64,3% случаев АРТ назначали по критериям неотложного начала. В 31% случаев АРТ назначали по критериям быстрого начала. В 4,8% (n=2) случаев АРТ возобновлялась после перерыва по просьбе пациентов с учетом выраженной коморбидности и высокого риска быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции.

При выборе схемы АРТ в соответствии с КР в подавляющем большинстве случаев использовали предпочтительные схемы первого ряда. Нуклеотидную основу составляли комбинации ламивудина (ЗТС) и тенофовира дизопроксила фумарата (ТДФ) (92,9%); ЗТС и зидовудина (ЗДВ) (4,8%), эмтрици-табина (ФТС) и ТДФ (2,4%). Значимо меньшее использование ФТС, чем ЗТС, в нуклеотидной основе схемы определялось ограниченной доступностью ФТС. ЗДВ в нуклеотидной основе использовали в связи с его высоким индексом проникновения через гематоэнцефалический барьер при вторичных заболеваниях с поражением центральной нервной системы. Абакавир (АВС) не использовали в связи

с невозможностью быстрого проведения анализа на HLA B57:01 для исключения возможной реакции гиперчувствительности к препарату.

Третьим препаратом в схеме АРТ был долутеграви́р (DTG) (66,6%), эфавиренз 600 мг (EFV600) (28,6%) или лопинавир/ритонавир (LPV/r) (4,8%). Выбор DTG определяла его принадлежность к ингибиторам интегразы, что означает минимальные межлекарственные взаимодействия и низкий уровень нежелательных эффектов. Эфавиренз в дозировке 400 мг (EFV400) не использовали в связи с невозможностью выполнения анализа на резистентность вируса.

Таким образом, наиболее часто назначаемой схемой АРТ являлась комбинация ЗТС+TDF+DTG, соответствующая клиническим протоколам EACS (англ. European AIDS Clinical Society — Европейское клиническое сообщество по борьбе со СПИДом)¹.

Всего в условиях клиники инфекционных болезней коррекция схемы АРТ потребовалась пяти пациентам:

1) замена EFV600 на LPV/r (нейротоксичность, жалобы пациента на головокружение);

2) замена LPV/r на DTG (выраженные диспептические расстройства, жалобы пациентов на тошноту, рвоту, диарею) — 2 случая;

3) замена TDF на тенофовира алафенамид (ТАФ) (снижение клиренса креатинина);

4) замена FTC на ЗТС (отсутствие FTC и невозможность закупки).

Средняя длительность лечения в клинике от старта АРТ до выписки составила $40,4 \pm 10,4$ дня. Пациентам, находившимся в клинике на 30-е сутки лечения, выполнялось контрольное исследование вирусной нагрузки, которая не превышала $3,3 \times 10^3$ копий/мл. Случаев вирусологической неэффективности АРТ не зафиксировано. После выписки из клиники пациентам рекомендовалось дальнейшее продолжение диспансерного наблюдения и получение АРТ в «Центрах СПИД» по месту жительства.

Вторичные заболевания у пациентов диагностировали и лечили в соответствии с КР. Также в соответствии с иммунным статусом осуществлялись профилактика туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, церебрального токсоплазмоза, манифестной

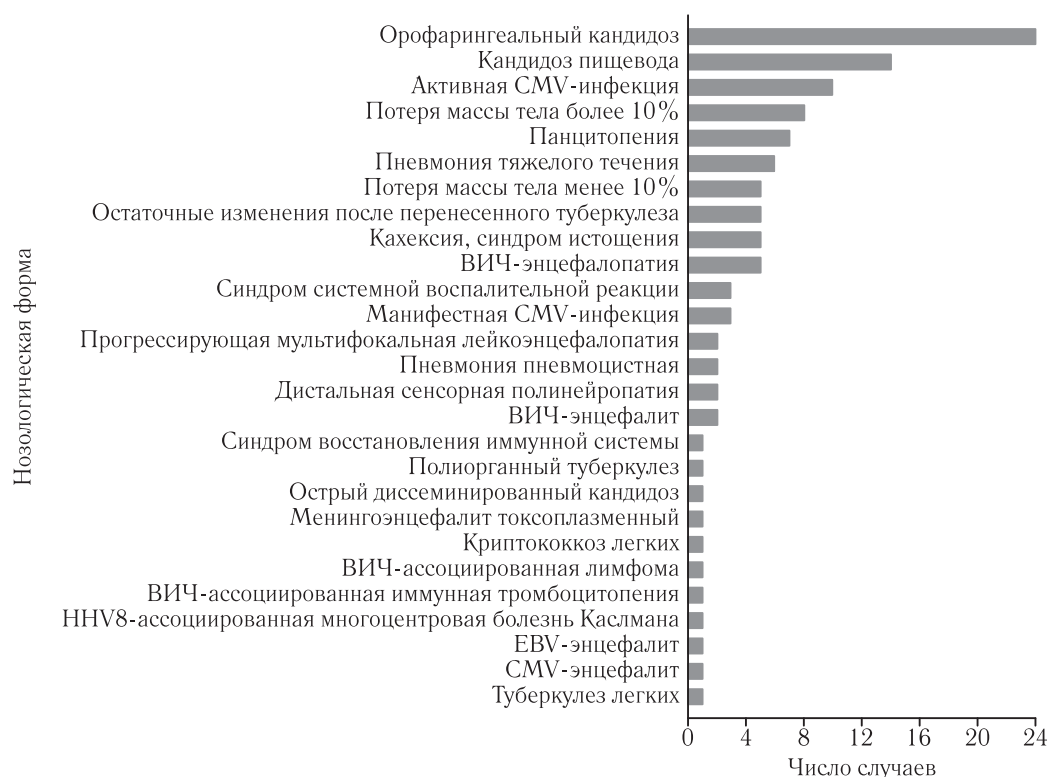


Рисунок. Количество случаев вторичных заболеваний у пациентов, начавших или возобновивших антиретровирусной терапии в условиях клиники

Figure. The incidence of secondary diseases in patients who started or resumed ART in the clinic

¹ EACS guidelines, version 12.0, October 2023 [Электронный ресурс] // EACS. Режим доступа: <http://eacs.sanfordguide.com> (дата обращения: 15.08.2024 г.).

цитомегаловирусной (CMV) инфекции, нетуберкулезных микобактериозов. Частота встречаемости различных вторичных заболеваний у пациентов представлена на рисунке.

Коморбидность с хроническим гепатитом С была установлена в 36% случаев. Хронический гепатит В у пациентов в исследовании не выявлен ни в одном случае, однако нельзя исключать наличия у части пациентов HBsAg-негативной HBV-инфекции. Исследование на наличие антител к HBc-антигену вируса не выполнялось.

Таким образом, проводимое в клинике комплексное лечение, включающее раннее назначение, коррекцию и возобновление АРТ, профилактику и лечение вторичных заболеваний, оказание помощи по конкурирующей и сопутствующей патологии, было высокоэффективным, что позволяет обобщить и передавать данный опыт врачам-инфекционистам медицинских организаций по всей стране. Опыт клиники используется на курсах повышения квалификации, в том числе в рамках непрерывного медицинского образования, а также в ходе телемедицинских консультаций.

Заключение. Инфекционные отделения военных госпиталей с 2022 года столкнулись с новой для себя задачей по лечению ЛЖВ на стадии вторичных заболеваний, причинами которой, кроме изменения структуры входящего потока, являлись длительное естественное течение заболевания, ухудшение здоровья в период пребывания в условиях выраженных физических и психоэмоциональных перегрузок, прерванная АРТ и длительное нахождение пациентов в стационаре в связи с тяжелыми сопутствующими состояниями и травмами [9, 10].

В то же время в соответствии с ранее приведенным материалом UNAIDS, военная служба обеспечивает уникальную возможность просвещения и проведения мероприятий по профилактике ВИЧ/СПИД среди большой аудитории слушателей в условиях высокой дисциплины и организованности. Кроме того, ведомственная медицина сама по себе является более гибкой и способна быстрее реагировать на изменяющиеся внешние условия, что было продемонстрировано в период пандемии новой коронавирусной инфекции и в других сложных условиях жизнедеятельности [11].

В настоящем исследовании продемонстрирован опыт ведущего инфекционного стационара в системе военного здравоохранения по оказанию качественной и эффективной комплексной медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Особенностью военно-медицинских организаций является вхождение в них инфекционных отделений (центров, клиник) как структурных подразделений, что выгодно отличает их от гражданских многопрофильных стационаров. Так, стало возможно применить комплексный подход к ведению и появилась уникальная возможность одномоментного оказания медицинской помощи полиморбидным пациентам мультидисциплинарной командой в условиях одной медицинской организации. Пациенты, включенные в настоящее исследование, кроме получения медицинской помощи по поводу ВИЧ-инфекции, в то же время получали лечение по поводу тяжелых сочетанных травм с последующей протезно-ортопедической помощью, терапевтической патологии (пульмонологической, кардиологической, эндокринологической), по профилям неврологии, нейрохирургии, онкологии, онкогематологии, фтизиатрии. Приобретенный опыт ведомственной медицины в дальнейшем может быть полезен и в совершенствовании качественной медицинской помощи гражданскому населению.

На данный момент проблемным остается вопрос взаимодействия с учреждениями гражданского здравоохранения. Так, получение данных из Федерального регистра лиц, инфицированных ВИЧ, по-прежнему возможно только на основании письменного персонализированного запроса. Кроме того, определенные трудности представляет механизм обеспечения препаратами АРТ пациента в период между выпиской из клиники до момента прибытия в Центр СПИД по месту жительства после увольнения с военной службы.

В настоящее время недостаточно изучено влияние длительности нахождения ЛЖВ в условиях военной службы, связанной с наличием выраженных физических и психоэмоциональных перегрузок, на течение ВИЧ-инфекции (как естественное, так и на фоне АРТ), что и определяет направления будущих научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В. и др. 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. et al. 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.
2. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В. и др. 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. et al. 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.
3. Азаров, И.И., Пищугин Д.Ю., Бутаков С.С., Малиновский А.А., Голубков А.В. Особенности санитарно-эпидемиологической обстановки по ВИЧ-инфекции в Вооруженных Силах Российской Федерации и пути ее стабилизации // *Военно-медицинский журнал*. 2024. Т. 345, № 9. С. 47–53. [Azarov I.I., Pishchugin D.Yu., Butakov S.S., Malinovsky A.A., Golubkov A.V. Features of the Sanitary and Epidemiological Situation Regarding HIV infection in the Armed Forces of the Russian Federation and Ways to Stabilize it. *Military-Medical Journal*, 2024, Vol. 345, No. 9, pp. 47–53 (In Russ.)).
4. Казаков С.П., Сухомлинов В.В., Ботиева В.И. Анализ уровня и структуры заболеваемости сифилисом, ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами А, В, D, С в Объединенной группировке войск на Северном Кавказе // *Военно-медицинские аспекты ВИЧ-инфекции: тезисы докладов научной конференции*. 2001. С. 35–37. [Kazakov S.P., Sukhomlinov V.V. Botieva V.I. Analysis of the Level and Structure of morbidity with Syphilis, HIV, Viral Hepatitis A, B, D, C in the Joint Group of Troops in the North Caucasus. *Military Medical Aspects of HIV: Abstracts of Reports of Scientific Conference*, 2001, pp. 35–37 (In Russ.)).
5. Булыгин М.А., Буланьков Ю.И., Улюкин И.М., Орлова Е.С. ВИЧ-инфекция в армиях мира // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12. № 3, прил. 1. С. 24–31. [Bulygin M.A., Bulankov Yu.I., Uliukin I.M. Orlova E.S. HIV in the World's Armies. *Journal Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 3, suppl. 1, pp. 24–31 (In Russ.)).
6. Безденежных, Т.П., Лукьянцева Д.В. Обзор существующей практики организации и финансирования оказания медицинской помощи военнослужащим и сотрудникам военных ведомств развитых стран // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018. Т. 11, № 2. С. 68–75. [Bezdenezhnykh T.P., Lukiyanseva D.V., Practice of Organizing and Financing the Departmental Healthcare System for the Military in Developed Countries: a Review. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*, 2018, Vol. 11, No. 2, pp. 68–75 (In Russ.)). doi: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.068-075.
7. Буланьков, Ю.И., Орлова Е.С., Булыгин М.А., Улюкин И.М. Проблемы оказания медицинской помощи военнослужащим с выявленной ВИЧ-инфекцией // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: материалы международной научно-практической конференции*. 2020. С. 124–125. [Bulankov Yu.I., Orlova E.S. Bulygin M.A., Uliukin I.M. Problems of Providing Medical Care to Military Personnel with Diagnosed HIV. *Current Issues of HIV. Maternal and Child Protection: Materials of the International Scientific and Practical Conference*, 2020, pp. 124–125 (In Russ.)).
8. Булыгин М.А. Буланьков Ю.И., Орлова Е.С., Улюкин И.М. Доступность получения медицинской помощи в центрах СПИД для военнослужащих Минобороны России // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11. № 3, прил. 1. С. 126. [Bulygin M.A., Bulankov Yu.I., Orlova E.S., Uliukin I.M. Accessibility of Medical Care in AIDS centers for Military Personnel of the Russian Ministry of Defence. *Journal Infectology*, 2019, Vol. 11, No. 3, suppl. 1, p. 126 (In Russ.)). doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3S1.
9. Евдокимов В.И., Сивашенко П.П., Григорьев С.Г., Емельянов А.Ю. Роль основных болезней в формировании показателей заболеваемости офицеров Вооруженных сил России в 2003–2016 гг. // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018. № 1. С. 19–29. [Evdokimov V.I., Sivashchenko P.P., Grigor'ev S.G., Emelianov A.Yu. The Role of major Diseases in Forming the Morbidity Indicators in Officers of the Russian Armed Forces in 2003–2016. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2018, No 1, pp. 19–29 (In Russ.)). doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-19-29.
10. Орлова Е.С., Буланьков Ю.И., Улюкин И.М. ВИЧ-инфекция в Вооруженных Силах России на современном этапе // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020. Т. 39, № S3–2. С. 126–130. [Orlova E.S., Bulankov Yu.I., Uliukin I.M. HIV Infection in the Armed Forces of Russia at the Present State. *News of Russian Military-Medical Academy*, 2020, Vol. 39, No S3–2, pp. 126–130 (In Russ.)).
11. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Ивченко Е.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // *Вестник Российской академии наук*. 2022. Т. 92, № 7. С. 699–706. [Kryukov E.V., Trishkin D.V., Salukhov V.V., Ivchenko E.V. Military Medicine Experience in the Fight against the New Coronavirus Infection. *Herald of Russian Academy of Sciences*, 2022, Vol. 97, No 7, pp. 699–706 (In Russ.)). doi: 10.31857/S086958732207009X.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 18.09.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — М. А. Булыгин, К. В. Козлов, Ю. И. Буланьков. Вклад в сбор данных — М. А. Булыгин, В. Д. Шамигулов, К. Д. Кичеров. Вклад в анализ данных и выводы — М. А. Булыгин, И. М. Улюкин. Вклад в подготовку рукописи — М. А. Булыгин, О. В. Мальцев, Д. М. Шахманов, Ю. И. Ляшенко.

Сведения об авторах:

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры инфекционных болезней 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: kosttiak@mail.ru; ORCID 0000-0002-4398-7525;

Булыгин Максим Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней 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: kotosupa@gmail.com; ORCID 0000-0003-1995-0092;

Шамигулов Валерий Давлетгулович — старший ординатор инфекционного отделения ФГБУ «1472 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; 299001, Севастополь, Госпитальный спуск, д. 1; e-mail: valera.shamigulov.95@mail.ru; ORCID 0000-0002-0095-4379;

Кичеров Константин Дмитриевич — адъюнкт при кафедре инфекционных болезней 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: kumbra@mail.ru; ORCID 0000-0002-4506-0926;

Мальцев Олег Вениаминович — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней 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: olegdzein-m@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6286-9946;

Шахманов Дмитрий Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней 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: dmitry.shakhmanov@yandex.ru;

Буланков 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 образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; профессор кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: dr.bulankov@mail.ru; ORCID 0000-0001-9004-6907;

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;

Ляшенко Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней 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: mister.lishenko@mail.ru.

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-81-89>

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

¹О. В. Филинчук*, ¹Ю. А. Логинова, ¹И. В. Рюмкина, ²А. С. Аллилуев¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия²Томский фтизиопульмонологический медицинский центр, Томск, Россия

Цель. Выявить медико-социальные особенности туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Для анализа использованы сведения о 1234 впервые выявленных пациентах с верифицированным туберкулезом органов дыхания с наличием или отсутствием ВИЧ-инфекции двух периодов наблюдения (с января 2017 по март 2019 и с ноября 2019 по декабрь 2021 г.).

Задачи исследования. Провести динамический анализ клинико-эпидемиологических данных пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (ТБ) и ВИЧ-инфекцией; определить уровень лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Результаты и их обсуждение. Впервые выявленный больной ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, проживающий на территории с высоким распространением ВИЧ (Томская область), это в основном городской житель, молодой мужчина в возрасте 18–40 лет, имеющий стаж ВИЧ-инфекции 3 и более лет, в четверти случаев не состоящий на учете по ВИЧ, в 60% случаев — с глубоким иммунодефицитом. В динамике наблюдения растет доля больных с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мл с (53,3% и 60,9%, соответственно, $p=0,07$), и как патогенетический итог выраженного иммунодефицита пропорционально увеличивается доля пациентов с диссеминированным распространенным туберкулезом легких (49,8% и 63,8%, соответственно, $p=0,001$); первичная множественная лекарственная устойчивость возбудителя достигает частоты встречаемости при ТБ/ВИЧ 43,1%, у пациентов без ВИЧ-инфекции — 23,8% ($p<0,001$).

Заключение. Впервые выявленный туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов в регионе с высокой распространенностью ВИЧ (Томская область) характеризуется запущенным тяжелым течением с высокой частотой МЛУ МБТ без динамического улучшения.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, факторы риска, микобактерии туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость

* Контакт: Филинчук Ольга Владимировна, filinyuk.olga@yandex.ru

MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT OF A NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS PATIENT WITH HIV INFECTION IN THE TOMSK REGION

¹O. V. Filinyuk*, ¹Yu. A. Loginova, ¹I. V. Ryumkina, ²A. S. Alliluev¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

The aim. To identify the medical and social features of respiratory tuberculosis in newly diagnosed patients in combination with HIV infection.

Materials and methods. For the analysis, information was used on 1,234 newly diagnosed patients with verified respiratory tuberculosis with or without HIV infection during two follow-up periods (from January 2017 to March 2019 and from November 2019 to December 2021).

Objectives of the study. To conduct a dynamic analysis of clinical and epidemiological data of patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis and HIV infection; to determine the level of multiple drug resistance of MBT to anti-tuberculosis drugs.

Results and discussion. A newly diagnosed patient with HIV-associated tuberculosis living in an area with a high prevalence of HIV (Tomsk region) is mainly an urban resident, a young man aged 18–40 years, with an HIV infection history of 3 or more

years, not registered for HIV in a quarter of cases, and with severe immunodeficiency in 60% of cases. During the observation period, the proportion of patients with a CD4 lymphocyte level below 200 cells/ml increases (53.3% and 60.9%, respectively, $p=0.07$), and as a pathogenetic result of severe immunodeficiency, the proportion of patients with disseminated pulmonary tuberculosis increases proportionally (49.8% and 63.8%, respectively, $p=0.001$); primary multiple drug resistance of the pathogen reaches a frequency of occurrence of 43.1% in TB/HIV, and 23.8% in patients without HIV infection ($p<0.001$).

Conclusion. First identified tuberculosis in HIV-infected patients in the region with high prevalence of HIV (Tomsk region) is characterised by an advanced severe course with a high frequency of MDR MBT without dynamic improvement.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, risk factors, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance

* Contact: *Filinyuk Olga Vladimirovna, filinyuk.olga@yandex.ru*

© Филинук О.В. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Филинук О.В., Логинова Ю.А., Рюмкина И.В., Аллилуев А.С. Медико-социальный портрет впервые выявленного больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в Томской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 81–89, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-81-89>.

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

For citation: Filinyuk O.V., Loginova Yu.A., Ryumkina I.V., Alliluev A.S. Medical and social portrait of a newly diagnosed tuberculosis patient with HIV infection in the Tomsk region // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 81–89, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-81-89>.

Введение. По данным сведений из форм федерального статистического наблюдения в Российской Федерации за последнее десятилетие стабильно снижается заболеваемость туберкулезом (ТБ), в среднем на 4,0–9,4% в год. В 2023 г. данный показатель составил 29,6 на 100 тыс. населения (в 2015 г. — 57,7) [1, 2]. Существует два основных обстоятельства, влияющих на дальнейшую положительную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации. Прежде всего это высокий уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза. Каждый третий (31,0%) пациент с впервые установленным туберкулезом органов дыхания выделяет микобактерии туберкулеза (МБТ), минимально резистентные к рифампицину, при этом динамически с 2019 г. по настоящее время число больных с МЛУ МБТ по стране существенно не изменяется, в некоторых регионах Сибири идет превышение регистрации данных больных почти в два раза [1, 3]. Вторая проблема касается значительной доли ВИЧ-инфицированных пациентов среди больных туберкулезом. В 2022 г. первичная регистрация больных с ТБ и ВИЧ-инфекцией достигла уровня 25,4%. В некоторых регионах Сибирского федерального округа (Кемеровская, Томская, Новосибирская области), несмотря на общее снижение доли ВИЧ-инфицированных среди населения, забо-

леваемость туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в 2023 г. составила 48,7, 43,2, 35,8 на 100 тыс. населения соответственно [4, 5].

Томская область входит в число субъектов РФ с низкой заболеваемостью туберкулезом и высокой распространенностью ВИЧ, где показатели заболеваемости (86,7) и пораженности населения ВИЧ-инфекцией (1043,3) значительно выше средних по стране (794,7 на 100 тыс.), а доля пациентов с ВИЧ среди умерших больных туберкулезом составляет 59,0% (рис. 1) [4, 5].

Учитывая возникшую сложную ситуацию, требуется дальнейшее проведение всесторонних исследований социальных, медицинских и иных факторов у впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией для создания региональных программ по совершенствованию оказания медицинской помощи, а также мероприятий по снижению смертности данных пациентов.

Цель: выявить медико-социальные особенности туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования: провести динамический анализ клинико-эпидемиологических данных пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-инфекцией в до- и постковидные периоды; определить уровень лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы. Анализ данных пациентов 18 и более лет с впервые выявленным верифицированным по бактериовыделению туберкулезом органов дыхания в зависимости от наличия у них ВИЧ-инфекции проводился в ретроспективном дизайне. Всего в исследование вошли сведения

менены методы описательной статистики с вычислением непараметрических критериев χ -квадрат Пирсона и Манна–Уитни (U); для некоторых количественных признаков определяли медиану Ме и квартили (Q_1 , Q_3). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

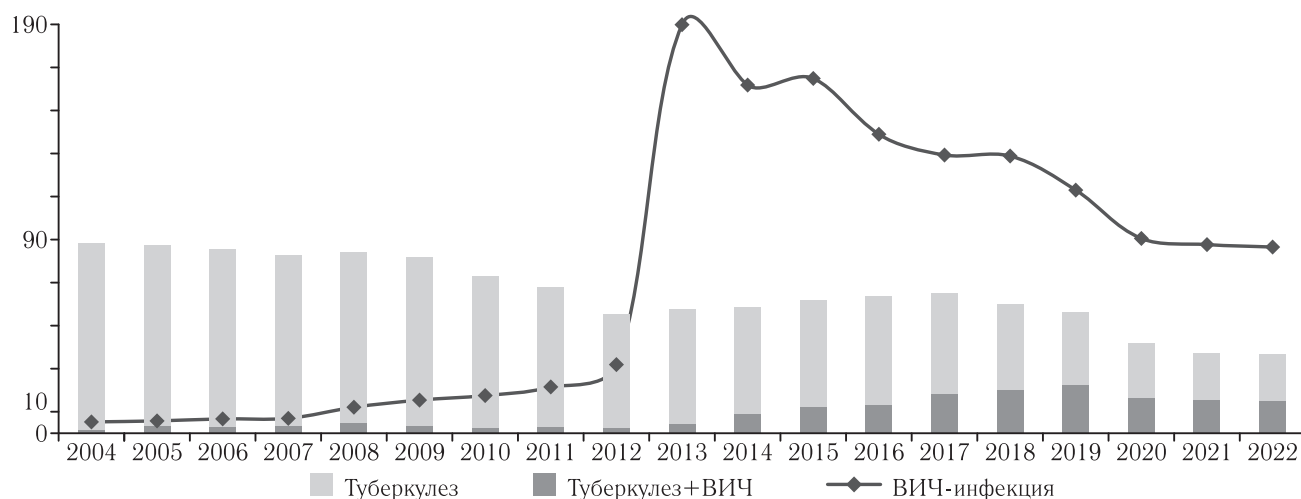


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, ТБ+ВИЧ в Томской области 2004–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. The dynamics of the incidence of TB, HIV infection, TB+HIV in the Tomsk region 2004–2022 (per 100 thousand people)

1234 пациентов двух периодов наблюдения. Первый период включал данные 788 больных, находящихся на лечении в Томском фтизиопульмонологическом медицинском центре в период с 09.01.2017 по 12.03.2019, второй период наблюдения включил сведения из историй болезни 446 больных в периоде с 15.11.2019 по 30.12.2021. В каждом периоде были определены две группы пациентов: основная — туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ, 1а и 1б в табл. 1) и контрольная — туберкулез без ВИЧ-инфекции (ТБ, 2а и 2б в табл. 1). Проанализированы следующие сведения пациентов: возраст, пол, проживание, семейное положение, стаж ВИЧ, степень иммуносупрессии, данные бактериологических (микроскопия, молекулярно-генетические, культуральные) и рентгенологических исследований для определения клинической формы туберкулеза органов дыхания и наличие бактериовыделения. Весь спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) определялся культуральными методами (посев на плотные и жидкие среды).

Статистическая обработка проводилась с использованием программ пакета Microsoft Office Excel–2007 и Statistics 10 для Windows. При наличии распределения, отличного от нормального, были при-

Результаты и их обсуждение. В обоих периодах наблюдения среди больных преобладали мужчины с одинаковой частотой распределения: в 2017–2019 гг. 240 (73%) в основной группе и 335 (73%) — в контрольной; в 2019–2021 гг. 170 (73%) в основной группе и 154 (72%) — в контрольной. В первый период наблюдения медиана возраста больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ составила 37 лет с межквартильным размахом (33; 42) лет, медиана возраста больных только туберкулезом — 47 лет с межквартильным размахом (36; 59) лет ($p < 0,001$), показатель не изменялся динамически. В целом среди больных с сочетанной патологией преобладали пациенты в возрасте 18–40 лет, а среди ВИЧ-отрицательных — старше 41 года.

Динамически за пять лет наблюдения увеличилась доля больных ТБ/ВИЧ в возрасте старше 40 лет (с 25,8% до 38,4%) (табл. 1).

Анализ социального статуса в доковидном периоде показал, что среди больных с сочетанной патологией было больше городских жителей — 216; 65,6%. Во 2-й группе данный показатель составил 208; 45,32% ($p < 0,001$). Во втором периоде похожая ситуация: городских жителей больше в основной группе (136; 58,6%), чем в контрольной (95; 44,4%) ($p = 0,003$) (см. табл. 1). При этом за пятилетний период наблюдения на территории Томской

Таблица 1
Характеристика больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в зависимости от ВИЧ-статуса в различные периоды наблюдения

Параметры		Группы наблюдения (n = 1234)				Группы сравнения			
		ТБ/ВИЧ		ТБ		1а и 2а	1б и 2б	1а и 1б	2а и 2б
		1а (2017–2019) n=329	1б (2019–2021) n=232	2а (2017–2019) n=459	2б (2019–2021) n=214				
Возраст, лет, Me (Q1, Q3)	18–40	244; 74,16%	143; 61,64%	174; 37,91%	76; 35,51%	$\chi^2=101,1$ $p<0,001$ $U=15\,786$ $p<0,001$	$\chi^2=30,4$ $p<0,001$ $U=5280$ $p=0,732$	$\chi^2=9,9$ $p=0,002$ $U=15264$ $p=0,040$	$\chi^2=0,4$ $p=0,549$ $U=4746$ $p<0,001$
	41–55	79; 24,01%	78; 33,62%	155; 33,77%	67; 31,31%	$\chi^2=8,7$ $p=0,003$ $U=3868$ $p<0,001$	$\chi^2=0,3$ $p=0,602$ $U=1820$ $p=0,002$	$\chi^2=6,2$ $p=0,013$ $U=3007$ $p=0,796$	$\chi^2=0,4$ $p=0,527$ $U=4734$ $p=0,298$
	56 и более	6; 1,82%	11; 4,74%	130; 28,32%	71; 33,18%	$\chi^2=94,2$ $p<0,001$ $U=145$ $p=0,010$	$\chi^2=59,9$ $p<0,001$ $U=266$ $p=0,092$	$\chi^2=3,9$ $p=0,047$ $U=23$ $p=0,340$	$\chi^2=1,6$ $p=0,200$ $U=4518$ $p=0,808$
Пол	мужчины	240; 72,95%	170; 73,28%	335; 72,98%	154; 71,96%	$\chi^2=0,01$ $p=0,991$	$\chi^2=0,10$ $p=0,756$	$\chi^2=0,01$ $p=0,931$	$\chi^2=0,08$ $p=0,782$
	женщины	89; 27,05%	62; 26,72%	124; 27,02%	60; 28,04%	$\chi^2=31,9$ $p<0,001$	$\chi^2=9,0$ $p=0,003$	$\chi^2=2,9$ $p=0,090$	$\chi^2=0,1$ $p=0,823$
Место жительства	город	216; 65,65%	136; 58,62%	208; 45,32%	95; 44,39%				
	область	113; 34,35%	96; 41,38%	251; 54,68%	119; 55,61%				

области сельских жителей с ВИЧ-инфекцией, у которых развился туберкулез, стало на 20,5% больше (34,3% и 41,38% соответственно).

Среди пациентов 1-й группы ТБ/ВИЧ первого периода наблюдения было установлено, что больные коинфекцией в большинстве имели поздние стадии ВИЧ-инфекции: 4Б у 220 (66,9%) и 4В — у 53 (16,1%) пациентов. Стадия 3 наблюдалась у 56 (17%) больных с сочетанной инфекцией. Во втором периоде преобладали стадия 4Б у 167 (76,3%) и стадия 3 у 29 (13,2%) пациентов ТБ/ВИЧ. Стадия 4В встречалась у 6 (2,7%) пациентов с ТБ/ВИЧ. Количество пациентов со стадией 4Б в первом периоде было статистически значимо меньше, чем во втором ($p=0,019$), а со стадией 4В, наоборот, больше ($p<0,001$) (табл. 2).

Даты получения положительного иммуноблота были известны у 328 (99,7%) и 221 (95,3%) больных коинфекцией ТБ/ВИЧ соответственно. За первый период установлено, что у 126 (38,4%) больных ВИЧ-инфекция была зарегистрирована при выявлении туберкулеза, у 35 (10,7%) туберкулез развивался в течение года после установления диагноза ВИЧ-инфекция, от года до трех лет — у 79 (24,1%), от трех до пяти лет — у 63 (19,2%), более пяти лет — у 25 (7,6%). За второй период установлено, что у 56 (25,3%) больных ВИЧ-инфекция была зарегистрирована при выявлении туберкулеза, у 13 (5,9%) туберкулез развивался в течение года после установления диагноза ВИЧ-инфекция, от года до трех лет — у 35 (15,8%), от трех до пяти лет — у 47 (21,3%), более пяти лет — у 70 (31,7%) (табл. 3).

Таким образом, в динамике наблюдения в постковидный период уменьшается количество больных, у которых ВИЧ-инфекция определяется при установлении туберкулеза, но при этом туберкулез в трети случаях стал диагностироваться в контингентах регионального центра по профилактики и борьбе со СПИДом.

При этом данные коинфицированные больные были выявлены с наиболее выраженной иммуносупрессией. Их медиана CD4-лимфоцитов составила 96 в 1 мкл, а межквартильный диапазон был самым низким (46; 144). Необходимо заметить, что у пациентов в постковидный период, когда ВИЧ-

среди умерших больных туберкулезом, зарегистрированную в 2022 г. в Томском регионе, что определяется крайне низкой работой по скрининговому обследованию больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез, частым отсутствием химиопрофилактики туберкулеза и лечения ВИЧ [5].

Таблица 2
Стадии ВИЧ-инфекции и уровни CD4-лимфоцитов у пациентов с туберкулезом органов дыхания в различные периоды наблюдения

Table 2
Stages of HIV infection and CD4-lymphocyte levels in patients with respiratory tuberculosis during various follow-up periods

Клинические стадии ВИЧ	Группы по периодам наблюдения		Сравнение
	2017–2019, n=329; %, Ме (Q1, Q3)	2019–2021, n=219; %, Ме (Q1, Q3)	
2В	0; 0%	5; 2,28%	—
CD4-лимфоциты в 1 мкл	Нет данных	240 (111; 283)	
3	56; 17,02%	29; 13,24%	$\chi^2=1,433$ p=0,232 U=796,5 p=0,889
CD4-лимфоциты в 1 мкл	500 (406; 800)	536 (462; 630)	
4А	0; 0%	12; 5,48%	—
CD4-лимфоциты в 1 мкл	Нет данных	175,0 (96,0; 213,5)	
4Б	220; 66,87%	167; 76,26%	$\chi^2=5,583$ p=0,019 U=15965,5 p=0,041
CD4-лимфоциты в 1 мкл	151 (76; 254)	129,5 (60,0; 218,0)	
4В	53; 16,11%	6; 2,74%	$\chi^2=24,463$ p<0,001 U=121,0 p=0,347
CD4-лимфоциты в 1 мкл	64 (35; 150)	49,5 (29,0; 70,0)	

инфекция и туберкулез выявлялись одновременно, в 40% случаев медианы CD4-лимфоцитов аналогично не достигали и 100 кл/мкл.

В табл. 4 представлено распределение больных по клиническим формам туберкулеза органов дыхания в группах наблюдения. В основной группе

Таблица 3
Уровень CD4-лимфоцитов в зависимости от сроков выявления ВИЧ-инфекции у пациентов с туберкулезом органов дыхания в различные периоды наблюдения

Table 3
The level of CD4-lymphocytes, depending on the timing of HIV infection detection in patients with tuberculosis of the respiratory system at different follow-up periods

Стаж ВИЧ до выявления ТБ		CD4-лимфоциты в 1 мкл				
		При выявлении ТБ; %, Ме (Q1, Q3)	1 год; %, Ме (Q1, Q3)	От 1 до 3 лет; %, Ме (Q1, Q3)	От 3 до 5 лет; %, Ме (Q1, Q3)	От 5 лет и более; %, Ме (Q1, Q3)
Периоды	2017–2019 N=328	126; 38,41 % 215 (95; 394)	35; 10,67 % 206 (64; 271)	79; 24,08 % 167 (72; 286)	63; 19,20 % 194 (86; 361)	25; 7,62 % 96 (46; 144)
	2019–2021 N=221	56; 25,33 % 145 (76; 302)	13; 5,88 % 95 (84; 240)	35; 15,83 % 273 (166; 345)	47; 21,26 % 112 (47; 206)	70; 31,67 % 133 (60; 232)
Сравнение		U=3034,5 p=0,133	U=196 p=0,472	U=986 p=0,015	U=1070 p=0,013	U=681,5 p=0,103

Утяжеление заболеваний в постковидный период с точки зрения иммуносупрессии и ее последствий демонстрирует рис. 2. В постковидный период у 60,8% больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 кл/мкл, в доковидный — 52,8%. Данная ситуация во многом объясняет высокую долю пациентов с ВИЧ

первого периода наблюдения половина всех пациентов имела диссеминированную форму туберкулеза легких (49,9%), а в контрольной — инфильтративную (57,7%). В постковидном периоде наблюдения в обеих группах преобладал диссеминированный туберкулез легких, но у пациентов с коинфекцией чаще (63,8%, p=0,001).

В первом периоде наблюдения в результате анализа данных микробиологического обследования двух групп наблюдения установлено, что бактериовыделение по микроскопии мазка мокроты диагностировалось в равных долях. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были обнаружены у 173 (52,6%) больных ТБ/ВИЧ и у 232 (50,5%) пациентов 2-й группы наблюдения ($p=0,573$). Во вто-

с группой с моноинфекцией 113 (52,8%) ($p=0,050$). Монорезистентность МБТ к стрептомицину (примерно по 5% во всех группах и периодах), изониазиду и полирезистентность (11,9% и 12,9% соответственно) у впервые выявленных больных в группах наблюдения наблюдалась с равной частотой в первом периоде и отличалась во втором 21 (9,1%) и 33 (15,4%, $p=0,039$).

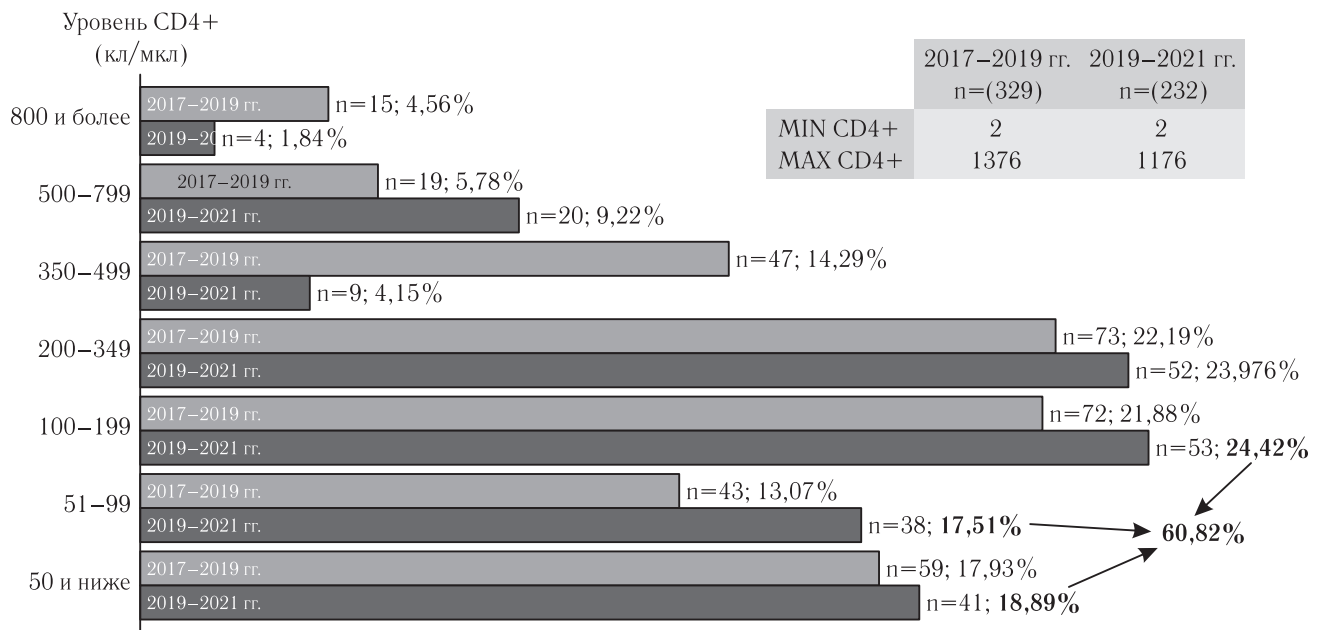


Рис. 2. Уровни CD4-лимфоцитов (кл/мкл) у ВИЧ-инфицированных больных при выявлении туберкулеза органов дыхания в различные периоды наблюдения

Fig. 2. CD4-lymphocyte levels (cells/mm³) in HIV-infected patients with detection of respiratory tuberculosis in various follow-up periods

ром периоде КУМ чаще обнаруживался у пациентов 2-й группы наблюдения (57,5%), чем у пациентов основной группы (47,4%) ($\chi^2=6,327$; $p=0,012$).

Методом культивирования на твердых и жидких средах бактериовыделение было установлено фактически у всех пациентов (95,4 и 96,6%; 94,3 и 94,4% соответственно).

Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП была определена у всех 329 и 232 пациентов группы ТБ/ВИЧ (первого и второго периода наблюдения соответственно) и у 459 и 214 больных с туберкулезом. Выявлено, что в первом периоде чувствительность МБТ ко всем лекарственным средствам была сохранена у 133 (40,4%) больных группы ТБ/ВИЧ, что значительно меньше, чем в группе с моноинфекцией — 262 (57,1%) ($p<0,001$) (табл. 5).

Такая же ситуация и во втором периоде: чувствительность сохранена у 101 (43,5%) пациента с коинфекцией ТБ/ВИЧ, что реже по сравнению

Дальнейшее изучение спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза у пациентов с коинфекцией в двух периодах наблюдения показало неблагоприятную картину по множественной лекарственной устойчивости (МЛУ МБТ), где возбудитель минимум устойчивый к рифампицину без совместной устойчивости к фторхинолонам и преширокой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ МБТ) с устойчивостью к левофлоксацину и моксифлоксацину. Так, у больных группы ТБ/ВИЧ в доковидный и постковидный период данные резистентности возбудителя к противотуберкулезным препаратам выявляли с одинаковой частотой, превышающей аналогичные показатели у больных в контрольной группе: МЛУ МБТ — 31,6%, 31,0% против 18,1%, 18,7%, $p<0,001$, $p=0,003$ соответственно, пре-ШЛУ МБТ — 11,3%, 12,1% против 6,8% и 5,1%, $p=0,027$, $p=0,01$ соответственно. Таким образом, первичная устойчивость МБТ минимум к рифампицину у больных ТБ/ВИЧ достигла уровня

Таблица 4
Клинические формы у больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в зависимости от ВИЧ-статуса в различные периоды наблюдения
Table 4
Clinical forms in patients with first identified tuberculosis of the respiratory system, depending on HIV status in different follow-up periods

Клинические формы туберкулеза	Группы наблюдения				Группы сравнения			
	ТБ/ВИЧ		ТБ		p1 (1a и 2a)		p2 (1b и 2b)	
	1a (2017–2019) n=329	1b (2019–2021) n=232	2a (2017–2019) n=459	2b (2019–2021) n=214				
Инfiltrативная	102; 31,00%	46; 19,83%	265; 57,73%	81; 37,85%	$\chi^2=55,0$ p<0,001	$\chi^2=17,8$ p<0,001	$\chi^2=8,7$ p=0,003	$\chi^2=23,1$ p<0,001
Диссеминированная	164; 49,85%	148; 63,79%	128; 27,89%	96; 44,86%	$\chi^2=39,6$ p<0,001	$\chi^2=16,1$ p<0,001	$\chi^2=10,7$ p=0,001	$\chi^2=18,9$ p<0,001
Фиброзно-кавернозная	0; 0%	0; 0%	5; 1,09%	3; 1,40%	—	—	—	$\chi^2=0,1$ p=0,728
Очаговая	40; 12,16%	25; 10,78%	36; 7,84%	15; 7,01%	$\chi^2=4,1$ p=0,044	$\chi^2=1,9$ p=0,164	$\chi^2=0,3$ p=0,614	$\chi^2=0,1$ p=0,703
Казеозная пневмония	5; 1,52%	7; 3,02%	9; 1,96%	15; 7,01%	$\chi^2=0,2$ p=0,644	$\chi^2=3,8$ p=0,052	$\chi^2=1,5$ p=0,227	$\chi^2=10,8$ p=0,001
Туберкулез ВГЛУ	4; 1,22%	0; 0%	0; 0%	0; 0%	—	—	—	—
Генерализованная	4; 1,22%	0; 0%	10; 2,18%	0; 0%	$\chi^2=1,0$ p=0,313	—	—	—
Плеврит	2; 0,61%	0; 0%	1; 0,22%	0; 0%	$\chi^2=0,8$ p=0,381	—	—	—
Милиарный	6; 1,82%	5; 2,16%	0; 0%	1; 0,47%	—	$\chi^2=2,4$ p=0,122	$\chi^2=0,1$ p=0,780	—
Другие	2; 0,61%	1; 0,43%	5; 1,09%	3; 1,40%	$\chi^2=0,5$ p=0,478	$\chi^2=1,2$ p=0,277	$\chi^2=0,1$ p=0,777	$\chi^2=0,1$ p=0,728

42,86% и 43,10% против в группе сравнения (без ВИЧ) — 24,84% ($\chi^2=28,432$, p<0,001) и 23,83% ($\chi^2=18,462$, p<0,001) соответственно.

Заключение. Обобщенные данные последних лет свидетельствуют об изменении возрастно-половой структуры ВИЧ-инфицированных пациентов, а также эпидемиологии заболевания с превалированием полового пути передачи инфекции [4, 6]. Кроме того, туберкулез у больных ВИЧ продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения для всех субъектов Российской Федерации, особенно расположенных в Западной Сибири. При этом доказанным является высокая регистрация у данных пациентов МЛУ МБТ, что, безусловно, влияет на эффективность лечения [7]. Зарубежные источники демонстрируют похожую картину [8–11]. Так, авторы указывают на то, что определяется тенденция к росту риска МЛУ ТБ среди ВИЧ-инфицированных людей, которая увеличивалась с возрастом пациентов. Эти данные с учетом региональных особенностей требуют постоянного мониторинга и корректировки организационных подходов к противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным больным.

Таким образом, за пятилетний период наблюдения медико-социальный портрет впервые выявленного больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Томском регионе это в основном городской житель, молодой мужчина в возрасте 18–40 лет, имеющий стаж ВИЧ-инфекции 3 и более лет, в четверти случаев не состоящий на учете по ВИЧ, в 60% случаев — с глубоким иммунодефицитом. Сравнительный статистический анализ данных впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с ВИЧ-инфекцией определил отрицательную динамику в до- и постковидные периоды: увеличилась доля пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 200 кл/мл до 60,9%, и как патогенетический итог выраженного иммунодефицита, пропорционально увеличилась доля пациентов с диссеминированным распространенным туберкулезом легких до 63,7%. Первичная множественная лекарственная устойчивость возбудителя достигла у пациентов с коинфекцией частоты встречаемости 43,1%, в группе сравнения без ВИЧ-инфекции — 23,8%.

Причины сложившейся ситуации в регионе очевидны. Это низкий охват скрининговыми исследованиями больных на туберкулез. В региональном центре по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями отсутствует рентгенологический кабинет для обследования

Таблица 5

Лекарственная устойчивость МБТ у больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в зависимости от ВИЧ-статуса в различные периоды наблюдения

Table 5

Drug resistance of MBT in patients with first identified tuberculosis of the respiratory system, depending on HIV status in different follow-up periods

Устойчивость МБТ к ПТП	Группы наблюдения				Группы сравнения			
	ТБ/ВИЧ		ТБ					
	1а (2017–2019) n=329	1б (2019–2021) n=232	2а (2017–2019) n=459	2б (2019–2021) n=214	p1 (1а и 2а)	p2 (1б и 2б)	p3 (1а и 1б)	p4 (2а и 2б)
Нет	133; 40,43%	101; 43,53%	262; 57,08%	113; 52,80%	$\chi^2=21,263$ $p<0,001$ ОШ=0,510 (0,383–0,680)	$\chi^2=3,832$ $p=0,050$	$\chi^2=0,541$ $p=0,462$	$\chi^2=1,082$ $p=0,298$
Н, Н + лю- бые сочета- ния ПТП, без R	39; 11,85%	21; 9,05%	59; 12,85%	33; 15,42%	$\chi^2=0,176$ $p=0,675$	$\chi^2=4,243$ $p=0,039$ ОШ=0,546 (0,305–0,977)	$\chi^2=1,119$ $p=0,290$	$\chi^2=0,815$ $p=0,367$
R; Н + R; Н+R + другие ПТП, без Lfx или Mfx	104; 31,61%	72; 31,03%	83; 18,08%	40; 18,69%	$\chi^2=19,377$ $p<0,001$ ОШ=2,094 (1,502–2,920)	$\chi^2=9,018$ $p=0,003$ ОШ=1,958 (1,258–3,046)	$\chi^2=0,021$ $p=0,885$	$\chi^2=0,036$ $p=0,849$
Н+R + Lfx или Mfx; + любые ПТП	37; 11,25%	28; 12,07%	31; 6,75%	11; 5,14%	$\chi^2=4,905$ $p=0,027$ ОШ=1,749 (1,061–2,884)	$\chi^2=6,697$ $p=0,010$ ОШ=2,533 (1,228–5,225)	$\chi^2=0,090$ $p=0,764$	$\chi^2=0,649$ $p=0,420$
S	16; 4,86%	10; 4,31%	24; 5,23%	17; 7,94%	$\chi^2=0,053$ $p=0,818$	$\chi^2=2,584$ $p=0,108$	$\chi^2=0,094$ $p=0,759$	$\chi^2=1,881$ $p=0,170$

больных на туберкулез, а также низкая приверженность пациентов как к проведению химиопрофилактики туберкулеза, так и к лечению антиретровирусными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стародубов В.И., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Лапшина И.С. Заболеваемость туберкулезом в России в период до и во время пандемии COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023. Т. 12, № 3. С. 18–25 [Starodubov V.I., Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu., Lapshina I.S. The incidence of tuberculosis in Russian Federation in the period before and during the COVID-19 pandemic. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2023, Vol. 12, No. 3, pp. 18–25 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-18-25>.

2. Цыбикова Э.Б. Заболеваемость туберкулезом в субъектах Российской Федерации в 2020 году // *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2022. Т. 68, № 2. С. 10. [Tsybikova E.B. Incidence of tuberculosis in subjects of the Russian Federation in 2020. *Social aspects of population health [serial online]*, 2022, Vol. 68, No. 2, pp. 10. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1364/30/lang.ru/> doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-2-10 (In Russ.)].

3. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Немкова Е.К. Диагностика лекарственной устойчивости M. tuberculosis в регионах Сибирского федерального округа // *Туберкулез и болезни легких*. 2024. Т. 102, № 3. С. 8–57. [Stavitskaya N.V., Felker I.G., Nemkova E.K. Diagnosis of Drug Resistance of M. tuberculosis in the Regions of the Siberian Federal District. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, Vol. 102, No. 3, pp. 48–57 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57>.

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 in the period before — and during the COVID-19 pandemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 4, pp. 29–35 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-29-35>.

5. Боровицкий В.С., Синицын М.В. Клинические факторы, связанные с неблагоприятным исходом у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 10. С. 28–34. [Borovitsky V.S., Sinitsyn M.V. Clinical factors associated with poor outcome in patients with tuberculosis with HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases*, 2021, Vol. 99, No. 10, pp. 28–34 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-28-34.

6. Адгамов Р.Р., Антонова А.А., Огаркова Д.А., Кузнецова А.И., Почтовый А.А., Клейменов Д.А., Кузнецова Н.А., Синявин А.Э., Каминский Г.Д., Цыганова Е.В., Гушин В.А., Гинцбург А.Л., Мазус А.И. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: современные тенденции диагностики // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 1. С. 45–59. [Adgamon R.R., Antonova A.A., Ogarkova D.A., Kuznetsova A.I., Pochtovyi A.A., Kleymenov D.A., Kuznetsova N.A., Siniavin A.E., Kaminskiy G.D., Tsyganova E.V., Gushchin V.A., Gintsburg A.L., Mazus A.I. HIV-infection in the Russian Federation: current diagnostic trends. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 1, pp. 45–59 (In Russ.)].: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59>.
7. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Радина Т.С. Оценка взаимосвязи ВИЧ-инфекции и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Т. 96, № 7. С. 25–32. [Popov S.A., Sabgayda T.P., Radina T.S. Assessment of correlation between HIV infection and tuberculosis with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, No. 7, pp. 25–32 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-25-32.
8. WHO (2023). Global tuberculosis report 2023. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
9. Matulyte E., Davidaviciene E., Kancauskiene Z., Diktanas S., Kausas A., Velyvyte D., Urboniene J., Lipnickiene V., Laurencikaite M., Danila E., Costagliola D., Matulionyte R. The socio-demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis among HIV infected adults in Lithuania: A thirteen-year analysis // *PLoS One*. 2023. Mar 23. Vol. 18, No. 3. e0282046. doi: 10.1371/journal.pone.0282046. PMID: 36952578; PMCID: PMC10035857.
10. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., Hawlader D.H., Hossain A. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis*. 2021. Jan 11. Vol. 21, No. 1. P. 51. doi: 10.1186/s12879-020-05749-2. Erratum in: *BMC Infect. Dis*. 2021. Jan 20. Vol. 21, No. 1. P. 86. doi: 10.1186/s12879-021-05799-0. PMID: 33430786; PMCID: PMC7802168.
11. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives // *HIV AIDS (Auckl)*. 2020. Jan 13. Vol. 12. P. 9–31. doi: 10.2147/HIV.S193059. PMID: 32021483; PMCID: PMC6968813.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — О. В. Филинук. Вклад в сбор данных — Ю. А. Логинова. Вклад в анализ данных и выводы — А. С. Аллилуев, И. В. Рюмкина. Вклад в подготовку рукописи — О. В. Филинук, Ю. А. Логинова.

Сведения об авторах:

Филинук Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: filinyuk.olga@yandex.ru; ORCID 0000–0002–5526–2513; SPIN 2769–0028;

Логинова Юлия Александровна — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: julyapr@mail.ru; ORCID 0000–0002–7483–7693; SPIN 5749–5915;

Рюмкина Ирина Владимировна — студент VI курса медико-биологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: ryumkinaira@mail.ru; SPIN 5451–3182;

Аллилуев Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Томский фтизиопульмонологический медицинский центр; 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 17; e-mail: alliluev233@gmail.com; ORCID 0000–0003–4975–9280.

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ЭНТЕРОКОЛИТ КАК «ЗЕРКАЛО» ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

^{1,2}М. Н. Решетников*, ³С. А. Стерликов, ¹У. О. Гафаров, ^{1,4}Д. В. Плоткин

¹Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Цель: определить основные факторы риска и их влияние на развитие туберкулезного энтероколита в г. Москве.

Материалы и методы. Изучены факторы риска развития туберкулеза кишечника у 217 взрослых больных с сочетанием респираторного туберкулеза и туберкулеза кишечника по сравнению с 22 663 взрослыми больными респираторным туберкулезом без туберкулеза кишечника, зарегистрированными в 2016–2023 гг.

Результаты и их обсуждение. В результате расчетов основными факторами риска развития туберкулезного энтероколита оказались иммуносупрессивная терапия (aOR 12,05; 95% ДИ 6,71–20,69), сахарный диабет (aOR 9,06; 95% ДИ 4,45–16,81) и ВИЧ-инфекция (aOR 7,55; 95% ДИ 5,40–10,67). В нашем исследовании удалось выявить основные факторы риска, влияющие на развитие туберкулезного энтероколита, и адаптировать полученные результаты в схему диагностического поиска у пациентов с генерализованным туберкулезом: алгоритм обследования таких пациентов должен обязательно включать в себя выполнение КТ брюшной полости с двойным контрастным усилением и колоноскопию с биопсией.

Заключение. Учет предикторов туберкулезного энтероколита с включением их в клинико-диагностические алгоритмы может помочь в ранней диагностике заболевания и позволит избежать появления его осложненных форм.

Ключевые слова: туберкулезный энтероколит, туберкулез кишечника, факторы риска, ВИЧ-инфекция, лекарственная иммуносупрессия, цирроз печени, сахарный диабет

* Контакт: Решетников Михаил Николаевич, taxol@bk.ru

TUBERCULOUS ENTEROCOLITIS AS A REFLECTION OF IMMUNOSUPPRESSIVE CONDITIONS

^{1,2}M. N. Reshetnikov*, ³S. A. Sterlikov, ¹U. O. Gafarov, ^{1,4}D. V. Plotkin

¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The aim: to determine the main risk factors and their impact on the development of tuberculous enterocolitis (TEC) in Moscow.

Materials and methods. Risk factors for the development of intestinal tuberculosis were studied in 217 adult patients with a combination of respiratory tuberculosis and intestinal tuberculosis compared with 22 663 adult patients with respiratory tuberculosis without tuberculosis intestines registered in 2016–2023.

Results and discussion. As a result of the calculations, the main risk factors for the development of tuberculous enterocolitis were immunosuppressive therapy (aOR 12.05; 95% CI 6.71–20.69), diabetes mellitus (aOR 9.06; 95% CI 4.45–16.81) and HIV infection (aOR 7.55; 95% CI 5.40–10.67). In our study, we were able to identify the main risk factors affecting the development of tuberculous enterocolitis and adapt the results obtained to the diagnostic search scheme in patients with generalized tuberculosis: the examination algorithm for such patients must necessarily include performing an abdominal CT scan with double contrast enhancement and colonoscopy with biopsy.

Conclusion. Taking into account predictors of tuberculous enterocolitis and including them in clinical diagnostic algorithms can help in early diagnosis of the disease and avoid the appearance of its complicated forms.

Keywords: tuberculous enterocolitis, intestinal tuberculosis, risk factors, HIV infection, drug immunosuppression, cirrhosis, diabetes mellitus

* Contact: Reshetnikov Mikhail Nikolaevich, taxol@bk.ru

© Решетников М.Н. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Решетников М.Н., Стерликов С.А., Гафаров У.О., Плоткин Д.В. Туберкулезный энтероколит как «зеркало» иммуносупрессивных состояний // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 90–98, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-90-98>.

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

For citation: Reshetnikov M.N., Sterlikov S.A., Gafarov U.O., Plotkin D.V. Tuberculous enterocolitis as a reflection of immunosuppressive conditions // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 90–98, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-90-98>.

Введение. Абдоминальный туберкулез (АТ) — это древняя проблема с современными нюансами в диагностике и лечении. Наиболее часто при лимфогематогенной генерализации туберкулеза поражаются кишечник, брюшина и мезентериальные лимфатические узлы [1]. Среди перечисленных локализаций туберкулезный энтероколит (ТЭК) является наиболее сложной для лечения и дифференциальной диагностики формой АТ, более чем в половине случаев, требующей оперативного вмешательства из-за возникающих urgentных осложнений (перфорации туберкулезных язв, профузные кишечные кровотечения, развитие обтурационной кишечной непроходимости) [2].

В современном мире прослеживается четкая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом органов дыхания, в то время как частота случаев внелегочного туберкулеза, в частности АТ, увеличивается [3, 4]. Такое положение вещей во многом связано с наличием такого предрасполагающего фактора, как иммуносупрессивные состояния, которые в настоящее время широко распространены в человеческой популяции [5]. В специальной литературе к этой группе факторов относят ВИЧ-инфекцию, применение некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикостероидов, блокаторов фактора некроза опухоли- α), а также коморбидные заболевания, нередко сопровождающиеся стойкими дисрегуляциями иммунитета (сахарный диабет, хронические болезни почек и печени, онкологические и аутоиммунные болезни) [6, 7]. Не вызывает сомнения и тот факт, что предикторы развития ТЭК также определяются этническим происхожде-

нием и социальным благополучием населения. Именно поэтому для изучения факторов риска ТЭК и их взаимного влияния в РФ нами выбран многонациональный мегаполис — город Москва, в котором по данным Росстата проживает до 13 миллионов человек и почти такое же количество непостоянного населения, включая мигрантов из эндемичных регионов, а также хорошо развита система эпидемиологического мониторинга туберкулеза.

Цель исследования: определить основные факторы риска и их влияние на развитие туберкулезного энтероколита в г. Москве.

Для достижения поставленной цели исследования были сформулированы и решены следующие задачи:

- 1) сформировать статистически сходные группы сравнения: пациенты с туберкулезом органов дыхания и ТЭК и пациенты только с туберкулезом органов дыхания;
- 2) сравнить обе группы пациентов по гендерному и возрастному признакам, а также по наличию ВИЧ-инфекции, цирроза печени, сахарного диабета, использованию лекарственных иммуносупрессивных препаратов, формам туберкула органов дыхания;
- 3) оценить полученные результаты, учитывая значимость каждого из предрасполагающих факторов с применением адекватных статистических инструментов;
- 4) определить диагностическое и тактическое значение полученных данных в клинической практике.

Материалы и методы. Для оценки факторов риска развития ТЭК было проведено ретроспективное изучение медицинских записей (медицинская карта стационарного больного — форма 003/у) путем их

ручного просмотра и выявлены все случаи ТЭК в ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (туберкулезное хирургическое отделение № 2, общая хирургия) за период 2016–2023 гг. При этом учитывались все случаи неосложненного и осложненного ТЭК, виды осложнений и оперативных пособий, а также общая и послеоперационная летальность.

Критерии включения в анализ: возраст 18 лет и старше, госпитализация в туберкулезное хирургическое отделение № 2 клиники 2, указание на выявленный в период госпитализации туберкулезный энтероколит, подтвержденный при колоноскопии или интраоперационно (резекционный материал) с помощью биопсии (гистологический, бактериоскопический, культуральный и/или молекулярно-генетический метод).

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, пациенты с другими энтероколитами (подтвержденными гистологически — язвенный колит, болезнь Крона и т.д. при наличии отрицательных бактериоскопических и молекулярно-генетических тестов), пациенты с положительными результатами детекции КУМ и ДНК микобактерий туберкулеза в кале при отрицательных результатах биопсии из стенок кишки.

Поскольку все больные туберкулезом кишечника также имели туберкулез органов дыхания, в качестве контрольной группы для сопоставления различных потенциальных факторов риска, способных вызвать туберкулез кишечника, использовали пациентов с туберкулезом органов дыхания, выявленных в г. Москве за тот же период (рис. 1).

бактериоскопическим и/или молекулярно-генетическим/гистологическим методами. В регистрах содержатся и ежемесячно пополняются данные о выявлении и диспансерном наблюдении за больными туберкулезом, о наличии у пациентов лекарственной устойчивости, о ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, гепатопатии, нефропатии, ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др.), динамике течения заболевания и лечении, госпитализации в стационары и др. [8].

Статистическую обработку данных проводили в среде R версии 4.4.0. В ходе статистической обработки результатов применяли следующий набор методов: числовые данные (возраст) анализировали с использованием квартильного анализа, а статистическую значимость различий возраста пациентов между основной и контрольной группой определяли с использованием теста Манна–Уитни. Вклад факторов, имеющих биномиальное распределение, в однофакторном анализе определяли с использованием четырехпольной таблицы частот с расчетом отношения шансов (OR) и его 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Многофакторный анализ проводили с использованием логистической регрессии; в качестве коэффициентов уравнения включали все факторы, для которых нулевая гипотеза была отклонена в ходе однофакторного анализа. В ходе многофакторного анализа рассчитывали коэффициенты (которые в дальнейшем использовали в уравнении логистической регрессии для определения вклада различных факторов в значение зависимой переменной), а также скорректированное отношение шансов (aOR) и его 95% ДИ. С целью анализа пригодности полученного

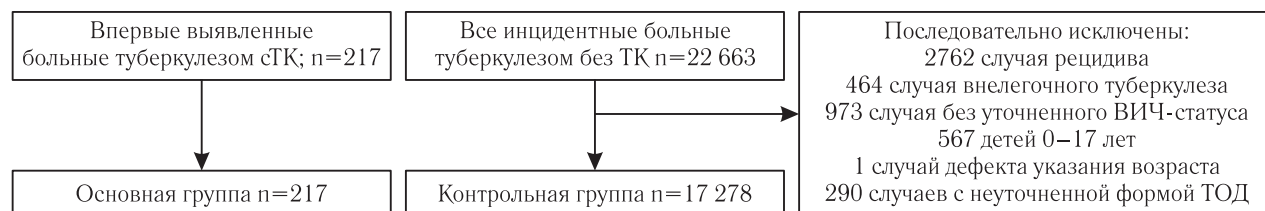


Рис. 1. Схема формирования групп сравнения
Fig. 1. The scheme of formation of comparison groups

Основные данные для исследования были получены из системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы (СЭМТ). СЭМТ является электронным регистром (на базе системы управления базами медицинских данных СУБМД «Barclay SW» — свидетельство о государственной регистрации № 2019661941 от 12.09.2019), в которые вносятся основные сведения о пациентах с выявленным туберкулезом, подтвержденным культуральным,

классификатора проводили ROC-анализ (библиотека ROCR), а с целью поиска оптимальной точки отсечки классификатора использовали методы ROC01 и Youden из библиотеки OptimalCutpoints. Нулевую гипотезу отклоняли при вероятности статистической ошибки первого рода $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Перед исследованием были сформированы следующие гипотезы [6, 7, 9, 10]:

- мы предполагали, что впервые выявленные больные туберкулезом кишечника моложе впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, однако этот фактор не является независимым, поскольку будет ассоциирован с возрастом больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ;
- мы предполагали, что туберкулез кишечника чаще встречается у мужчин, поскольку среди них превалируют факторы риска развития туберкулеза в целом;
- мы предполагали, что фактором риска развития туберкулеза кишечника может быть ВИЧ-инфекция, а также в целом генерализованные формы туберкулеза. Оба этих фактора частично зависимы, однако в многофакторном исследовании могут показать статистически значимое влияние;
- мы также предполагали, что развитию туберкулеза кишечника способствует фиброзно-кавернозный туберкулез легких, поскольку длительное течение заболевания с заглатыванием мокроты может способствовать алиментарному пути инфицирования кишечной стенки;
- мы предполагали, что цирроз печени, сахарный диабет и лекарственная иммуносупрессивная терапия будут способствовать генерализации туберкулеза, в том числе с поражением тонкой и толстой кишки.

49 лет). Различия между группами оказались статистически малозначимы ($p=0,68$) (рис. 2).

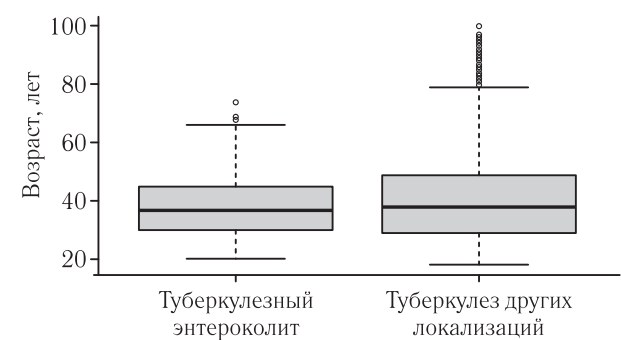


Рис. 2. Сравнение пациентов с туберкулезным энтероколитом и другими формами туберкулеза по возрасту
Fig. 2. Comparison of patients with tuberculous enterocolitis and other forms of tuberculosis by age

Влияние качественных факторов, имеющих биномиальное распределение (пол, наличие ВИЧ-инфекции, лекарственные иммуносупрессии, цирроз печени, сахарный диабет, а также значимые для исследования формы туберкулеза легких — диссеминированный и фиброзно-кавернозный), представлено в табл. 1 и на рис. 3.

По полученным нами данным, статистически значимое влияние оказывали следующие факторы: ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, проведение имму-

Оценка влияния качественных факторов на вероятность развития туберкулеза в группах сравнения
Assessment of the influence of qualitative factors on the probability of developing tuberculosis in comparison groups

Фактор	Значение фактора	Основная группа		Контрольная группа		OR 95% ДИ	p
		абс.	%	абс.	%		
Пол	Мужской	139	64,1	11 427	66,1	0,91 0,69–1,22	0,52
	Женский	78	35,9	5851	33,9		
ВИЧ-инфекция	Есть	132	60,8	2469	14,3	9,31 7,01–12,43	<0,0001
	Нет	85	39,2	14 809	85,7		
Цирроз печени	Есть	5	2,3	199	1,2	2,02 0,64–4,88	0,11
	Нет	212	97,7	17 079	98,8		
Сахарный диабет	Есть	11	5,1	295	1,7	3,07 1,49–5,70	0,002
	Нет	206	94,9	16 983	98,3		
Иммуносупрессивная терапия	Есть	18	8,3	216	1,3	7,14 4,07–11,85	<0,0001
	Нет	199	91,7	17 062	98,7		
Диссеминированный туберкулез	Есть	142	65,4	3377	19,5	7,79 5,83–10,50	<0,0001
	Нет	75	34,6	13 901	80,5		
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	Есть	2	0,9	112	0,6	1,43 0,17–5,34	0,65
	Нет	215	99,1	17 166	99,4		

В результате проведенного анализа установлено, что медиана возраста пациентов с ТЭК составила 37 лет (25% квартиль — 30 лет; 75% — 45 лет). В контрольной группе медиана возраста составила 38 лет (25% квартиль — 29 лет; 75% —

носупрессивной терапии, наличие диссеминированного туберкулеза легких. В отношении указанных факторов была отклонена нулевая гипотеза, что позволило принять альтернативную гипотезу о стабильном влиянии указанных факторов на вероятность

возникновения ТЭК. Перечисленные факторы риска развития ТЭК были далее включены в многофакторную модель, позволяющую проверить независи-

82,3% (95% ДИ 79,3–85,3), что говорит об удовлетворительном качестве модели и принципиальной возможности ее использования с этой целью.

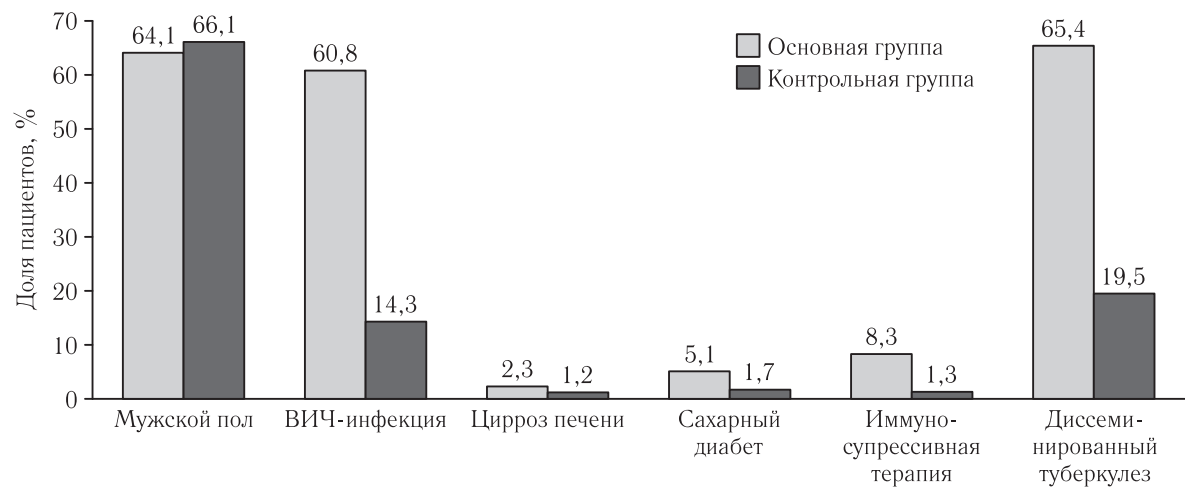


Рис. 3. Доля пациентов в группах сравнения с наиболее значимыми факторами риска развития туберкулезного энтероколита
Fig. 3. The proportion of patients in the comparison groups with the most significant risk factors for the development of TEC

мость их влияния. В отношении цирроза печени и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) как потенциальных факторов развития ТЭК, нулевую гипотезу отклонить не удалось, однако по итогам проведенного многофакторного анализа

Оптимальная точка отсечки классификатора значений уравнения логистической регрессии составила 0,022 (методы ROC01 и Youden давали одинаковый результат). Путем подбора решения уравнения логистической регрессии мы установи-

Значения используемых количественных переменных

Table 2

Фактор	k	SE	aOR	95% CI	p
ВИЧ-инфекция	2,022	0,173	7,55	5,40–10,67	<0,0001
Иммуносупрессивная терапия	2,489	0,286	12,05	6,71–20,69	<0,0001
Сахарный диабет	2,203	0,336	9,06	4,45–16,81	<0,0001
Диссеминированный туберкулез	1,249	0,161	3,49	2,55–4,79	<0,0001

подтвердилось совокупное влияние всех факторов риска на вероятность развития ТЭК (табл. 2).

По итогам проведенного многофакторного анализа у нас возникло предположение о возможности использования полученных коэффициентов уравнения логистической регрессии для расчета (по совокупности имеющихся данных) риска развития ТЭК у конкретного пациента; в связи с этим нами был проведен ROC-анализ (рис. 4).

Из приведенного графика видно, что полученный классификатор принципиально не подходит для выявления больных с риском развития ТЭК, однако потенциально пригоден для того, чтобы исключать вероятный туберкулез кишечника. Площадь под кривой (AUC) соответствовала

ли, что при отсутствии всех факторов риска, его значение равно 0,003, а при наличии только диссеминированного туберкулеза (который обладает наименьшим коэффициентом) оно составит 0,01. Наличие любого другого фактора риска увеличивает численное значение, полученное в результате решения уравнение выше точки отсечки. В результате полученных расчетов основными факторами риска развития ТЭК оказались иммуносупрессивная терапия (aOR 12,05; 95% ДИ 6,71–20,69), сахарный диабет (aOR 9,06; 95% ДИ 4,45–16,81) и ВИЧ-инфекция (aOR 7,55; 95% ДИ 5,40–10,67); дополнительным фактором риска был диссеминированный туберкулез (aOR 3,49; 95% ДИ 2,55–4,79) (рис. 5).

На практике это означает, что у пациентов, у которых имеется только диссеминированный туберкулез легких, без одного или нескольких остальных факторов риска, вероятность развития туберкулеза кишечника мала. В случае верификации хотя бы

широкого спектра воспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии и эйкозаноиды, а также стимулирует выработку противовоспалительных интерлейкинов (IL-10 и др.), что в целом сопровождается угнетением активности

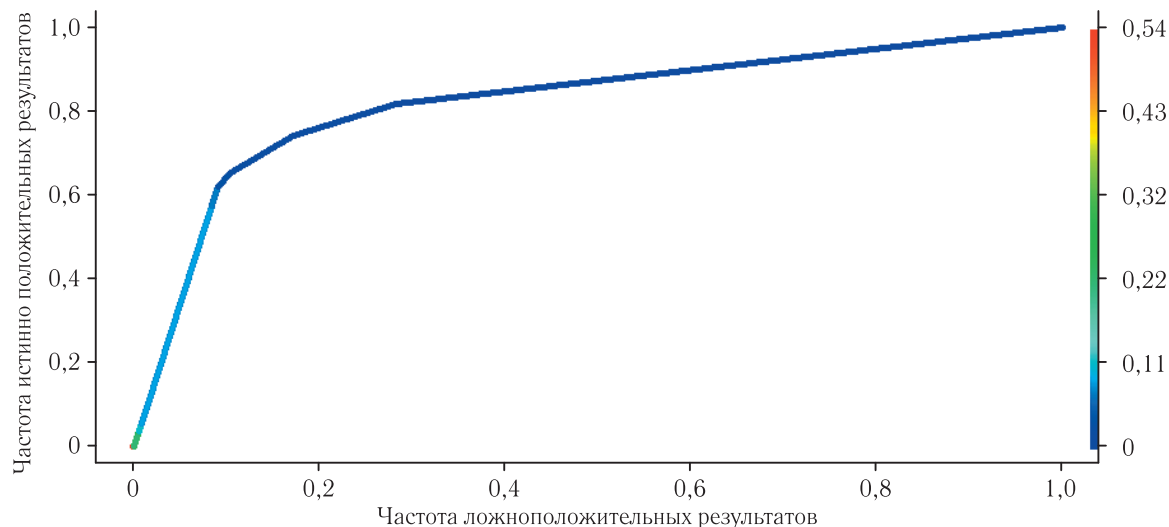


Рис. 4. ROC-анализ модели
Fig. 4. ROC analysis of the model

одного из остальных факторов риска вероятность становится выше порога отсечки классификатора, и туберкулез кишечника в этом случае может быть одной из вероятных локализаций инфекции. Тактический алгоритм обследования таких пациентов должен обязательно включать в себя выполне-

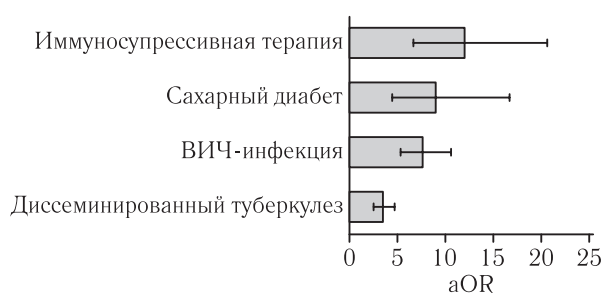


Рис. 5. Скорректированное отношение шансов (aOR) факторов риска развития туберкулеза кишечника у больных туберкулезом органов дыхания. Вертикальными отрезками показаны границы 95% ДИ

Fig. 5. Adjusted odds ratio of risk factors for intestinal tuberculosis in patients with respiratory tuberculosis. The vertical segments show the boundaries of 95% CI

ние КТ брюшной полости с двойным контрастным усилением и колоноскопию с биопсией.

Полученные результаты исследования говорят о ведущей роли predisposing иммуносупрессивных факторов в развитии ТЭК. Так, например использование даже небольших доз глюкокортикостероидов приводит к ингибированию транскрипции

макрофагов и препятствует фагоцитозу микобактерий [11, 12]. По данным American Thoracic Society и Centers for Disease Control and Prevention (США), прием преднизолона в дозе >15 мг/день (или его эквивалента) в течение как минимум одного месяца существенно увеличивает риск развития туберкулеза (OR 7,7; 95% ДИ 2,8–21,4) [13–15]. Принимая во внимание регулярные отчеты о новых случаях туберкулеза или его генерализации (с поражением кишечника) на фоне гормональной терапии (при лечении хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний), можно считать системное применение глюкокортикостероидов неоспоримым фактором риска развития ТЭК.

Другим распространенным вариантом иммуносупрессивной терапии является использование генно-инженерных биологических препаратов, которые представляют собой группу лекарственных средств биологического происхождения, полученных с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющих иммуновоспалительные процессы. По современным представлениям, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является основным регулятором образования и устойчивости эпителиоидно-клеточных гранул при микобактериальных инфекциях [16]. Препараты, ингибирующие ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт), помимо

блокирования иммунных реакций, опосредованных ФНО- α , влияют на врожденные иммунные события, такие как созревание фаголизосом и апоптоз моноцитов, а также на клеточно-опосредованные реакции, включая секрецию интерферона- γ Т-клетками памяти, комплемент-опосредованный лизис *Mtb*-реактивных CD8+ Т-клеток и повышенную активность регуляторных Т-клеток [17]. По данным некоторых исследований частота рецидивов или новых случаев туберкулеза любой локализации в 4 раза выше у пациентов, получающих блокаторы ФНО- α , а многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал отчетливую связь между активным туберкулезом и терапией ингибиторами ФНО- α (OR 7,45; 95% ДИ 2,39–23,12; $p=0,001$) [18–20]. Результаты перечисленных исследований согласуются также и с нашими данными (aOR 7,55; 95% ДИ 6,71–20,69), которые, тем не менее, дают более узкие границы 95% ДИ. По данным литературы другие препараты этой группы (блокаторы провоспалительных цитокинов, в частности левалимаб, тоцилизумаб и др.) не обладают выраженным влиянием на возникновение и прогрессирование туберкулезной инфекции, но полностью их нежелательные эффекты еще не изучены [21].

Глобальный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в популяции является признанной проблемой в решении вопроса контроля над туберкулезом. У людей с СД риск развития туберкулеза любой локализации в три раза выше, и в настоящее время пациентов с сопутствующим заболеванием туберкулез/сахарный диабет на планете гораздо больше, чем с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез [22]. Приходящая гипергликемия влияет на активность иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, лимфоциты и эндотелиоциты. Избыточный уровень глюкозы в крови может подавлять фагоцитарную активность макрофагов, тем самым ограничивая их способность поглощать и инактивировать микобактерии туберкулеза. В то же время гипергликемия опосредовано блокирует выработку интерферона- γ Т-клетками, а также замедляет пролиферацию последних [23]. Кроме того, гипергликемия вызывает дисфункцию полиморфноядерных лейкоцитов, тем самым снижая их бактерицидную активность [24]. В итоге СД принципиально является иммуносупрессивным состоянием, влияющим на выработку интерлейкинов,

активность иммунокомпетентных клеток и устойчивость эпителиоидно-клеточных гранул [25].

По результатам многоцентровых исследований, проведенных в Европе и Центральной Азии, коэффициенты риска развития туберкулеза на фоне СД варьировали от 0,99 до 7,83 [26].

По эпидемиологическим данным известно, что вирус иммунодефицита человека в 2–5 раз повышает риск заражения или реактивации туберкулеза на ранних стадиях заболевания и почти в 20 раз на поздних стадиях болезни [27]. Патогенез ко-инфекции ВИЧ/туберкулез достаточно хорошо изучен, реактивация туберкулеза происходит на фоне истощения пула CD4+ клеток и снижения продукции интерферона- γ , подавления активности макрофагов и нарушения устойчивости гранул [28]. По некоторым данным, распространенность ко-инфекции ВИЧ/туберкулез составляет 31,25% (95% ДИ 19,30–43,17) в странах Африки, 17,21% (95% ДИ 9,97–24,46) в странах Азии, 20,11% (95% ДИ 13,82–26,39) в странах Европы, 25,06% (95% ДИ 19,28–30,84) в странах Латинской Америки и 14,84% (95% ДИ 10,44–19,24) в США. При этом продолжает регистрироваться высокая летальность (35%) при абдоминальных формах туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, без тенденции к снижению [29, 30].

Таким образом, в своем исследовании нам удалось выявить основные факторы риска, влияющие на развитие туберкулезного энтероколита, и адаптировать полученные результаты в схему диагностического поиска у пациентов с генерализованным туберкулезом: алгоритм обследования таких пациентов должен обязательно включать в себя выполнение КТ брюшной полости с двойным контрастным усилением и колоноскопию с биопсией.

Заключение. Туберкулезный энтероколит является грозным осложнением генерализованного туберкулеза, нередко требующим серии оперативных вмешательств и высокой затратностью лечения. Основными факторами риска туберкулеза кишечника в Москве оказались иммуносупрессивная терапия (aOR 12,05; 95% ДИ 6,71–20,69), сахарный диабет (aOR 9,06; 95% ДИ 4,45–16,81) и ВИЧ-инфекция (aOR 7,55; 95% ДИ 5,40–10,67). Учет предикторов туберкулезного энтероколита с включением их в клинико-диагностические алгоритмы может помочь в ранней диагностике заболевания и позволит избежать появления его осложненных форм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jha D.K., Pathiyil M.M., Sharma V. Evidence-based approach to diagnosis and management of abdominal tuberculosis // *Indian J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 42, No. 1. P. 17–31. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01343-x>.
2. Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Синицын М.В., Гафаров У.О., Беленцева О.В. Хирургические осложнения абдоминального туберкулеза у пациентов с различным иммунным статусом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 4. С. 46–53. [Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Sinitsyn M.V., Gafarov U.O., Belentseva O.V. Surgical complications of abdominal tuberculosis in patients with different immune status. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2019, No. 4, pp. 46–53 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-46-53>.
3. Hayward S.E., Rustage K., Nellums L.B. et al. Extrapulmonary tuberculosis among migrants in Europe, 1995 to 2017 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, No. 9. P. 1347.e1–1347.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.006>.
4. Fang Y., Zhou Q., Li L., Zhou Y., Sha W. Epidemiological characteristics of extrapulmonary tuberculosis patients with or without pulmonary tuberculosis // *Epidemiol Infect.* 2022. Vol. 150. P. e158. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268822001236>.
5. Nath. P. Epidemiology of Gastrointestinal Tuberculosis // Sharma V. (eds.) *Tuberculosis of the Gastrointestinal system*. Singapore: Springer, 2022. https://doi.org/10.1007/978-981-16-9053-2_2.
6. Rolo M., González-Blanco B., Reyes C.A., Rosillo N., López-Roa P. Epidemiology and factors associated with Extra-pulmonary tuberculosis in a Low-prevalence area // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 2023. Vol. 32. P. 100377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2023.100377>.
7. Niu T., He F., Yang J., Ma C. et al. The epidemiological characteristics and infection risk factors for extrapulmonary tuberculosis in patients hospitalized with pulmonary tuberculosis infection in China from 2017 to 2021 // *BMC Infect Dis.* 2023. Vol. 23, No. 1. P. 488. Published 2023 Sep 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08410-w>.
8. Белиловский Е.М., Борисов С.Е. Организация эпидемиологического мониторинга туберкулеза в городе Москве // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021. Т. 29, № S2. С. 1275–1280. [Belilovsky E. M., Borisov S.E. Organization of epidemiological monitoring of tuberculosis in the city of Moscow. *Problems of social hygiene, health care and history of medicine*, 2021, Vol. 29, No. S2, pp. 1275–1280 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-s2-1275-1280>.
9. Silva D.R., Muñoz-Torrico M., Duarte R. et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs // *J. Bras. Pneumol.* 2018. Vol. 44, No. 2. P. 145–152. doi: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000443>.
10. Al-Zanbagi A.B., Shariff M.K. Gastrointestinal tuberculosis: A systematic review of epidemiology, presentation, diagnosis and treatment // *Saudi J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, No. 5. P. 261–274. doi: https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_148_21.
11. Reichardt H.M., Tuckermann J.P., Göttlicher M. et al. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor // *EMBO J.* 2001. Vol. 20, No. 24. P. 7168–7173. doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/20.24.7168>.
12. Schutz C., Davis A.G., Sossen B. et al. Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis therapy // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018. Vol. 12, No. 10. P. 881–891. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1515628>.
13. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 55, No. 1. P. 19–26. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21705>.
14. Machuca I., Vidal E., de la Torre-Cisneros J., Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos // *Enferm. Infect. Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018. Vol. 36, No. 6, pp. 366–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009>.
15. Razafindrazoto C.I., Randriamifidy N.H., Rakotomalala J.A. et al. Inappropriate prescription of corticosteroid therapy during inflammatory ileocolitis revealing disseminated tuberculosis with digestive involvement: Two case reports // *Clin. Case Rep.* 2021. Vol. 9, No. 6. P. e04215. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.4215>.
16. Mezouar S., Diarra I., Roudier J., Desnues B., Mege J.L. Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonist Interferes With the Formation of Granulomatous Multinucleated Giant Cells: New Insights Into *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1947. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01947>.
17. Harris J., Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. Vol. 161, No. 1. P. 1–9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04146.x>.
18. Wallis R.S. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58, No. 4. P. 947–952. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23285>.
19. Katrak S.S., Li R., Reynolds S. et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use with Diagnostic Features and Mortality of Tuberculosis in the United States, 2010–2017 // *Open Forum Infect Dis.* 2021. Vol. 9, No. 2. P. ofab641. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab641>.
20. Riestra S., de Francisco R., Arias-Guillén M. et al. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016. Vol. 108, No. 9. P. 541–549. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2016.4440/2016>.

21. Torres T., Chiricozzi A., Puig L., Lé A.M. et al. Treatment of Psoriasis Patients with Latent Tuberculosis Using IL-17 and IL-23 Inhibitors: A Retrospective, Multinational, Multicentre Study // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2024. Vol. 25, No. 2. P. 333–342. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00845-4>.
22. Ronacher K., Joosten S.A., van Crevel R. et al. Acquired immunodeficiencies and tuberculosis: focus on HIV/AIDS and diabetes mellitus // *Immunol. Rev.* 2015. Vol. 264, No. 1. P. 121–137. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12257>.
23. Yanqiu X., Yang Y., Xiaoqing W., Zhixuan L., Kuan Z., Xin G., Bo Z., Jinyu W., Jing C., Yan M., Aiguo M. Impact of hyperglycemia on tuberculosis treatment outcomes: a cohort study // *Sci Rep.* 2024. Vol. 14, No. 1. P. 13586. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64525-3>.
24. Repine J.E., Clawson C.C., Goetz F.C. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics // *J. Infect Dis.* 1980. Vol. 142, No. 6. P. 869–875. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/142.6.869>.
25. Foe-Essomba J.R., Kenmoe S., Tchatchouang S. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 12. P. e0261246. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261246>.
26. Restrepo B.I. Diabetes and Tuberculosis // *Microbiol Spectr.* 2016. Vol. 4. P. 6.10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016. doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0023-2016>.
27. Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection // *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16, No. 2. P. 80–90. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>.
28. Wong K., Nguyen J., Blair L. et al. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus-*Mycobacterium tuberculosis* Co-Infection // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, No. 11. P. 3575. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9113575>.
29. Gao J., Zheng P., Fu H. Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 5. P. e64915. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064915>.
30. Monreal-Robles R., González-González J.A., Sordia-Ramírez J. et al. High mortality due to gastrointestinal TB in HIV and non-HIV patients // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2022. Vol. 26, No. 4. P. 348–355. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0446>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 05.08.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — М. Н. Решетников, Д. В. Плоткин. Вклад в сбор данных — У. О. Гафаров. Вклад в анализ данных и выводы — С. А. Стерликов, Д. В. Плоткин. Вклад в подготовку рукописи — М. Н. Решетников, Д. В. Плоткин, С. А. Стерликов.

Сведения об авторах:

Решетников Михаил Николаевич — кандидат медицинских наук, врач–хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 клиники № 2, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; доцент кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: taxol@bk.ru; ORCID 0000–0002–4418–4601;

Стерликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11; e-mail: sterlikov@list.ru; ORCID 0000–0001–8173–8055;

Гафаров Умеджон Олимджонович — кандидат медицинских наук, врач–хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 клиники № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; e-mail: umed_78@mail.ru; ORCID 0000–0003–0445–4053;

Плоткин Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, врач–хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 клиники № 2, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10; профессор кафедры общей хирургии института хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kn13@list.ru; ORCID 0000–0002–6659–7888.

УДК 616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВИРУСОВЫДЕЛЕНИЯ SARS-CoV-2 У БОЛЬНЫХ COVID-19 С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}Д. А. Лиознов*, ¹О. Е. Побегалова, ¹Н. В. Сабадаш, ¹Е. Ю. Карнаухова, ¹Т. В. Антонова, ²А. Б. Комиссаров, ²А. А. Иванова

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

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: охарактеризовать продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией и выявить факторы, ассоциированные с длительным вирусывыделением.

Материалы и методы. В проспективном исследовании у 170 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией сопоставлены клиничко-лабораторные характеристики течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции и длительность вирусывыделения SARS-CoV-2, у 68 пациентов определены титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2, у 36 пациентов выполнено генотипирование возбудителя. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета IBM SPSS Statistics.

Результаты и их обсуждение. Показано отсутствие достоверных различий длительности вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с разной степенью тяжести COVID-19; выявлена отрицательная связь величины титра вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 с длительностью вирусывыделения. У 35,9% пациентов (61 человек) персистенция вируса продолжалась более 21 дня, данная группа характеризовалась неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции в отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ), достоверно более низкими значениями CD4-лимфоцитов и более высокой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови. Продемонстрировано достоверно более длительное вирусывыделение для варианта B.1.1 по сравнению с другими геновариантами SARS-CoV-2. В гене Spike-белка у 4 больных выявлены мутации, повышающие инфицирующую способность возбудителя и снижающие чувствительность патогена к действию нейтрализующих антител.

Заключение. Тяжесть COVID-19 не влияла на длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. Длительная персистенция вируса выявлена у пациентов с выраженным иммунодефицитом (CD4<200 кл/мкл) в отсутствие АРТ. Больные с длительным вирусывыделением представляют эпидемиологический риск в отношении формирования новых мутационных вариантов возбудителя.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, длительное вирусывыделение

* Контакт: Лиознов Дмитрий Анатольевич, dlioznov@yandex.ru

DURATION OF SARS-CoV-2 VIRUS SHEDDING IN COVID-19 PATIENTS WITH HIV INFECTION

^{1,2}D. A. Lioznov*, ¹O. E. Pobegalova, ¹N. V. Sabadash, ¹E. Yu. Karnaukhova, ¹T. V. Antonova, ²A. B. Komissarov, ²A. A. Ivanova

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

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

The aim: to describe the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with HIV infection and to identify factors associated with prolonged viral shedding.

Materials and methods: in a prospective study, the clinical and laboratory characteristics of COVID-19 and HIV infection and the duration of SARS-CoV-2 virus shedding were compared in 170 patients, titers of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 were identified in 68 patients; pathogen genotyping was performed in 36 patients. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics package.

Results and discussion: there were no significant differences in the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with varying severity grade of COVID-19; a negative relationship between the titer of virus neutralizing antibodies to SARS-CoV-2

and viral shedding duration was revealed. In 35.9% of patients (61 persons), the persistence of the virus lasted for more than 21 days, this group was characterized by an unfavorable course of HIV infection in the absence of ART, significantly lower CD4 cell values and a higher HIV viral load in the blood. Virus shedding was shown to be significantly longer in patients with B.1.1 strain versus other SARS-CoV-2 gene variants. Mutations in the Spike protein gene that increase the infectious ability of the pathogen and reduce its sensitivity to neutralizing antibodies were found in 4 patients.

Conclusion: the severity of COVID-19 did not affect the duration of SARS-CoV-2 virus shedding in patients with HIV infection. Long-term persistence of the virus was discovered in patients with severe immunodeficiency ($CD4 < 200 \text{ cl}/\mu\text{l}$) in the absence of ART. Patients with prolonged viral shedding pose an epidemiological risk in regard to developing new mutational variants of the pathogen.

Keywords: HIV infection, COVID-19, SARS-CoV-2, prolonged virus shedding

* Contact: Lioznov Dmitry Anatolyevich, dlionov@yandex.ru

© Лioзнов Д.А. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лioзнов Д.А., Побегалова О.Е., Сабаш Н.В., Карнаухова Е.Ю., Антонова Т.В., Комиссаров А.Б., Иванова А.А. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 99–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>.

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

For citation: Lioznov D.A., Pobegalova O.E., Sabadash N.V., Karnaukhova E.Yu., Antonova T.V., Komissarov A.B., Ivanova A.A. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in COVID-19 patients with HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 99–106, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106>.

Введение. При изучении течения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у больных с иммуносупрессией было показано, что в условиях фонового иммунодефицита может длительно сохраняться персистенция возбудителя. Такие случаи были описаны для возбудителей гриппа, парагриппа и других респираторных инфекций [1–4].

Установлено, что продолжительность вирусывыделения у больных COVID-19 составляет в среднем не более 20 дней [5–7], преимущественно в пределах 15–18 дней [8, 9]. Однако сообщалось об отдельных случаях более длительной репликации возбудителя и его выделения, в основном у иммунокомпрометированных больных [10–15]. Так, отсутствие клиренса SARS-CoV-2 дольше 40 дней было описано у ВИЧ-инфицированных пациентов со снижением количества CD4-лимфоцитов в крови (менее 200 кл/мкл) [16]. В исследовании J. Huang и соавт. (2020) медиана вирусывыделения у лиц, живущих с ВИЧ, без учета выраженности иммуносупрессии, составила 30 дней, при этом у одного пациента, не получавшего антиретровирусную терапию (АРТ), период выделения возбудителя достиг 77 дней [17].

Очевидно, что длительное вирусывыделение имеет большое эпидемиологическое значение. Больные длительно остаются резервуаром возбу-

дителя, а следовательно, и источником инфекции. Кроме того, в результате длительной персистенции в организме пациента патоген приобретает новые свойства путем накопления мутаций в вирусном геноме [18], позволяющие ему избегать действия цитотоксических CD8-лимфоцитов [19] и вируснейтрализующих антител [20]. Так, у иммунокомпрометированного больного, у которого положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 сохранялся более 140 дней, было обнаружено накопление мутаций в гене Spike-белка SARS-CoV-2, типичных для варианта B.1.1.7 (Alpha) [21]. Происхождение геноварианта Omicron связывают с длительной персистенцией вируса в организме ВИЧ-инфицированного пациента, не получавшего АРТ [22, 23]. Таким образом, пациенты с иммуносупрессией, являясь резервуарами вируса продолжительное время, могут становиться источником новых разновидностей патогена, в том числе его «вариантов, вызывающих обеспокоенность» (по определению ВОЗ) [24, 25].

Еще одним из неблагоприятных результатов длительной персистенции вирусов является способность приобретать резистентность к противовирусным препаратам. Ранее появление мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, было описа-

но у больных с иммунодефицитом при ряде респираторных вирусных инфекций [26] и подтверждено A. S. Ahmadi и соавт. (2023) для SARS-CoV-2 [27].

Таким образом, накопленная информация свидетельствует, что больные с фоновым иммунодефицитом могут являться источником возбудителя ОРВИ с измененными свойствами и представляют особую группу в отношении эпидемиологических рисков и подходов к тактике ведения.

Цель: охарактеризовать продолжительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у лиц, живущих с ВИЧ, и выявить факторы, ассоциированные с длительным вирусовыделением.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 170 больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в СПб ГБУЗ «КИБ им. С. П. Боткина» и СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее Центр СПИД) с марта 2020 г. по январь 2022 г. Большинство пациентов (164 человека; 96,5%) госпитализированы по клиническим показаниям, связанным с тяжестью течения COVID-19 или ВИЧ-инфекции. Оценка клинико-лабораторных показателей течения COVID-19 проводили на основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии, актуальной на момент проведения исследования.

Для характеристики течения ВИЧ-инфекции учитывали длительность установленного заболевания, клиническую стадию (на основании Российской клинической классификации), вирусную нагрузку ВИЧ (ВН ВИЧ) в сыворотке крови, количество CD4-лимфоцитов в крови, получение АРТ. Количество CD4-лимфоцитов в периферической крови оценивали не позднее 3 дней от госпитализации по поводу COVID-19 или использовали результаты последнего обследования в Центре СПИД.

Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 определяли как временной интервал между первым положительным и первым отрицательным результатами ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в материале из верхних или нижних дыхательных путей. Образцы с пороговым числом циклов (Ct) менее 30 были отобраны для полногеномного секвенирования в лаборатории ФГБУ «НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России по протоколу ARTIC V3.

У 68 пациентов определены титры вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в реакции микро-

нейтрализации стандартным методом (лаборатория ФГБУ «НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева» Минздрава России).

Статистическая обработка результатов выполнена на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 22 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 42 года, преобладали пациенты мужского пола (108 человек; 63,5%), медиана длительности ВИЧ-инфекции составила 9 лет. У большинства пациентов (155 человек; 91,2%) была зарегистрирована 4 стадия ВИЧ-инфекции, из них у 85 больных — стадия 4В.

На момент заболевания COVID-19 АРТ получали лишь 38% больных, при этом достижение супрессии ВН ВИЧ было зарегистрировано лишь у 25%. Данные о количестве CD4-лимфоцитов на момент заболевания COVID-19 были доступны для 160 больных; у большинства (106 человек; 62,4%) этот показатель составил менее 200 кл/мкл (рис. 1).

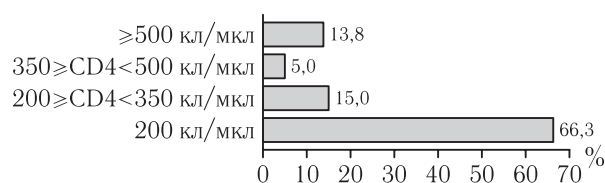


Рис. 1. Доля больных ВИЧ-инфекцией с различным количеством CD4-лимфоцитов в периферической крови на момент заболевания COVID-19

Fig. 1. The proportion of HIV-infected patients with varying CD4-cell counts in peripheral blood when experiencing COVID-19 disease

Таким образом, у значительной доли больных на момент заболевания COVID-19 отмечался выраженный иммунодефицит на фоне отсутствия адекватной АРТ и супрессии ВИЧ в крови.

Большинство пациентов перенесли COVID-19 в легкой (69 человек; 40,6%) или среднетяжелой (85 человек; 50%) форме. Проанализирована связь степени тяжести COVID-19 с основными лабораторными характеристиками ВИЧ-инфекции и длительностью вирусовыделения SARS-CoV-2 (n=158). Данные табл. 1 демонстрируют тенденцию к более неблагоприятным показателям ВН ВИЧ и количества CD4-лимфоцитов в подгруппе больных с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19, однако статистически значимых различий получено не было.

Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий длительности вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных с разной степенью тяжести COVID-19.

При оценке характеристик течения ВИЧ-инфекции отмечалось, что группы с различной длительностью вирусовыделения SARS-CoV-2 статистически значимо различались, как видно из таблицы 2,

Таблица 1

Тяжесть течения COVID-19 и длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Table 1

COVID-19 severity and duration of SARS-CoV-2 virus shedding in HIV-infected patients

Течение COVID-19	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое + крайне тяжелое	p*
Число больных, абс./%	67/42,4	77/48,7	14/8,9	
Вирусная нагрузка ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), Ме (Q1;Q3)	65 431 (41; 407 251)	6 1207 (0; 533 762)	100 957 (453; 397 059)	0,999
Кол-во CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл), Ме (Q1;Q3)	123 (37; 251)	109 (24; 266)	48 (11; 238)	0,306
Дней вирусовыделения	13 (9; 36)	13 (10; 36)	18 (9; 51)	0,881

* Анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса; статистическая значимость при $p < 0,05$.

* The Kruskal–Wallis test was used; statistical significance was set at $p < 0.05$.

Данные о титре вируснейтрализующих антител против SARS-CoV-2 через 1 месяц от начала заболевания были доступны для 68 пациентов. Высокие титры антител ($>1:160$) были обнаружены у 11 человек (16,2%). Корреляционный анализ по Спирману показал наличие отрицательной связи величины титра антител с длительностью вирусовыделения (коэффициент корреляции — 0,237) при $p = 0,052$.

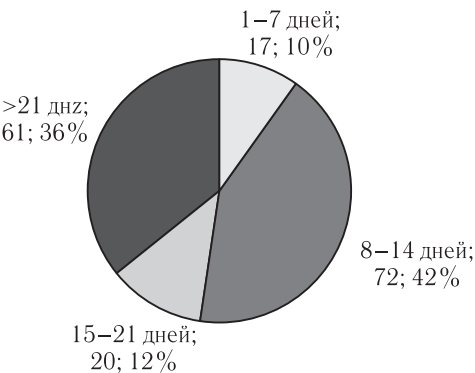


Рис. 2. Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Fig. 2. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in COVID-19 patients with concomitant HIV infection

При разделении больных на группы по длительности вирусовыделения (рис. 2) было обнаружено, что почти у половины больных (72 человека; 42,4%) результат ПЦР на SARS-CoV-2 оставался положительным от 8 до 14 дней, у 35,9% пациентов (61 человек) — более 21 дня (из них у 20 человек РНК SARS-CoV-2 выявляли на сроках от 60 до 155 дней от начала заболевания).

по количеству CD4-лимфоцитов (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,001$).

Последующие попарные сравнения групп с поправкой Бонферрони и использованием U-критерия Манна–Уитни выявили достоверно более низкие значения CD4-лимфоцитов в группе с длительной репликацией SARS-CoV-2 по сравнению с группами с вирусовыделением 8–14 дней ($p = 0,001$) и 15–21 день ($p = 0,001$) и достоверно более высокие значения ВН ВИЧ в группе с длительной репликацией SARS-CoV-2 по сравнению с группой с вирусовыделением 8–14 дней ($p = 0,01$).

Анализ по Каплану–Мейеру с лог-ранговым тестом (рис. 3) подтвердил достоверно более поздние сроки клиренса SARS-CoV-2 у пациентов с глубоким иммунодефицитом.

Корреляционный анализ по Спирмену также показал связь длительности вирусовыделения SARS-CoV-2 с супрессией ВН ВИЧ в сыворотке крови ($p = 0,49$), снижением числа CD4-лимфоцитов ($p = 0,001$).

При анализе подгрупп пациентов в зависимости от получения АРТ было показано, что вирусовыделение продолжалось значимо дольше у пациентов без АРТ (Ме 17 (9;45) дней по сравнению с 11 (9;19) дней в группе получавших АРТ; $p = 0,018$, U-критерий Манна–Уитни), что закономерно, поскольку в этой группе был зафиксирован и достоверно более низкий уровень CD4-лимфоцитов (Ме 59,9 (16,5; 160,2) кл/мкл по сравнению с 241,1 (109,7; 510,0) кл/мкл; $p = 0,001$, U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 2

Количество CD4-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ у пациентов с различной длительностью вирусывыделения SARS-CoV-2

Table 2

CD4-cell count and HIV viral load in patients with different duration of SARS-CoV-2 virus shedding

Показатель	1–7 дней	8–14 дней	15–21 день	>21 дня	p*
ВН ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), Ме (Q1; Q3)	77 826 (201; 897 725)	4427 (0; 265 231)	4340 (0; 311 256)	143 159 (2896; 547 602)	0,052
Кол-во CD4-лимфоцитов в крови (кл/мкл), Ме (Q1;Q3)	143 (34; 270)	211 (53; 492)	141 (49; 379)	43 (14; 113)	0,001

* Анализ с применением критерия Краскела–Уоллиса, статистическая значимость при $p < 0,05$.

* The Kruskal–Wallis test was used; statistical significance was set at $p < 0.05$.

Кроме того, было установлено, что клиренс SARS-CoV-2 наступал достоверно позже у больных, не достигших супрессии ВИЧ ($p = 0,05$) (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,001$).

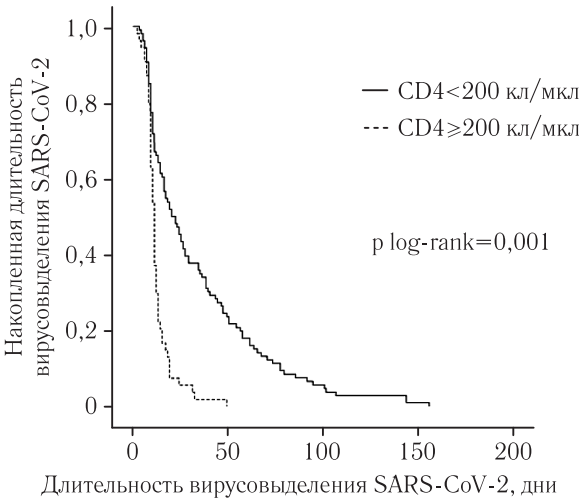


Рис. 3. Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита

Fig. 3. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in HIV-infected patients, depending on the severity of immunodeficiency

У 36 пациентов методом полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 были установлены геноварианты, их спектр представлен на рис. 4.

Преобладающими вариантами были Delta (44%) и B.1.1 (29%), анализ с применением критерия Манна–Уитни не показал различий в длительности вирусывыделения для Delta по сравнению с другими штаммами ($p > 0,05$) и продемонстрировал более длительное вирусывыделение для варианта B.1.1 (Ме 95 (56; 106) дней) по сравнению с другими геновариантами SARS-CoV-2 в совокупности (Ме 58 (32; 79) дней, $p < 0,05$).

С целью оценки изменчивости вируса повторное секвенирование SARS-CoV-2 было выполнено у четырех пациентов с длительным вирусывыделением (от 73 до 119 дней).

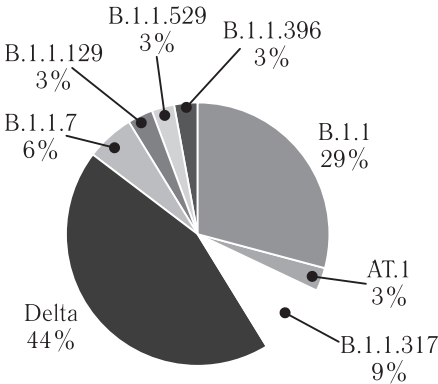


Рис. 4. Геноварианты SARS-CoV-2 у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Fig. 4. SARS-CoV-2 gene variants in HIV-infected patients

Течение ВИЧ-инфекции у этих больных характеризовалось чрезвычайно низким числом CD4-лимфоцитов в крови (табл. 3). Тяжелое течение COVID-19 было зарегистрировано в одном случае, который закончился летальным исходом на фоне сочетанного поражения легких SARS-CoV-2, *M. avium*, цитомегаловирусом.

Полногеномное секвенирование образцов от этих четырех пациентов показало, что у больных с геновариантом B.1.1 происходило более интенсивное накопление мутаций в геноме вируса относительно референсного образца и по сравнению с первоначальным образцом, чем у больного с вариантом Delta. При этом большинство мутаций наблюдалось в гене Spike-белка (рис. 5).

Наиболее активно этот процесс происходил в геноме вируса, выделенного от пациента 1, у которого на 28-й день болезни было обнаружено 5 мутаций относительно референсного образца, в том числе две мутации в участке, кодирующем Spike-белок; на 72-й день болезни в гене Spike-белка было выявлено уже 5 мутаций относительно референсного образца и три новые относительно исходного варианта возбудителя. На 98-й день болезни в гене Spike-белка произошли 4 мутации относительно

Таблица 3

Характеристика больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и результаты секвенирования SARS-CoV-2 в динамике

Table 3

Characteristics of COVID-19 patients with concomitant HIV infection and the results of SARS-CoV-2 sequencing over time

Характеристики	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	М	М	Ж	Ж
Возраст	38	44	40	47
CD4-лимфоцитов, кл/мкл	4	13	6	17
Вирусовыделение SARS-CoV-2, дней	83	96	119	73
Вариант SARS-CoV-2	B.1.1	B.1.1	B.1.1	Delta
Дата ПЦР 1 (день болезни)	18.05.2021 (28)	19.05.2021 (13)	22.06.2021 (34)	21.10.2021 (20)
Дата ПЦР 2 (день болезни)	01.07.2021 (72)	27.07.2021 (82)	08.09.2021 (112)	23.11.2021 (33)
Дата ПЦР 3 (день болезни)	27.07.2021 (98)	—	—	—

Пациент 1				Пациент 2			Пациент 3			Пациент 4		
B.1.1				B.1.1			B.1.1			Delta		
	28-й день болезни	72-й день болезни	98-й день болезни		13-й день болезни	82-й день болезни		34-й день болезни	112-й день болезни		20-й день болезни	33-й день болезни
Spike	D614G	D614G	D215H	Spike	D614G	D614G	Spike	D614G	D614G	Spike	D614G	D614G
	G142del	G142del	D614G		H655Y	H655Y		M153T	E484K		D950N	D950N
	L141del	L141del	E583Q			F490S		N5O1Y	M153T		E484Q	E484Q
	T19I	S71C	G142del			G142D			N5O1Y		G142D	G142D
	V143del	T588A	L141del			N501T	N	G204R	G204R		L452R	L452R
	Y144del	T1027I	T19A			P9L		R2O3K	R2O3K		P681R	P681R
		V143del	T859I			V143del	NS3	T32I	T32I		T19R	T19R
		V367L	V143del			Y144del	NS8	E92stop	E92stop		T478K	T478K
		Y144del	V367L			Y145del	NSP3		T820I		M	I82T
N	G204R	G204R	Y144del	E	L73F	L73F	NSP12	P323L	P323L	N	D63G	D63G
	P326L	P326L	G204R	N	G204R	G204R	NSP13	S80G	S80G		D377Y	D377Y
	R2O3K	R2O3K	P326L		K1OOR	K1OOR	NSP6		K8E		G215C	G215C
NS3	L1O6F	L1O6F	R2O3K		R2O3K	R2O3K					P326T	P326T
NSP1	M85del		L1O6F	NS8	19V	19V					R203M	R203M
	V86del		K487N	NSP3	A85V	A85V				NS3	S26L	S26L
NSP3	K487N	K487N	A231V		S126L	S126L					P45V	P45V
NSP4	A231V	A231V	D217G	NSP6	F108del	F108del				NS7a	T120I	T120I
	D217G	D217G	F39OC		G107del	G107del					V82A	V82A
	F39OC	F39OC			S106del	S106del				NS7b	T40I	T40I
		S386F	K4E	NSP12	A529V	A529V				NSP2	K81N	K81N
NSP6	K4E		P323L		P323L	P323L				NSP3	A488S	A488S
NSP12	P323L	P323L			T366M	T366M					P1228L	P1228L
NS7a		S81P										P1469S
NSP7		L56F	L297F							NSP4	V167L	T492I
												V167L
										NSP6	T77A	T77A
										NSP12	G671S	G671S
											P323L	P323L
										NSP13	P77L	P77L
										NSP14	A394V	A394V

Рис. 5. Мутации в геноме SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией

Fig. 5. Mutations in the SARS-CoV-2 genome in COVID-19 patients with concomitant HIV infection

референсного образца и 4 относительно предыдущего выделенного у пациента вируса.

Важной находкой является обнаружение в гене Spike-белка мутации D614G, повышающей инфицирующую способность возбудителя (у всех четырех больных) [16], и мутации E484Q у пациента 4 (вариант Delta), ассоциированной со снижением чувствительности вируса к действию нейтрализующих антител [26]. При этом указанные мутации сохранялись на протяжении всего периода вирусывыделения у всех пациентов, за исключением последнего образца, полученного от пациента 1.

Заключение. Длительная (>21 дня) персистенция SARS-CoV-2 зарегистрирована у 36% больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, при этом у 23 человек (13,5%) результат ПЦР сохранялся положительным более 60 дней. Показано формирование мутаций в геноме SARS-CoV-2.

Тяжесть COVID-19 не влияла на длительность вирусывыделения SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией. Нами показано, что доминирующим фактором, определявшим длительную персистенцию возбудителя, был выраженный Т-клеточный иммунодефицит ($CD4 < 200$ кл/мкл). Закономерно, что вирусывыделение сохранялось значимо дольше у пациентов, не получавших АРТ и имевших достоверно более низкий уровень $CD4$ -лимфоцитов.

Особенностью иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных по сравнению с другими иммунокомпрометированными пациентами является возможность восстановления функции иммунной системы в результате эффективной АРТ. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией эффективной стратегией предотвращения длительного вирусывыделения SARS-CoV-2, а также, вероятно, других возбудителей респираторных инфекций, является ранее назначение АРТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greninger A.L., Rybkina K., Lin M.J. et al. Human parainfluenza virus evolution during lung infection of immunocompromised individuals promotes viral persistence // *J. Clin. Invest.* 2021. Dec 1. Vol. 131, No. 23. P. e150506. doi: 10.1172/JCI150506.
2. Lehnert N., Tabatabai J., Prifert C. et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders // *PLoS One*. 2016. Feb 11. Vol. 11, No. 2. P. e0148258. doi: 10.1371/journal.pone.0148258.
3. Ison M.G., Gubareva L.V., Atmar R.L., Treanor J., Hayden F.G. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series // *J. Infect. Dis.* 2006. Mar. 15. Vol. 193, No. 6. P. 760–764. doi: 10.1086/500465.
4. Memoli M.J., Athota R., Reed S. et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Jan. Vol. 58, No. 2. P. 214–224. doi: 10.1093/cid/cit725.
5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Mar. 28. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. 2020. Apr 21. Vol. 323, No. 15. P. 1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
7. Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe*. 2021. Jan; Vol. 2, No. 1. P. e13–e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5.
8. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) // *Nat. Commun.* 2021. Jan 11. Vol. 12, No. 1. P. 267. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4.
9. Rahmani A., Dini G., Leso V. et al. Duration of SARS-CoV-2 shedding and infectivity in the working age population: a systematic review and meta-analysis // *Med. Lav.* 2022. Apr 26. Vol. 113, No. 2. P. e2022014. doi: 10.23749/mdl.v113i2.12724.
10. Chen C.F., Tsai T.Y., Yu C.H., Cheng H.L., Yeh T.Y. Prolonged viral shedding and new mutations of COVID-19 could complicate the control of the pandemic // *Access Microbiol.* 2020. May 27. Vol. 2, No. 7. P. acmi000133. doi: 10.1099/acmi.0.000133.
11. 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. Dec 23. Vol. 183, No. 7. P. 1901–1912. e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.
12. Wang M., Luo L., Bu H., Xia H. One case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a patient co-infected by HIV with a low $CD4^+$ T-cell count // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Jul. Vol. 96. P. 148–150. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.06.
13. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The Longest Persistence of Viable SARS-CoV-2 With Recurrence of Viremia and Relapsing Symptomatic COVID-19 in an Immunocompromised Patient-A Case Study // *Open Forum Infect Dis.* 2021. Apr. 28. Vol. 8, No. 11. P. ofab217. doi: 10.1093/ofid/ofab217.
14. Corey L., Beyrer C., Cohen M.S. et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression // *N. Engl. J. Med.* 2021. Aug 5. Vol. 385, No. 6. P. 562–566. doi: 10.1056/NEJMs2104756.

15. Vizcarra P., Pérez-Eliás M.J., Quereda C. et al. COVID-19 ID Team. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort // *Lancet HIV*. 2020. Aug. Vol. 7, No. 8. P. e554–e564. doi: 10.1016/S2352–3018(20)30164–8.
16. Huang J., Xie N., Hu X. et al. Epidemiological, Virological and Serological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in People Living With Human Immunodeficiency Virus in Wuhan: A Population-based Cohort Study // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Oct 5. Vol. 73, No. 7. P. e2086–e2094. doi: 10.1093/cid/ciaa1186.
17. 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 Jan. Vol. 114. P. 178–182. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.045.
18. Stanevich O.V., Alekseeva E.I., Sergeeva M. et al. SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19 // *Nat. Commun.* 2023. Jan 10. Vol. 14, No. 1. P. 149. doi: 10.1038/s41467-022-34033-x
19. Cele S., Karim F., Lustig G. et al. SARS-CoV-2 prolonged infection during advanced HIV disease evolves extensive immune escape // *Cell Host. Microbe*. 2022. Feb 9. Vol. 30, No. 2. P. 154–162. e5. doi: 10.1016/j.chom.2022.01.005.
20. Weigang S., Fuchs J., Zimmer G. et al. Within-host evolution of SARS-CoV-2 in an immunosuppressed COVID-19 patient as a source of immune escape variants // *Nat. Commun.* 2021. Nov. 4. Vol. 12, No. 1. P. 6405. doi: 10.1038/s41467-021-26602-3.
21. Rana R., Kant R., Huirem R.S., Bohra D., Ganguly N.K. Omicron variant: Current insights and future directions // *Microbiol. Res.* 2022. Dec. Vol. 265. P. 127204. doi: 10.1016/j.micres.2022.127204.
22. Tarcsai K.R., Corolciuc O., Tordai A., Ongrádi J. SARS-CoV-2 infection in HIV-infected patients: potential role in the high mutational load of the Omicron variant emerging in South Africa // *Geroscience*. 2022. Oct. Vol. 44, No. 5. P. 2337–2345. doi: 10.1007/s11357-022-00603-6.
23. 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. May. Vol. 29, No. 2. P. 161–163. doi: 10.1016/j.traci.2021.12.006.
24. Goes L.R., Siqueira J.D., Garrido M.M. et al. Evidence of recurrent selection of mutations commonly found in SARS-CoV-2 variants of concern in viruses infecting immunocompromised patients // *Front Microbiol.* 2022. Jul. 26. Vol. 13. P. 946549. doi: 10.3389/fmicb.2022.946549.
25. Memoli M.J., Athota R., Reed S. et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Jan. Vol. 58, No. 2. P. 214–224. doi: 10.1093/cid/cit725.
26. Ahmadi A.S., Zadehaidar S., Sadeghi K. et al. SARS-CoV-2 intrahost evolution in immunocompromised patients in comparison with immunocompetent populations after treatment // *J. Med. Virol.* 2023. Jun. Vol. 95, No. 6. P. e28877. doi: 10.1002/jmv.28877.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 06.09.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Д. А. Лиюзов, О. Е. Побегалова. Вклад в сбор данных — О. Е. Побегалова, Е. Ю. Карнаухова, Н. В. Сабадаш, А. А. Иванова. Вклад в анализ данных и выводы — Т. В. Антонова, О. Е. Побегалова, А. Б. Комиссаров. Вклад в подготовку рукописи — Д. А. Лиюзов, О. Е. Побегалова, Т. В. Антонова.

Сведения об авторах:

Лиюзов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: dlioznov@yandex.ru; SPIN-код 3321–6532; ORCID 0000–0003–3643–7354;

Побегалова Ольга Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: pobegalovaoe@gmail.com; SPIN-код 6417–9930; ORCID 0000–0001–9788–4874;

Карнаухова Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elena_yk@list.ru; SPIN-код 9674–4972; ORCID 0000–0003–1991–1798;

Сабадаш Надежда Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nsabadash@mail.ru; SPIN-код 8683–4918; ORCID 0000–0002–4069–0339;

Антонова Тамара Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры 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; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: antonovaty28@yandex.ru; SPIN-код 6304–5190; ORCID 0000–0002–1784–6235;

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; SPIN-код 3792–8290; ORCID 0000–0003–1733–1255;

Иванова Анна Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: anna.ivanova@influenza.spb.ru; ORCID 0000–0002–3495–4393.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.22

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-107-116>

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Л. И. Левахина*, ^{1,2}А. И. Блох, ^{1,2}О. А. Пасечник¹Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, г. Омск, Россия²Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

Цель: оценить проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на 10 территориях Сибирского федерального округа Российской Федерации (СФО).

Материалы и методы. Исследование проведено на 10 территориях СФО за четырнадцатилетний период наблюдения за ВИЧ-инфекцией (2009–2022 гг.). Материалом для исследования послужил сведения форм федерального статистического наблюдения № 2, № 61, № 4, а также ведомственного наблюдения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ-инфекцией». Был использован традиционный алгоритм описательного оценочного наблюдательного эпидемиологического исследования.

Результаты и их обсуждение. В Сибирском федеральном округе среднегодовое значение заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 101,2 на 100 000 населения (95% ДИ 101,0–101,4), что в 2 раза выше среднероссийского показателя 48,3 (95% ДИ 48,3–48,4). Снизилась заболеваемость детского населения с 9,6 до 4,3 случая на 100 000 детского населения (Тсн. = –4,0%, $p=0,009$). Отмечено увеличение доли женского населения среди заболевших с 35,5% в 2009 г. до 46,5% в 2022 г. Заболеваемость женщин в возрастной группе 15–17 лет в 3,7 раза превышала заболеваемость мужчин, в возрастной группе 18–24 года — в 1,8 раза. Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдался в трех субъектах СФО — Кемеровской, Иркутской и Новосибирской области. 50,6% пациентов имели субклиническую стадию, 49,1% — стадии вторичных заболеваний. В СФО за исследованный период в 1,7 раза увеличился охват населения тестированием на ВИЧ, составив 32,4% численности населения, до 90,1% возрос охват антиретровирусной терапией ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением, более чем в 2 раза сократилось количество случаев прерывания лечения.

Заключение. Несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению уровня заболеваемости населения, сохраняется актуальность проблемы ВИЧ-инфекции для здравоохранения региона, что требует внедрения дополнительных мер, направленных на стабилизацию эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, заболеваемость, распространенность, динамика, эпидемический процесс, профилактика

* Контакт: Левахина Лидия Ивановна, lid3846@yandex.ru

HIV INFECTION IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION

¹L. I. Levakhina*, ^{1,2}A. I. Blokh, ^{1,2}O. A. Pasechnik¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim: to assess the epidemiological manifestations of HIV infection on the territory of the Siberian Federal District of the Russian Federation.

Materials and methods. The study was conducted in 10 territories of the Siberian Federal District over a fourteen-year period of HIV infection surveillance (2009–2022). The material for the study was information from federal statistical observation forms No. 2, No. 61, No. 4, as well as departmental observation «Information on measures for the prevention of HIV infection, hep-

atitis B and C, identification and treatment of patients with HIV infection.» A traditional descriptive evaluative observational epidemiological study algorithm was used.

Results and discussion. In the Siberian Federal District, the long-term average incidence of HIV infection was 101.2 per 100 thousand population (95% CI 101.0–101.4), which is 2 times higher than the Russian average of 48.3 (95% CI 48.3–48.4). The incidence of morbidity among children decreased from 9.6 cases to 4.3 cases per 100 thousand children (T_{decr.} = –4.0%, p = 0.009). There was an increase in the proportion of the female population among the sick from 35.5% in 2009. up to 46.5% in 2022. The incidence of women in the age group of 15–17 years was 3.7 times higher than the incidence of men, in the age group of 18–24 years it was 1.8 times. The highest incidence rate was observed in three subjects of the Siberian Federal District — Kemerovo, Irkutsk, and Novosibirsk regions. 50.6% of patients had a subclinical stage, 49.1% — stages of secondary diseases. In the Siberian Federal District, during the studied period, the coverage of the population with HIV testing increased by 1.7 times and amounted to 32.4% of the population; the coverage of antiretroviral therapy for HIV-infected patients who were under dispensary observation increased to 90.1%; it decreased by more than 2 times number of cases of treatment interruption.

Conclusion. Despite the observed trend towards a decrease in the incidence rate of the population, the relevance of the problem of HIV infection for the health care of the region remains, which requires the introduction of additional measures aimed at stabilizing the epidemiological situation.

Keywords: HIV infection, incidence, prevalence, dynamics, epidemic process, prevention

* Contact: Levakhina Lydia Ivanovna, lid3846@yandex.ru

© Левахина Л.И. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Левахина Л.И., Блох А.И., Пасечник О.А. ВИЧ-инфекция в Сибирском федеральном округе Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 107–116, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-107-116>.

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

For citation: Levakhina L.I., Blokh A.I., Pasechnik O.A. HIV infection in the Siberian Federal District of the Russian Federation // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 107–116, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-107-116>.

Введение. По состоянию на конец 2022 г. в мире насчитывалось 39,0 млн [33,1–45,7 млн] человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. От причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 630 000 [480 000–880 000] человек, и было зарегистрировано 1,3 млн [1,0–1,7 млн] новых случаев заражения ВИЧ [1]. Для достижения цели по прекращению эпидемии ВИЧ-инфекции к 2030 г. свой статус должны знать 95% всех людей, живущих с ВИЧ, 95% из них должны получать жизненно важную антиретровирусную терапию (АРТ), а 95% ВИЧ-инфицированных, получающих лечение, должны добиться супрессии вирусной нагрузки, что будет способствовать улучшению состояния их здоровья и снижению риска дальнейшей передачи ВИЧ. В 2022 г. среди всех людей, живущих с ВИЧ, 86% [73–98%] знали о своем статусе, 76% [65–89%] получали антиретровирусную терапию и 71% [60–83%] достигли супрессии вирусной нагрузки [1, 2].

По оценкам специалистов, в 2022 г. лечение ВИЧ-инфекции получали 29,8 млн человек, или 76% из 39,0 млн людей, живущих с ВИЧ. Кроме

того, достигнут прогресс в области профилактики и элиминации передачи вируса от матери к ребенку, а также в сбережении жизни матерей. Антиретровирусные препараты получали 1,2 млн (82%) беременных, живущих с ВИЧ [3].

В настоящее время в ряде регионов России наблюдается изменение тенденции эпидемического процесса ВИЧ-инфекции [4–6].

Цель настоящего исследования: оценка проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на 10 территориях Сибирского федерального округа Российской Федерации.

Материалы и методы. Исследование проведено на 10 территориях СФО за четырнадцатилетний период наблюдения за ВИЧ-инфекцией (2009–2022 гг.). Материалом для исследования послужили формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции», № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», формы ведомственного наблюдения «Сведения о мероприятиях по профи-

лактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» субъектов СФО.

В работе были использованы наблюдательные описательно-оценочные методы эпидемиологического исследования. Выравнивание динамических рядов показателей осуществлялось по методу наименьших квадратов. Уровень и структура заболеваемости и ее исходов оценивались по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей доли).

Результаты и их обсуждение. На территории Российской Федерации за анализируемый период было зарегистрировано 982 198 впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции, которые неравномерно распределялись по федеральным округам (рис. 1).

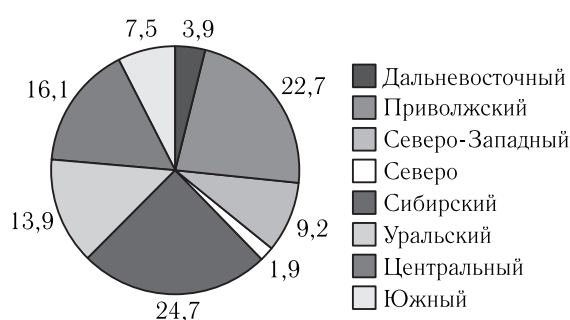


Рис. 1. Вклад федеральных округов в показатель первичной заболеваемости населения России ВИЧ-инфекцией (многолетний показатель за период 2009–2022 гг., %)

Fig. 1. The contribution of federal districts to the indicator of the primary incidence of HIV infection in the Russian population (a multi-year indicator for the period 2009–2022, %)

Установлено, что в структуре заболеваемости, характеризующей вклад федеральных округов Российской Федерации (РФ) в общий показатель, 63,5% всех случаев заболевания ВИЧ-инфекцией приходилось на три федеральных округа: Сибирский — 24,7% ($n=242\,955$), Приволжский — 22,7% ($n=222\,793$) и Центральный федеральный округ — 16,1% ($n=158\,513$). Наименьшее количество случаев ВИЧ-инфекции было зарегистрировано в Северо-Кавказском федеральном округе — 18 661, что составило 1,9% в общей заболеваемости населения России.

В Сибирском федеральном округе среднегодовой показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 101,2 на 100 000 населения (95% ДИ 101,0–101,4), что в 2 раза выше среднероссийского показателя 48,3 (95% ДИ 48,3–48,4).

В многолетней динамике можно выделить три периода: период роста заболеваемости, который длился 6 лет, с 2009 по 2014 г., со среднеголет-

ним уровнем 92,5 на 100 000 населения; период стабилизации показателей на высоком уровне, который длился 2 года, с 2015 по 2016 г. со средним показателем 134,7 случая на 100 000 населения; и период с 2017 по 2022 г., который характеризовался снижением среднегодовой заболеваемости до 98,5 случая на 100 000 населения (рис. 2).

Среднегодовой показатель заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией в период до пандемии COVID-19 (2009–2019 гг.) был значительно выше, чем в период развития эпидемического процесса COVID-19: 107,8 (95% ДИ 107,6–108,1) случая на 100 000 населения против 76,4 (95% ДИ 76,0–76,8) на 100 000 населения. В 2020 г. заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией была на 28,2% ниже, чем в 2019 г., что отражает влияние ограничительных мероприятий, проводимых для контроля над распространением новой коронавирусной инфекции в этот период.

За исследованный период наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдался в трех субъектах Сибирского федерального округа (СФО) — Кемеровской области, где среднегодовой показатель составил 155,6 (95% ДИ 155,0–156,3) случая на 100 000 населения, в Иркутской области — 118,4 (95% ДИ 117,8–119,0) на 100 000 населения, в Новосибирской области — 113,8 (95% ДИ 113,3–114,4) на 100 000 населения (рис. 3). Следует отметить, что среди всех субъектов СФО эти регионы характеризуются сложившейся тенденцией к снижению уровня заболеваемости населения, что является результатом длительной активной работы, направленной на противодействие ВИЧ-инфекции. Так, в Новосибирской области темп снижения заболеваемости составил 3,0% ($p=0,074$), в Кемеровской области — 1,32% ($p=0,506$), в Иркутской — 0,72% ($p=0,640$), тогда как в остальных регионах Сибири сохраняется тенденция к росту заболеваемости от 1,2% в Омской области ($p=0,646$) до 11,3% в Республике Хакасия ($p=0,002$).

В 2022 г. в сравнении с 2009 г. в СФО отмечено увеличение доли случаев ВИЧ-инфекции, выявленных на территории Красноярского края, в 2,2 раза (с 9,8 до 21,5%), в Томской области — в 5,7 раза (с 1,1% до 6,3%), в Республике Хакасия — в 5,6 раза (с 0,5 до 2,8%).

Среднегодовой показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией детского населения в возрасте до 17 лет в СФО составил 7,5 (95% ДИ 7,4–7,7) случая на 100 000 детского населения (рис. 4). Заболеваемость снизилась с 9,6 до 4,3 случая

на 100 000 детского населения. В многолетней динамике отмечена умеренная тенденция к снижению уровня заболеваемости с темпом снижения

случая на 100 000 населения, в Новосибирской области — 9,1 (95% ДИ 8,7–9,4) случая на 100 000 населения, в Иркутской области — 9,1 (95% ДИ

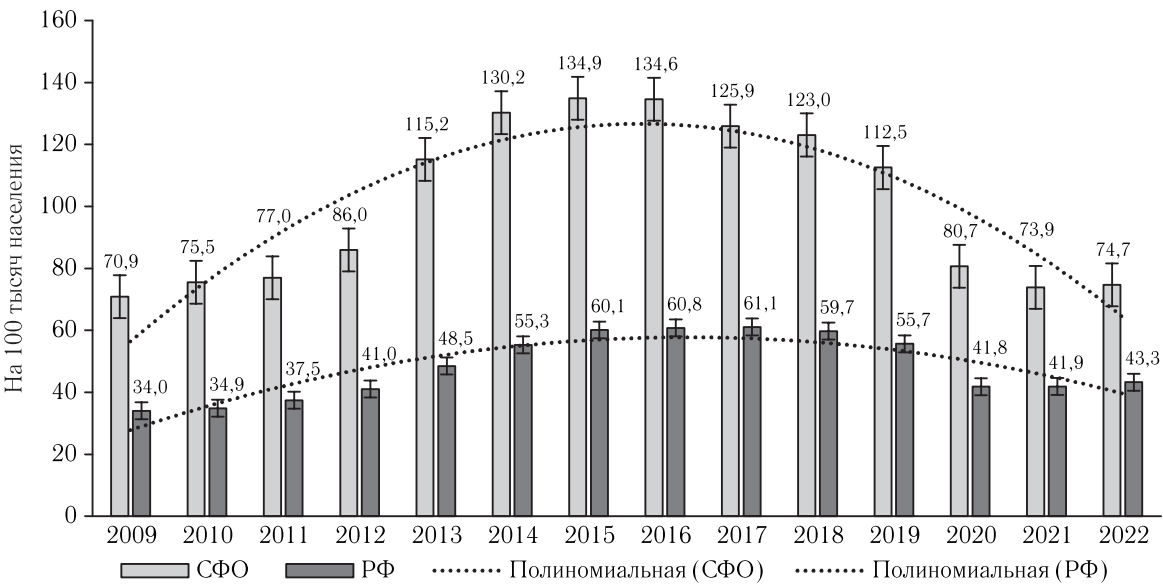


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения РФ и Сибирского федерального округа (2009–2022 гг., на 100 000 населения)
Fig. 2. Dynamics of HIV incidence among the population of the Russian Federation and the Siberian Federal District (2009–2022, per 100 thousand population)

Тсн. = −4,0% (p = 0,009). Уровень заболеваемости детей ВИЧ-инфекцией в СФО превышал среднероссийский показатель в 2,3 раза (среднемого-

8,8–9,5) случая на 100 000 населения. Значительно ниже среднефедеральных показателей была заболеваемость в Республике Тыва — 0,1 (95% ДИ 0,0–

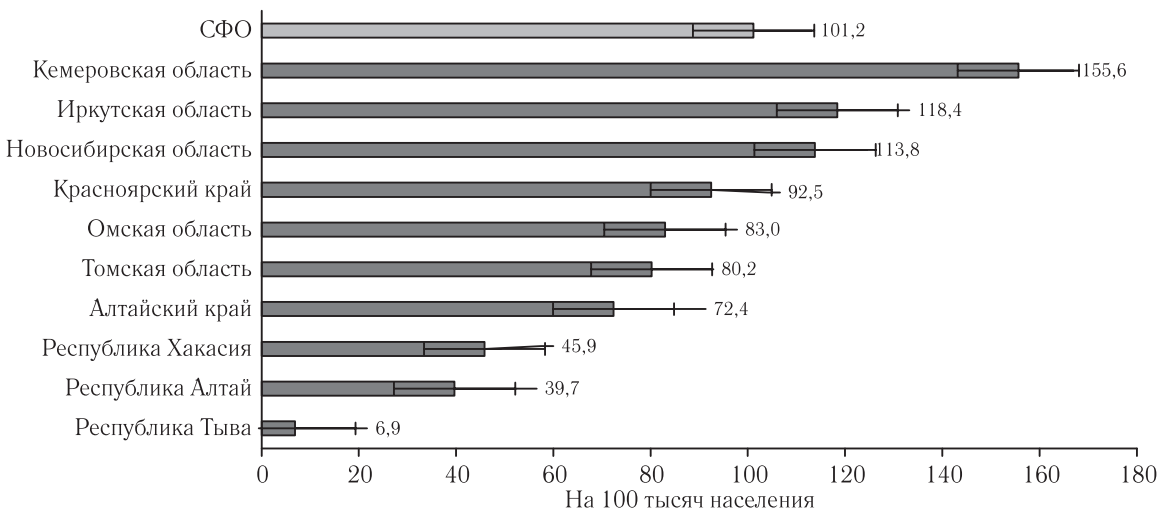


Рис. 3. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией населения субъектов Сибирского федерального округа (среднегодовые показатели, 2009–2022 гг., на 100 000 населения)
Fig. 3. Incidence of HIV infection in the population of the constituent entities of the Siberian Federal District (long-term average indicators, 2009–2022, per 100 thousand population)

летний показатель в РФ составил 3,3 [95% ДИ 3,2–3,3] случая на 100 000 детского населения). Наиболее высокие показатели заболеваемости детей за многолетний период наблюдались в Кемеровской области — 15,4 (95% ДИ 14,9–15,8)

0,4) случая на 100 000 населения, в Республике Хакасия — 2,0 (95% ДИ 1,4–2,8) случая на 100 000 населения. Среди заболевших ВИЧ-инфекцией на протяжении всего анализируемого периода преобладали

мужчины, однако в многолетней динамике отмечено увеличение доли женского населения среди заболевших с 35,5% в 2009 г. до 46,5% в 2022 г. и возрасту указывало на наличие значимых различий практически во всех возрастных группах старше 15 лет (рис. 5). В возрастной группе 15–17 лет

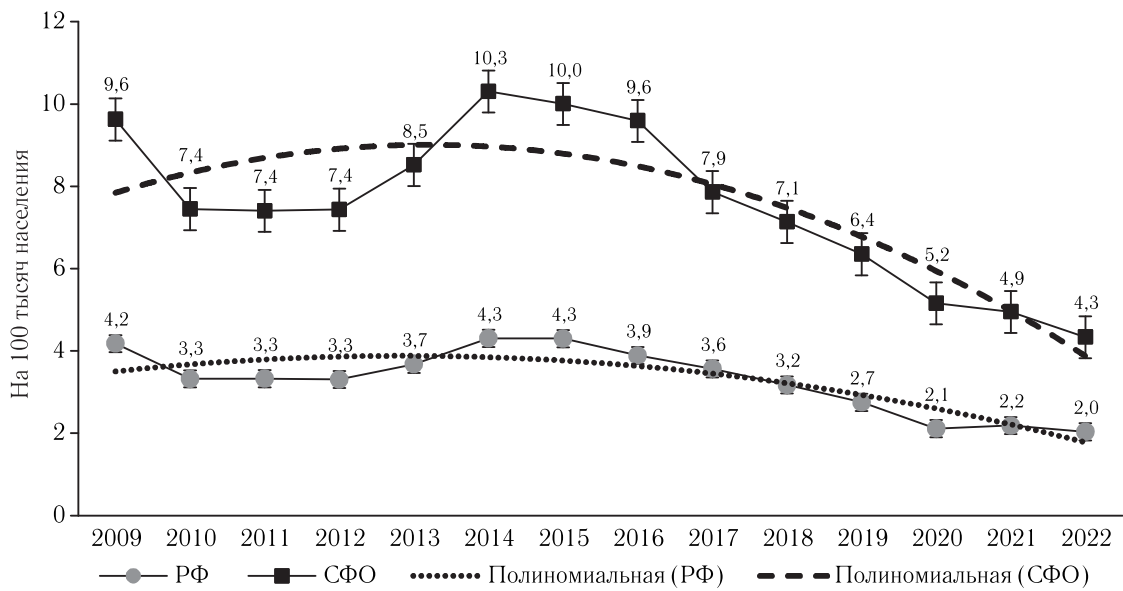


Рис. 4. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией детского населения Сибирского федерального округа и РФ (0–17 лет, на 100 000 детского населения).
Fig. 4. Dynamics of the incidence of HIV infection in the child population of the Siberian Federal District and the Russian Federation (0–17 years, per 100 thousand children)

В возрастной структуре впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в 2022 г. более 75% составили три возрастные группы — 25–34 года (24,8%), 35–44 года (37,8%), 45–49 лет (13,5%). Доля больных 0–14 лет составила 1,3%, 15–17 лет — 0,4%. В 2022 г. распределение показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения СФО по полу

показатель заболеваемости женского населения в 3,7 раза превышал заболеваемость мужчин (11,6 и 3,1 случая на 100 000 населения указанного пола и возраста соответственно), а в возрастной группе 18–24 года заболеваемость женщин в 1,8 раза была выше заболеваемости мужчин данной возрастной группы. В возрастных группах 35 лет и старше пре-

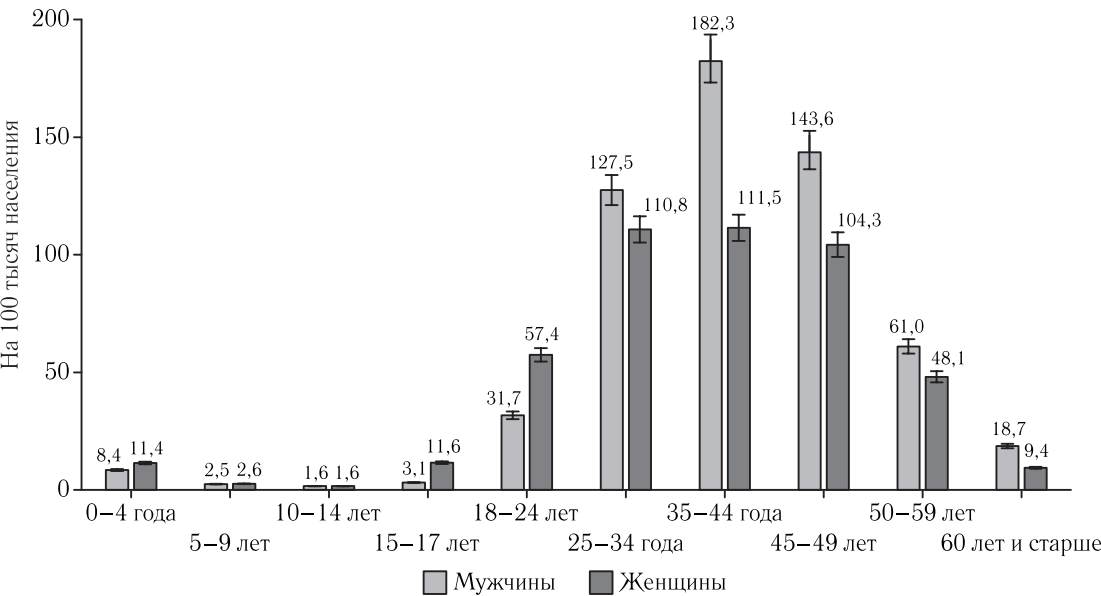


Рис. 5. Повозрастные показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией мужского и женского населения Сибирского федерального округа (2022 г.)
Fig. 5. Incidence of HIV infection among the male and female population of the Siberian Federal District by age groups (2022)

обладала заболеваемость мужского населения, особенно выражены различия в уровне заболеваемости в возрастной группе 35–44 года, в которой заболеваемость ВИЧ-инфекцией мужчин была на 63,4% выше заболеваемости женского населения.

Для выявления ВИЧ-инфекции в 2022 г. скрининговым обследованием на ВИЧ было охвачено 32,4% населения СФО, что в 1,7 раза превышает уровень 2009 г. (18,7%) (таблица).

в Иркутской области — 29,5%, в Алтайском крае — 19,8%, в Республике Алтай — у 19,6% ВИЧ-инфицированных пациентов.

Следует отметить, что в сравнении с 2009 г. к концу изучаемого периода в СФО значительно возросло количество ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию: с 7139 в 2009 г. до 153 819 случаев в 2022 г., охват АРТ увеличился с 48,1% в 2009 г. до 90,1% чис-

Таблица

Охват скрининговым обследованием на ВИЧ-инфекцию населения субъектов Сибирского федерального округа, 2009–2022 гг.

Table

HIV screening coverage of the population of the Siberian Federal District, 2009–2022

Субъект Сибирского федерального округа	Годы				Отношение (показатель наглядности)
	2009 г.		2022 г.		
	обследовано населения, абс. число	доля обследованных лиц от численности населения, %	обследовано населения, абс. число	доля обследованных лиц от численности населения, %	
Республика Алтай	57 020	27,9	71 351	33,8	1,2
Республика Тыва	61 580	20,2	122 264	36,4	1,8
Республика Хакасия	87 883	16,5	156 936	29,4	1,8
Алтайский край	433 334	17,8	659 544	30,6	1,7
Красноярский край	664 417	23,5	848 536	29,7	1,2
Иркутская область	378 093	15,4	838 342	35,5	2,3
Кемеровская область	495 661	17,9	819 528	31,6	1,7
Новосибирская область	376 100	14,2	987 586	35,3	2,5
Омская область	465 914	23,4	612 086	33,1	1,4
Томская область	190 896	18,5	315 529	29,7	1,6
Сибирский федеральный округ	3 210 898	18,7	5 431 702	32,4	1,7

Под диспансерным наблюдением в конце изучаемого периода в медицинских организациях субъектов СФО находилось 160 754 ВИЧ-инфицированных пациента, что составило 986,6 на 100 000 населения.

Среди пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением на конец 2022 г., 56,3% инфицировались половым путем (n=90 535), 39,4% — в результате реализации парентерального пути передачи возбудителя (n=63 414). Вертикальный путь передачи ВИЧ был выявлен в 1,8% случаев (n=2915). В 2,4% случаев ведущий путь передачи не был установлен.

У 50,6% ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением, заболевание было в субклинической стадии (n=80 450), у 49,1% — в стадии вторичных заболеваний (n=78 914), причем около половины из них — 4Б и 4В стадии (n=26 569 и n=9378 соответственно).

Поздние стадии ВИЧ-инфекции (4Б, 4В, 5 стадии) в СФО в 2022 г. были установлены в 22,4% случаев, в Новосибирской области — в 30,9%,

ленности контингента, состоявшего под диспансерным наблюдением в 2022 г. Более чем в 2 раза сократилось количество пациентов, прервавших лечение по разным причинам: с 13,8% в 2009 г. до 5,1% в 2022 г., также наблюдалось сокращение доли умерших от ВИЧ-инфекции с 14,3% в 2009 г. до 4,2% в 2022 г.

На рост заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией влияние оказывают многие факторы, среди которых ведущую роль занимают социально-экономические, такие как среднедушевой доход, число врачей всех специальностей, миграционный прирост, численность студентов, обеспеченность населения больничными койками для госпитализации и удельный вес городского населения в общей численности населения [7].

В настоящее время в мире прекращению эпидемии ВИЧ-инфекции может способствовать реализация четырех фундаментальных стратегий, которые адаптированы национальными системами здравоохранения на основе их потребностей и возможностей [2].

К этим стратегиям отнесены ранняя диагностика ВИЧ-инфекции в популяции, раннее начало эффективного лечения для контроля вирусной нагрузки, реализация профилактических программ для контроля над распространением инфекции, оперативное реагирование на потенциальные вспышки инфекции.

Сибирский федеральный округ на протяжении ряда лет характеризовался высоким уровнем заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции [8].

Вместе с тем ряд авторов отмечают снижение эффективности стратегии обобщенного тестирования при диагностике ВИЧ-инфекции [9, 10]. В нашем исследовании также наблюдается снижение уровня заболеваемости населения СФО ВИЧ-инфекцией на фоне увеличения охвата тестированием.

Современной особенностью эпидемии является не только нарастание пораженности и смертности населения, но и доминирование во многих регионах полового пути распространения ВИЧ [5, 11].

Так, например, в регионе Китая в период с 2005 по 2012 г. доля ВИЧ-инфицированных гетеросексуальным путем среди женщин (15–49 лет) быстро выросла с 35,8% до 87,4%. Около 60% из них были инфицированы в результате внебрачных гетеросексуальных контактов. Среди женщин старшего возраста (40–49 лет) выявлена тенденция к незначительному увеличению заболеваемости [12]. В нашем исследовании на территории СФО наибольший показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди женщин отмечен в возрастных группах 25–34 и 35–44 года, который составил 110,8 и 111,5 на 100 000 населения соответственно.

Динамика изменений в структуре путей передачи ВИЧ-инфекции не могла не отразиться на половом составе ВИЧ-инфицированных. В Дальневосточном федеральном округе несмотря на преобладание мужчин в структуре ВИЧ-позитивного населения (63,18%), произошло статистически значимое увеличение числа инфицированных ВИЧ женщин на 14,0% [13]. В Тюменской области в среднем количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди женщин ежегодно увеличивалось на 28,4% [14]. В нашем исследовании также наблюдалось увеличение доли женщин среди впервые выявленных больных с 35,5% в 2009 г. до 46,5% в 2022 г.

Оценка факторов риска заражения ВИЧ показала, что частым источником инфицирования женщин являлся постоянный половой партнер. При этом количество женщин, заразившихся при половых контактах от настоящих или бывших потребителей инъекционных наркотиков, превышает

количество женщин, заразившихся при инъекционном употреблении наркотиков [15].

В Южно-Уральском регионе России как среди женщин, так и среди мужчин отмечается смещение эпидемии в более старшие возрастные группы: с 20–29 лет (14,2%) до 30–39 лет (23,2%) и до 40–49 лет (40,4%). Средний возраст ВИЧ-инфицированных мужчин увеличился за 6 лет (2008–2014 гг.) с 32,1 до 34,6 года; женщин — с 30,2 до 32,8 года. Подобная тенденция характерна для всей Российской Федерации [4].

К концу 2019 г. в мире наблюдалась глобальная тенденция к сокращению смертности от инфекционных болезней. ВИЧ-инфекция переместилась с 8-й позиции в списке основных причин смерти в 2000 г. на 19-ю в 2019 г., что является отражением достигнутых за два последних десятилетия успехов в профилактике, диагностике и лечении ВИЧ-инфекции. В СФО наблюдалось увеличение вклада ВИЧ-инфекции в снижение показателя ожидаемой продолжительности жизни [16].

Рост охвата АРТ всех контингентов пациентов способствовал стабилизации смертности от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом [17]. В нашем исследовании при увеличении охвата пациентов антиретровирусной терапией наблюдалось снижение доли умерших ВИЧ-инфицированных в контингенте.

В связи с хроническим характером ВИЧ-инфекции и необходимостью многолетнего приема антиретровирусных препаратов вопрос о продолжительности и приверженности терапии приобретает большое значение. На долгосрочную приверженность тому или иному виду лечения могут влиять показатели эффективности, профиля безопасности и переносимости, а также удобства и простоты применения лекарственных препаратов [18].

Следует отметить, что большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют высокий индекс коморбидности (85%), который увеличивается по мере повышения возраста пациентов. Оценка индекса коморбидности (ИК) показала его зависимость от иммуносупрессии: чем ниже количество CD4-лимфоцитов, тем выше ИК. Среди сопутствующих заболеваний лидировали хронические вирусные гепатиты, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания ЖКТ, туберкулез [19, 20].

В другом исследовании выявлено, что около 60,0% ВИЧ-инфицированных пациентов страдали алкоголизмом и алкогольной зависимостью в сочетании с наркоманией и 44,1% — табакокурением [21], что

оказывает значительное влияние на эффективность антиретровирусной терапии и приверженность ей.

В нашем исследовании отмечено увеличение охвата ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусной терапией, а также сокращение доли лиц, прервавших лечение.

В мире в настоящее время успехам в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции, в том числе достижению целей по ликвидации эпидемии ВИЧ, продолжает угрожать пандемия COVID-19. Сохраняющееся столкновение этих двух глобальных пандемий будет нуждаться как в изучении, так и в принятии мер по смягчению последствий COVID-19 для общественного здравоохранения в борьбе с ВИЧ во всем мире [22]. В нашем исследовании также отмечено влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на эпидемический процесс ВИЧ-инфекции, которое проявлялось снижением заболеваемости населения СФО ВИЧ-инфекцией в 2020 г. на 28,2%.

Заключение. Сибирский федеральный округ на протяжении многих лет являлся одним из регионов со сложной эпидемической ситуацией, что было

связано с высоким уровнем заболеваемости, распространенности и смертности населения от ВИЧ-инфекции. До настоящего времени ВИЧ-инфекция сохранила свою актуальность для здравоохранения региона. Вместе с тем на фоне реализуемых профилактических и противоэпидемических мероприятий наблюдается изменение тенденции развития эпидемического процесса. Увеличился объем профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление случаев ВИЧ-инфекции в популяции, охват антиретровирусной терапией, позволяющий сократить смертность пациентов.

Наметилась тенденция к снижению заболеваемости в наиболее неблагополучных субъектах СФО с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции и в целом на территории Сибирского федерального округа. Почти в два раза снизилась заболеваемость детского населения. Вместе с тем наблюдаемые тенденции в изменении половозрастной структуры заболевших требуют детальной оценки значимости новых групп риска, внедрения дополнительных мер, направленных на стабилизацию эпидемиологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. HIV and AIDS/ Fact sheet. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Giroir B.P. The Time Is Now to End the HIV Epidemic // *Am. J. Public Health*. 2020. Jan. Vol. 110, No. 1. P. 22–24. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305380>.
3. ВОЗ. ВИЧ: Информационный бюллетень. [World Health Organization. HIV. Fact sheet (In Russ.)]. <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>.
4. Конькова-Рейдман А.Б., Селютин Л.И. и др. ВИЧ-инфекция в Южно-Уральском регионе России на современном этапе: анализ эпидемиологической ситуации и новые подходы к оценке эффективности системы противодействия эпидемии // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 4. С. 77–82. [Kon'kova-Rejdman A.B., Seljutina L.I., Kuzjukin N.N. et al. HIV-infection in the South Ural region of Russia at the present stage: the analysis of the epidemiological situation and new approaches to evaluating the effectiveness of the response to the epidemic. *Journal Infectology*, 2015, Vol. 7, No. 4, pp. 77–82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-77-82>.
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 2. С. 82–90. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. Countermeasures against HIV and increased HIV incidence in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol 9, No. 2, pp. 82–90 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-2-82-90>.
6. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ — инфекция: информационный бюллетень № 47. М., 2023. [Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV Infection: newsletter. No. 47. Moscow, 2023. (In Russ.)]. <https://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf>.
7. Мехоношина Н.В., Гудилина Н.А., Ростова Н.Б., Толстоброва Н.А., Файзрахманов Р.А. Анализ социально-экономических показателей, заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 3. С. 103–112. [Mekhonoshina N.V., Gudilina N.A., Rostova N.B., Tolstobrova N.A., Faizrahmanov R.A. An analysis of socioeconomic parameters, related to HIV incidence and HIV-related mortality in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 3, pp. 103–112 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-103-112>.
8. Калачева Г.А., Пасечник О.А., Левахина Л.И., Матущенко Е.В. Эпидемические проявления ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа: описательное исследование // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 110–117. [Kalacheva G.A.,

- Pasechnik O.A., Levahina L.I., Matushchenko E.V. Epidemic of HIV infection in the territory Siberian region of Russian: a descriptive study. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 110–117 (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-110-117>.
9. Das S., Medina R., Nicolosi E. et al. Ending the HIV epidemic using National HIV Behavioral Surveillance (NHBS): Recommendations based on DC model // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 7. e0253594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253594>.
10. Рындич А.А., Сухова А.Г., Суладзе А.Г., Твердохлебова Т.И., Воронцов Д.В. Тенденции и факторы развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на Юге России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 48–57. [Ryndich A.A., Sukhova A.G., Suladze A.G., Tverdokhlebova T.I., Vorontsov D.V. HIV epidemic trends and development factors in southern Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 48–57 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-48-57>.
11. Поздеева Е.С., Омельченко Р.В., Никитина Ю.Н., Корнилов М.С. Влияние распространенности наркомании среди населения Приморского края на проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 64–68. [Pozdeeva E.S., Omelchenko R.V., Nikitina Yu.N., Kornilov M.S. Influence of drug addiction prevalence rate among primorskiy territory population on manifestations of the epidemic process of HIV infection. *Pacific Medical Journal*, 2018, No. 3, pp. 64–68 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.64-68>.
12. Zhang X.Y., Huang T., Feng Y.B. et al. Characteristics of the HIV/AIDS Epidemic in Women Aged 15–49 Years from 2005 to 2012 in China // *Biomed. Environ. Sci.* 2015. Vol. 28, No. 10. P. 701–708. <https://doi.org/10.3967/bes2015.100>.
13. Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е. и др. Эпидемиологический надзор в Дальневосточном федеральном округе за ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с гепатитами В и С // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 18, № 4. С. 14–24. [Bazykina E.A., Turkutuykov V.B., Trotsenko O.E. et al. Epidemiological Surveillance over HIV-infection Including Patients Co-infected with HIV and Viral Hepatitis in the Far Eastern Federal District. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, Vol. 18, No. 4, pp. 14–24 (In Russ.).] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-14-24>.
14. Мельникова Е.Н., Марченко А.Н. Эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции на территории Тюменской области в период с 1993 по 2019 гг. // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т. 7, № 2. С. 56–64. [Melnikova E.N., Marchenko A.N. Trends in HIV infection incidence in Tyumen Region from 1993 to 2019. *Fundamental and Clinical Medicine*, 2022, Vol. 7, No. 2, pp. 56–64 (In Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-56-64>.
15. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарямова Л.М., Хаева Р.Ф. Роль эпидемии наркомании в распространении ВИЧ-инфекции среди женщин Республики Татарстан // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 67–71. [Khasanova G.R., Agliullina S.T., Mukharyamova L.M., Haeva R.F. The role of the drug addiction epidemic in the spread of HIV among women in tatarstan republic. *Pacific Medical Journal*, 2019, No. 3, pp. 67–71 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.67-71>.
16. Левахина Л.И., Блох А.И., Пасечник О.А., Бурашникова И.П., Анпилова Н.Г. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на ожидаемую продолжительность жизни в регионах Сибирского федерального округа // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022. Т. 7, № 4. С. 63–71. [Levakhina L.I., Blokh A.I., Pasechnik O.A., Burashnikova I.P., Anpilova N.G. Impact of HIV infection and tuberculosis on life expectancy in Siberian Federal District regions. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022. Vol. 7, No. 4, pp. 63–71 (In Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-63-71>.
17. Розенберг В.Я., Плотникова Ю.К., Воронин Е.Е. Анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией на примере региона с высокой распространенностью инфекции // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 1. С. 40–47. [Rosenberg V.Ya., Plotnikova Yu.K., Voronin E.E. Analysis Mortality in Patients with HIV-infection on Example of a Region with a High Prevalence of Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2018, Vol. 17, No. 1, pp. 40–47 (In Russ.).] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-40-47>.
18. Сизова Н.В., Плотникова Ю.К., Шимонова Т.Е. и др. Продолжительность антиретровирусной терапии первой линии в Российской Федерации: ретроспективное исследование // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 51–59. [Sizova N.V., Plotnikova Yu.K., Shimonova T.E. et al. Durability of first-line antiretroviral treatment in the Russian Federation: retrospective study. *Journal Infectology*, 2023, Vol. 15, No. 3, pp. 51–59 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-51-59>.
19. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И. Оценка индекса коморбидности у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ // *Журнал инфектологии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 94–101. [Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I. Assessment of the comorbidity index in HIV-infected patients before ART. *Journal Infectology*, 2022, Vol. 14, No. 4, pp. 94–101 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-4-94-101>.
20. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Чemezova Н.Н. Коинфекция ВИЧ/туберкулез на территории высокого риска распространения обеих инфекций // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021. № 1. С. 56–58. [Shugayeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Chemezova N.N. Coinfection of HIV/tuberculosis in the territory of high risk of spread of both infections. *Pacific Medical Journal*, 2021, No. 1, pp. 56–58 (In Russ.).] <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-56-58>.
21. Загдын З.М., Волкова Г.В., Рахманова А.Г., Ковеленов А.Ю., Хаймер Р. Не связанные с ВИЧ-инфекцией заболевания и причины смерти среди ВИЧ-позитивных пациентов в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // *Журнал инфектологии*. 2011. Т. 3, № 1. С. 39–44. [Zagdyn Z.M., Volkova G.V., Rachmanova A.G., Kovelenov A.Yu., Heimer R. Non-AIDS-defining illnesses and causes of death in HIV-infected

patients in St. Petersburg and Leningrad Region. *Journal Infectology*, 2011, Vol. 3, No. 1, pp. 39–44 (In Russ.]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-1-39-44>.

22. Brown L.B., Spinelli M.A., Gandhi M. The interplay between HIV and COVID-19: summary of the data and responses to date // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2021. Vol. 16, No. 1. P. 63–73. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000659>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 25.05.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Л. И. Левахина, А. И. Блох, О. А. Пасечник. Вклад в анализ данных и выводы — Л. И. Левахина, А. И. Блох, О. А. Пасечник. Вклад в подготовку рукописи — Л. И. Левахина, А. И. Блох, О. А. Пасечник.

Сведения об авторах:

Левахина Лидия Игоревна — заместитель руководителя Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, врач-эпидемиолог федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 644050, г. Омск, пр. Мира, д. 7; e-mail: lid3846@yandex.ru; ORCID 0000–0002–4802–3207;

Блох Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, врач-эпидемиолог, ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644050, г. Омск, пр. Мира, д. 7; e-mail: spy_spirit@mail.ru; ORCID 0000–0002–0756–2271;

Пасечник Оксана Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 644050, г. Омск, пр. Мира, д. 7; e-mail: opasechnik@mail.ru; ORCID 0000–0003–1144–5243.

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.22

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-117-127>

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2020–2023 гг.

*И. Н. Тузова, С. А. Сарсков, Е. Е. Кузоватова, А. В. Полянина, Н. Н. Зайцева**

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И. Н. Блохиной,
Нижний Новгород, Россия

Цель. Изучить особенности эпидемического процесса COVID-19 в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2020–2023 гг.

Материалы и методы. Анализ хода эпидемического процесса COVID-19 в ПФО проводился за период с 30.03.2020 г. по 31.12.2023 г. Использовались сведения сайта «report.gsen.ru», материалов национальной платформы по агрегации данных о геномах SARS-CoV-2 — VGARus, официального сайта Роспотребнадзора, информационного портала Stopcoronavirus.rf, данных официального сайта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), еженедельных отчетов, представленных Управлениями Роспотребнадзора субъектов ПФО.

Результаты и их обсуждение. Среднеокружной показатель инцидентности новой коронавирусной инфекции (НКИ) составлял в 2020 г. — $1280,7^0/0000$, в 2021 г. — $3863,0^0/0000$, в 2022 г. — $7352,2^0/0000$, в 2023 г. — $1398,3^0/0000$. В период с 2020 г. по 2023 г. регистрировалось преваляирование в структуре заболевших COVID-19 лиц в возрасте 30–49 лет и 50–64 года. Наибольший удельный вес случаев с легкой степенью тяжести заболевания регистрировался в 2022 г. и 2023 г. (58,8% и 57,9% соответственно), наименьший — в 2020 г. (37,6%). Среднеокружные показатели смертности и летальности составляли в 2020 г. — $20,6^0/0000$ и 1,6%, 2021 г. — $150,8^0/0000$ и 3,9%, 2022 г. — $46,9^0/0000$ и 0,6%, 2023 г. — $3,0^0/0000$ и 0,2% соответственно.

Заключение. В течение 2020–2023 гг. заболеваемость COVID-19 в целом по ПФО варьировала, наблюдался рост доли больных с легкой степенью тяжести заболевания, а также снижение показателей смертности и летальности, что связано со сменой циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2, формированием популяционного иммунитета, организацией комплексной системы противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: COVID-19, инцидентность, смертность, летальность

* Контакт: Зайцева Наталья Николаевна, micro@sinn.ru

CHARACTERISTICS OF THE COVID-19 EPIDEMIC PROCESS IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT IN 2020–2023

*I. N. Tuzova, S. A. Sarskov, E. E. Kuzovatova, A. V. Polyagina, N. N. Zaitseva**

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

The aim of the study was to determine characteristics of COVID-19 epidemic process in the Volga federal district in 2020–2023.

Materials and methods. Analysis of the COVID-19 epidemic process progress was carried out from March 30, 2020 to December 31, 2023. We used information from the website «report.gsen.ru», materials from the national platform for the aggregation of SARS-CoV-2 genome data — VGARus, the official website of Rospotrebnadzor, the information portal Stopcoronavirus rf, data from the official World Health Organization (WHO) website, weekly reports submitted by the Rospotrebnadzor of the subjects of the Volga Federal District.

Results and discussion. The average district incidence rate of a new coronavirus infection was $1280.7^0/0000$ in 2020, $3863.0^0/0000$ in 2021, $7352.2^0/0000$ in 2022, $1398.3^0/0000$ in 2023. In the period from 2020 to 2023, the prevalence of persons aged 30–49 years and 50–64 years in the structure of COVID-19 cases was recorded. The largest proportion of severe cases was recorded in 2022 and 2023 (58.8% and 57.9%, respectively), the smallest — in 2020 (37.6%). The average district mortality and lethality rates were — $20.6^0/0000$ and 1.6% in 2020, $150.8^0/0000$ and 3.9% in 2022, $46.9^0/0000$ and 0.6% in 2022, $3.0^0/0000$ and 0.2% in 2023 respectively.

Conclusion. In the period 2020–2023, the COVID-19 incidence rate in general in the Volga Federal District varied, there was an increase in the proportion of mild severe cases, as well as a decrease in mortality and lethality rates, which is associated with a change in circulating SARS-CoV-2 genovariants, the formation of population immunity, and the organization of a comprehensive system of anti-epidemic measures.

Keywords: COVID-19, incidence, mortality, lethality

* Contact: Zaitseva Natalia Nikolaevna, micro@sinn.ru

© Тузова И.Н. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тузова И.Н., Сарсков С.А., Кузоватова Е.Е., Полянина А.В., Зайцева Н.Н. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в Приволжском федеральном округе в 2020–2023 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 117–127, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-117-127>.

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

For citation: Tuzova I.N., Sarskov S.A., Kuzovatova E.E., Polyagina A.V., Zaitseva N.N. Characteristics of the COVID-19 epidemic process in the Volga Federal District in 2020–2023 // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 117–127, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-117-127>.

Введение. С даты регистрации первых случаев заболевания COVID-19, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) и впервые выявленных в городе Ухань провинции Хубэй (Китайская Народная Республика), прошло более четырех лет. За этот период были изучены источники инфекции, механизмы и пути передачи, патогенез заболевания, а также условия, препятствующие активной циркуляции вируса в человеческой популяции, включающие профилактические и противоэпидемические мероприятия, вакцинопрофилактику [1–15].

Высокая изменчивость возбудителя новой коронавирусной инфекции (НКИ), определяющая возникновение различных геновариантов вируса SARS-CoV-2, отличающихся вирулентностью, контагиозностью, тропностью, определяющих клиническую симптоматику заболевания, возможностью

уклонения от иммунного ответа, потребовала динамического наблюдения за развитием эпидемического процесса COVID-19, а также прогноза развития эпидемиологической ситуации [5, 9, 10, 16].

За четыре года наблюдения в мире кумулятивно зарегистрировано 780 428 412 лабораторно подтвержденных случаев заболевания НКИ ($10201,4^0/0000$) с наибольшим числом больных COVID-19 в Европейском регионе — 282 068 116 ($14140,3^0/0000$)¹. Первый случай заболевания НКИ в России у гражданина РФ был зарегистрирован в Москве 02.03.2020 г. (завозной случай из Италии)². Согласно данным официального сайта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) за весь период наблюдения в РФ выявлено 23 772 535 заболевших COVID-19³.

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 31.12 (08:00) Информация о случаях заболевания COVID-19. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php?sphrase_id=5194332 [The Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare. 31.12 (08:00) Information on COVID-19 cases. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php?sphrase_id=5194332].

² Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в России. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13870 [The Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare. A confirmed case of a new coronavirus infection COVID-2019 in Russia https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13870].

³ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 04.01 (08:00 мск) Информация о случаях заболевания COVID-19. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php [The Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare. 04.01 (08:00) Information on COVID-19 cases. https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php].

Цель исследования — изучить особенности эпидемического процесса НКИ в ПФО в 2020–2023 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 в ПФО за период с 30.03.2020 г. по 31.12.2023 г. Анализ проводился на основе сведений сайта «report.gsen.ru» (корпоративный портал Роспотребнадзора), представленных Управлениями Роспотребнадзора субъектов ПФО, материалов национальной платформы по агрегации данных о геномах SARS-CoV-2 — VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia), официального сайта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (<https://www.rospotrebnadzor.ru/>), отечественного информационного портала Стопкоронавирус.рф (<https://стопкоронавирус.рф/>), данных официального сайта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (<https://www.who.int/ru>), еженедельных отчетов, представленных Управлениями Роспотребнадзора субъектов ПФО. Изучены основные проявления эпидемического процесса НКИ: динамика инцидентности, смертности и летальности, гендерная пропорция и возрастная структура заболевших, структура случаев COVID-19 по степени тяжести болезни. Расчет индекса контагиозности производился в соответствии с МР 3.1.0178-20 «Определение комплекса мероприятий, а также показателей, являющихся основанием для поэтапного снятия ограничительных мероприятий в условиях эпидемического распространения COVID-19». Статистическая обработка осуществлялась с использованием статистических программ Microsoft Excel (2010). Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливалась с использованием доверительных интервалов (95% ДИ; $p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Началом эпидемического процесса в ПФО явился зарегистрированный впервые случай НКИ в Нижегородской области 05.03.2020 г. у женщины, прибывшей из Италии¹. Во всех остальных регионах округа первые случаи COVID-19 фиксировались позднее, но также

в марте 2020 г. и в основном имели завозной характер. Начиная с апреля 2020 г., в округе наблюдался рост ежедневно регистрируемых местных случаев заболевания НКИ с формированием очагов по месту жительства, в образовательных организациях, рабочих коллективах и медицинских организациях. По данным сайта «report.gsen.ru» по состоянию на 31.12.2023 г. в ПФО кумулятивное число лабораторно подтвержденных случаев НКИ составило 4 017 914 (16,9% от зарегистрированных случаев в РФ), из которых 372 517 (9,3%) выявлены в 2020 г., 1 123 603 (28,0%) — в 2021 г., 2 120 694 (52,8%) — в 2022 г., 401 100 (10,0%) — в 2023 г. В эпидемический процесс были вовлечены все субъекты округа. Наибольшее количество больных COVID-19 за весь период наблюдения было зарегистрировано в Самарской (577 899/14,4%), Нижегородской (541 933/13,5%) областях и Пермском крае (499 507/12,4%), наименьшее — в республиках Марий Эл (57 441/1,4%) и Мордовии (90 895/2,3%). Среднеокружной показатель инцидентности в 2023 г. составил $1398,3^0/0000$ (95% ДИ: $1393,9-1402,7^0/0000$), несколько превышая (на 3,8%) среднее значение по РФ — $1347,6^0/0000$ (95% ДИ: $1345,8-1349,4^0/0000$). Данный показатель ниже значений 2022 г. ($7352,2^0/0000$ [95% ДИ: $7342,5-7361,9^0/0000$]) и 2021 г. ($3863,0^0/0000$ [95% ДИ: $3855,8-3870,2^0/0000$]), выше 2020 г. ($1280,7^0/0000$ [95% ДИ: $1276,5-1284,9^0/0000$]). За первые три года пандемии НКИ (2020–2022 гг.) среднеокружной показатель заболеваемости не превышал общероссийский уровень: 2022 г. — $7746,4^0/0000$ (95% ДИ: $7742,0-7750,8^0/0000$), 2021 г. — $5006,6^0/0000$ (95% ДИ: $5003,0-5010,2^0/0000$), 2020 г. — $2144,1^0/0000$ (95% ДИ: $2141,7-2146,5^0/0000$).

При анализе помесечной инцидентности в ПФО за весь период наблюдения отмечено волнообразное течение пандемии, вызванной SARS-CoV-2. В первую (март-июнь 2020 г.) и вторую (с сентября 2020 г. по апрель 2021 г.) волны статистически значимый подъем заболеваемости в ПФО отмечался с апреля по май 2020 г. (с $30,3^0/0000$ до $105,5^0/0000$, $p \leq 0,05$), обусловленный увеличением количества

¹ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2020 году» <https://52.rospotrebnadzor.ru/content/государственный-доклад-«о-состоянии-санитарно-эпидемиологического-благополучия-населения-в-8> [The Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Nizhny Novgorod region. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Nizhny Novgorod region in 2020» <https://52.rospotrebnadzor.ru/content/state-report-«on-the-state-of-sanitary-epidemiological-well-being-of-the-population-in-8> (In Russ.)].

зарегистрированных случаев НКИ, имеющих преимущественно завозной характер, и в дальнейшем местных случаев COVID-19, и с октября по декабрь 2020 г. (с $175,8^0/0000$ до $311,5^0/0000$, $p \leq 0,05$), что явилось следствием активного распространения уханьского (Wuhan) и британского (Alpha) штаммов вируса SARS-CoV-2 в популяции с еще несформированным коллективным иммунитетом. Третья и четвертая волны, длившиеся с мая по август и с октября по декабрь 2021 г., характеризовались появлением вирулентного штамма Delta (индийский), впервые выявленного в Индии зимой 2020 г. и, согласно мнению ряда авторов, обладающего наибольшим индексом репродукции по сравнению с Wuhan и Alpha штаммами, и последующим доминированием последнего в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 в субъектах ПФО до конца 2021 г. Кроме того, в штамме Delta в отличие от предшествующих геновариантов, обнаружен ряд мутаций в гене S-белка, что, вероятно, позволило вызвать повторное инфицирование ранее переболевших COVID-19 и могло повлиять на рост заболеваемости. В этот период значительный подъем инцидентности наблюдался с июня по август (с $141,4^0/0000$ до $363,2^0/0000$, $p \leq 0,05$), а также с октября по ноябрь (с $575,9^0/0000$ до $713,3^0/0000$, $p \leq 0,05$). Пятая волна (январь-май 2022 г.) отличалась наибольшей заболеваемостью в феврале 2022 г. ($3031,4^0/0000$), что связано с появлением нового геноварианта вируса SARS-CoV-2 Omicron, обладающего наибольшей контагиозностью по сравнению с предшествующими вариантами, обусловленной большим количеством мутаций в геноме возбудителя [9, 17]. Вариант Omicron B.1.1.529 впервые был идентифицирован, в соответствии с информацией ВОЗ, в ноябре 2021 г. в Южной Африке¹. Первые случаи заболевания НКИ, вызванные данным вариантом, в РФ были зарегистрированы также в конце 2021 г. у граждан, прибывших из-за границы [10]. Вскоре после выявления варианта «Omicron» (B.1.1.529), были обнаружены его сублинии BA.1 и BA.2, обусловившие взрывной рост инцидентности НКИ как в РФ,

так и в ПФО. С июля по ноябрь 2022 г. была зафиксирована шестая волна, обусловленная формированием и в дальнейшем превалированием в пейзаже циркулирующих генетических вариантов BA.4 и BA.5 штамма Omicron. По мнению ряда авторов, субварианты BA.4 и BA.5 вируса SARS-CoV-2 обладают более высокой способностью преодолевать специфический иммунитет, приобретенный в результате вакцинации или ранее перенесенного заболевания, по сравнению с сублинией BA.2 и, соответственно, инфицировать переболевших ранее граждан [18]. Седьмая волна НКИ, охватывающая период с января по апрель 2023 г., характеризовалась сменой доминирующих субвариантов штамма Omicron на XBB.1.5 (Кракен). Начало восьмой волны (сентябрь-декабрь 2023 г.) вызвал новый подвид вируса SARS CoV-2 XBB.1.16 (Арктур), обладающий наибольшей контагиозностью, что обусловило рост заболеваемости в округе с $38,2^0/0000$ до $293,7^0/0000$, $p \leq 0,05$. Согласно информации ВОЗ, субварианты XBB.1.5 (Кракен) и XBB.1.16 (Арктур) обладают наибольшей эффективностью по сравнению с предыдущими сублиниями «уходить» от иммунного ответа переболевших ранее лиц^{2,3}. Обращает на себя внимание ежегодное снижение инцидентности в весенне-летние месяцы, что может быть связано с разобщением коллективов работающих граждан и учащейся молодежи в связи с выходом в отпуск и/или каникулами. В целом, динамика заболеваемости НКИ в ПФО в течение анализируемого периода соответствовала общероссийской (рис. 1).

Среднеокружной коэффициент распространения НКИ (индекс Rt) рассчитывался на последний день месяца в период с 31.03.2020 г. по 15.05.2023 г. (дата окончания ежедневной публикации информации об общем количестве случаев), его значение варьировало от 0,83 до 1,48. На 31.03.2020 г. индекс Rt составлял 1,35, что свидетельствовало об активном распространении Wuhan штамма вируса SARS-CoV-2 в популяции с момента регистрации первого случая заболевания. В результате введения организационно-ограничительных профилактических и противоэпиде-

¹ ВОЗ. Классификация варианта «омикрон» (B.1.1.529) как варианта вируса SARS-CoV-2, вызывающего обеспокоенность. [https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) [WHO. Classification of the omicron variant (B.1.1.529) as a variant of the SARS-CoV-2 virus of concern. [https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/ru/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)].

² WHO. XBB.1.5 Updated Risk Assessment, 24 February 2023. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/22022024xbb.1.5ra.pdf>.

³ WHO. XBB.1.16 Initial Risk Assessment, 17 April 2023. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21042023xbb.1.16ra-v2.pdf>.

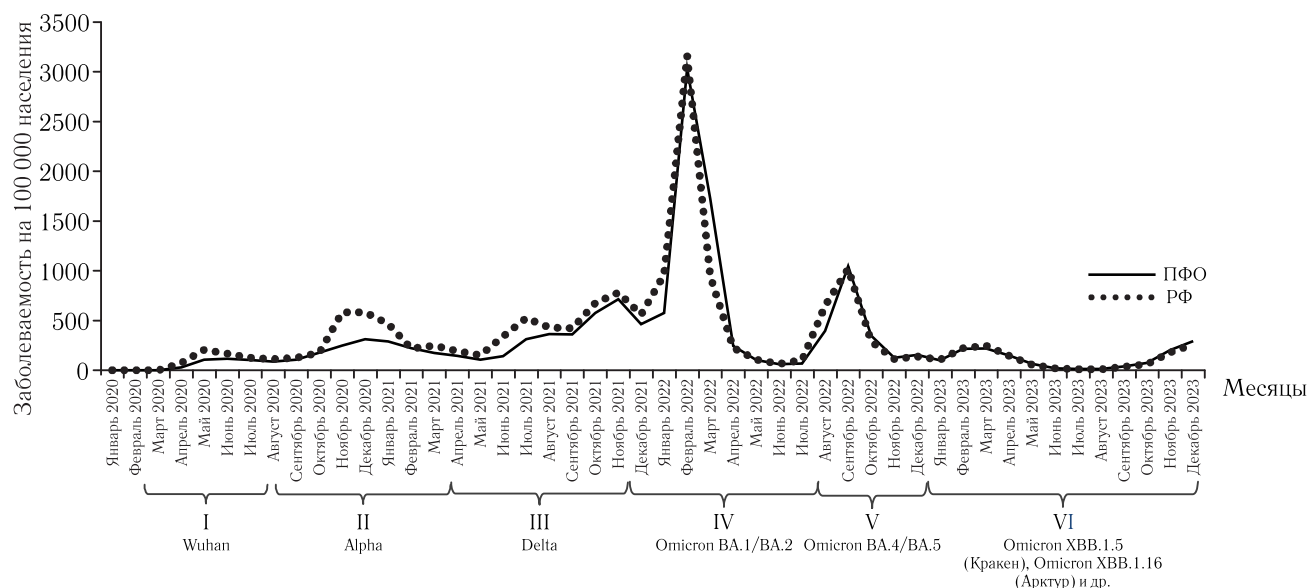


Рис. 1. Динамика заболеваемости COVID-19 в ПФО и РФ за период 2020–2023 гг. в контексте циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2, по месяцам, $^{0}/_{0000}$

Fig. 1. Dynamics of the incidence of COVID-19 in the Volga Federal District and the Russian Federation for the period 2020–2023 in the context of circulating SARS-CoV-2 virus genovariants, by month, $^{0}/_{0000}$

мических мероприятий, обеспечивающих разрыв механизмов и путей передачи вируса от источника инфекции к восприимчивому организму (разобщение организованных коллективов, перевод на дистанционную работу, введение социальной дистанции, ограничение проведения публичных мероприятий с очным присутствием людей и работы культурно-развлекательных организаций, предприятий общественного питания, ношение гигиенических масок, применение дезинфицирующих и антисептических средств, домашний режим самоизоляции, ограничение передвижения по регионам и другим странам и др.), с апреля по июль первого года пандемии наблюдалось снижение индекса contagiозности COVID-19 до 0,94. В 2021 г. в период с июня по октябрь индекс R_t был выше 1,0 (1,18;1,05;1,01;1,04;1,06), что свидетельствовало о появлении и, в дальнейшем, превалировании в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 вирулентного штамма Delta с высоким индексом репродукции и, соответственно, инфицирования большего количества людей. Наибольшее значение среднеокружного коэффициента распространения НКИ было отмечено 31.01.2022 г. (1,48) во время активной циркуляции contagiозного штамма Omicron. Как известно, данный геновариант характеризуется более коротким инкубационным

периодом, ускоренной репликацией и тропизмом к верхним дыхательным путям (ВДП), а также высокой contagiозностью [9].

В 2020–2023 гг. в целом в структуре заболевших НКИ по формам тяжести течения COVID-19 в округе преобладали легкая (53,2%) и среднетяжелая (38,4%) формы заболевания. Удельный вес случаев COVID-19 тяжелой степени составил 2,6%, доля бессимптомной формы болезни — 5,8%.

Ежегодный анализ структуры клинических форм COVID-19 в ПФО позволил установить, что за четыре года наблюдения наибольшая доля лиц с бессимптомной формой болезни в общей структуре заболевших НКИ отмечена в 2020 г. (14,4%). Этот период характеризуется активным тестированием населения на COVID-19 (лиц, контактировавших с больным COVID-19, работников медицинских организаций, имеющих риск инфицирования при профессиональной деятельности, работников стационарных организаций социального обслуживания населения, учреждений уголовно-исполнительной системы при вахтовом методе работы до начала работы в организации, при плановой госпитализации в стационары) в соответствии с действующими на тот момент времени нормативно-правовыми документами^{1,2}. Выявление больных НКИ среди лиц, не имеющих клинической

¹ СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [SP 3.1.3597-20 “Prevention of new coronavirus infection (COVID-19) (In Russ.)].

² МР 3.1.0209-20 «Рекомендации по организации противоэпидемического режима в медицинских организациях при оказании медицинской помощи населению в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом

симптоматики новой коронавирусной инфекции, являлось важным для обнаружения скрытых источников инфекции, благодаря которым поддерживалась активность эпидемического процесса [4, 5, 8, 13]. Доля лиц с бессимптомной формой болезни в ПФО была достоверно ниже (в 1,7 раза) среднего значения по РФ (24,6%, $p \leq 0,05$). В первый год пандемии удельный вес заболевших НКИ легкой степенью тяжести находился практически на общероссийском уровне (37,6% и 36,3% соответственно), как и больных с тяжелыми клиническими формами (3,1% и 3,6% соответственно). Доля пациентов со средней степенью тяжести превалировала в общей структуре лиц с диагнозом COVID-19 (44,9%), превышая (в 1,3 раза) показатель в целом по РФ (35,6%).

В 2021 г. по сравнению с первым годом пандемии зарегистрировано достоверное снижение (в 2,8 раза) доли бессимптомных форм (до 5,1%, $p \leq 0,05$) и некоторое увеличение доли больных COVID-19 с легкой степенью тяжести заболевания (до 46,0%). Обращает на себя внимание рост (в 1,6 раза) доли пациентов с тяжелой клинической формой болезни, превышающей при этом среднее значение по РФ (5,0% против 3,8%), а также высокий удельный вес заболевших со средней степенью тяжести заболевания (43,9%). Данная ситуация обусловлена активной циркуляцией вирулентного штамма Delta вируса SARS-CoV-2, отличающегося тропностью к эпителию нижних дыхательных путей, специфическим поражением эндотелия сосудов различных органов (легкие, сердце, почки и другие) и соответственно развитием клинических выраженных форм заболевания [9]. Удельный вес случаев COVID-19 с легкой и средней степенью тяжести в РФ в 2021 г. (47,2% и 39,8% соответственно) незначительно отличался от средних показателей ПФО (46,0% и 43,9% соответственно)¹.

В 2022 г. доля лиц с бессимптомной формой болезни в ПФО осталась на уровне 2021 г.,

с незначительными колебаниями (4,8%), продолжая оставаться ниже общероссийского значения (9,2%). Удельный вес случаев COVID-19 с легкой степенью тяжести увеличился по сравнению с 2021 г. в 1,3 раза, составив 58,8% (в РФ — 62,9%), что, несомненно, было связано со сменой циркулирующего геноварианта Delta на Omicron, отличающегося большей тропностью к эпителию носовой полости и бронхов, но более низкой — к альвеолоцитам человека, что и объясняет избирательное поражение ВДП и, соответственно, более легкое течение заболевания [9]. Следует отметить также и формирование в этот период популяционного иммунитета вследствие как организованной массовой вакцинации против COVID-19, так и ранее перенесенного заболевания у значительного числа лиц. Доминирование в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 штамма Omicron и сформировавшийся у большей части населения специфический иммунитет против возбудителя НКИ обусловили высокую долю заболевших с легкой клинической формой болезни. Доля больных как со средней степенью тяжести болезни, так и с тяжелой формой снизилась, составив 34,8% (в РФ — 26,9%) и 1,5% (в РФ — 1,0%) ($p \leq 0,05$).

В 2023 г. в ПФО доля лиц с бессимптомной формой болезни, а также больных с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести заболевания осталась практически на уровне прошлого года (4,0%, 57,9%, 36,7%, 1,4% соответственно), что явилось следствием продолжающейся циркуляции штамма Omicron. В последний год наблюдения удельный вес заболевших НКИ с бессимптомной и легкой степенью тяжести болезни в округе был ниже соответствующих показателей по РФ (4,0% против 5,4% и 57,9% против 67,9% соответственно), со среднетяжелой и тяжелой формами — выше (36,7% против 25,8%, 1,4% против 0,9% соответственно) (рис. 2).

в условиях сохранения рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» [МР 3.1.0209-20 «Recommendations for organizing an anti-epidemic regime in medical organizations when providing medical care to the population during the seasonal rise in the incidence of acute respiratory infections and influenza while the risks of infection with the new coronavirus infection (COVID-19) persist» (In Russ.)].

¹ Зайцева Н.Н., Полянина А.В., Новикова Н.А., Бруснигина Н.Ф., Кузоватова Е.Е., Сарсков С.А., Тузова И.Н. Эпидемиологический мониторинг COVID-19 в субъектах Приволжского федерального округа в 2022 г. ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной. Информационный бюллетень № 3. Нижний Новгород, 2023. [Zaitseva N.N., Polyagina A.V., Novikova N.A., Brusnigina N.F., Kuzovatova E.E., Sarskov S.A., Tuzova I.N. Epidemiological monitoring of COVID-19 in the subjects of the Volga Federal District in 2022. Information bulletin No. 3. Nizhny Novgorod, 2023 (In Russ.)]. <https://nniiem.ru/file/razrabotki/2023/nniiem-inf-byulleten-n-3-po-covid-19-za-2022.pdf>.

В период с 2020 г. по 2023 г. в гендерной структуре заболевших НКИ превалировало женское население как в ПФО, так и в РФ. Доля женщин среди больных COVID-19 в ПФО во все анализируемые годы была практически на уровне общероссийских значений: 2020 г. — 60,0% и 57,6% соответственно, 2021 г. — 60,4% и 59,3% соответственно, 2022 г. —

ваилось некоторое увеличение удельного веса случаев COVID-19 среди лиц от 18 до 29 лет с 10,2% до 12,4%, связанное с распространением возбудителя НКИ среди этой наиболее активной и мобильной группы населения. В период с 2020 по 2023 г. доля заболевших НКИ в среднем по РФ в возрастных группах от 18 до 29 лет (11,2%, 11,5%, 12,0%,

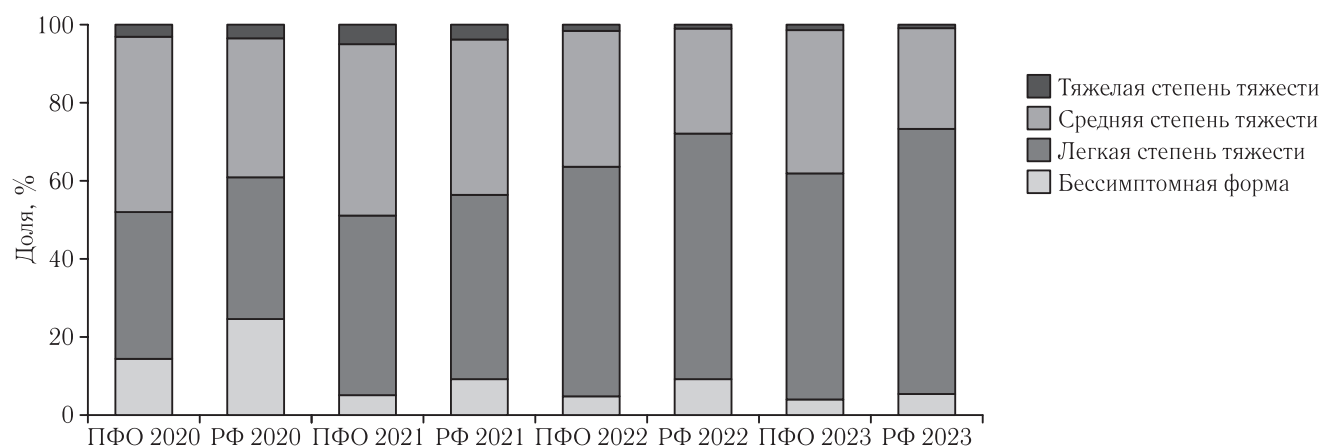


Рис. 2. Структура заболеваемости COVID-19 по степени тяжести течения болезни в РФ и ПФО в 2020–2023 гг., %

Fig. 2. The structure of the incidence of COVID-19 according to the severity of the disease in the Russian Federation and the Volga Federal District in 2020–2023, %

60,8% и 61,0% соответственно, 2023 г. — 61,6% и 58,3% соответственно. Смещение гендерной структуры заболевших НКИ в сторону женского населения, вероятно, связано с более частым их обращением за медицинской помощью и внимательного отношения к своему здоровью.

Проведенный ретроспективный эпидемиологический анализ данных за четыре года наблюдения (2020, 2021, 2022 и 2023 гг.) в ПФО позволил установить доминирование в структуре заболевших НКИ лиц в возрастных группах 30–49 лет (30,9%, 30,7%, 29,6% и 27,9% соответственно) и граждан 50–64 лет (30,9%, 25,8%, 23,2% и 24,0% соответственно). В 2021–2022 гг. отмечался рост доли заболевших среди детей и подростков до 16,2% (7,3% — 2020 г., 11,6% — 2021 г.). В 2023 г. данный показатель составил 11,7%. Можно предположить, что рост удельного веса случаев COVID-19 среди детей и подростков был связан с появлением геноварианта Omicron, обладающего и тропизмом к ВДП и способностью инфицировать клетку хозяина без участия клеточной протеазы TMPRSS2, наличие которой характерно именно для взрослого населения [9, 16]. Кроме того, большая часть детского населения не была вакцинирована против НКИ, что, в том числе, привело к быстрому распространению возбудителя COVID-19 в данной группе населения. Со второго по четвертый годы наблюдения в ПФО регистриро-

валось некоторое увеличение удельного веса случаев COVID-19 среди лиц от 18 до 29 лет с 10,2% до 12,4%, связанное с распространением возбудителя НКИ среди этой наиболее активной и мобильной группы населения. В период с 2020 по 2023 г. доля заболевших НКИ в среднем по РФ в возрастных группах от 18 до 29 лет (11,2%, 11,5%, 12,0%, 13,2% соответственно) была выше среднее окружных показателей. Вместе с тем доля заболевших COVID-19 в ПФО превалировала над аналогичными общероссийскими значениями за весь период наблюдения в возрастной категории 50–64 года (30,9% против 27,3% в 2020 г., 25,8% против 24,0% в 2021 г., 23,2% против 22,1% в 2022 г., 24,0% против 22,3% в 2023 г.). Доля пожилых лиц старше 65 лет среди больных COVID-19 в округе за четыре года наблюдения варьировала от 20,1% до 24,0% (в РФ — от 18,4% до 24,1%) (табл. 1).

В период 2021–2022 гг. инцидентность НКИ во всех возрастных группах в ПФО имела выраженную тенденцию к росту. Наибольшие показатели заболеваемости за весь период наблюдения регистрировались в 2022 г., что было связано с появлением в конце 2021 г. контагиозного варианта Omicron и последующим его доминированием в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2. В 2023 г. на фоне снижения среднее окружного показателя заболеваемости наблюдалось снижение инцидентности во всех возрастных группах, вероятно, связанное с формированием постинфекционного иммунитета у большого количества переболевших в предыдущем году. В целом за весь период наблюдения наибольшие показатели инцидентности регистрировались среди лиц в возрасте 50–64 лет и старше 65 лет (табл. 2).

Возрастная структура больных COVID-19 в ПФО и РФ в 2020–2023 гг., %

Таблица 1

Table 1

Age structure of COVID-19 patients in the Volga Federal District and the Russian Federation in 2020–2023, %

Возраст	2020 г.		2021 г.		2022 г.		2023 г.	
	ПФО	РФ	ПФО	РФ	ПФО	РФ	ПФО	РФ
0–17 лет, %	7,3	9,0	11,6	10,7	16,2	15,5	11,7	12,7
18–29 лет, %	8,5	11,2	10,2	11,5	10,9	12,0	12,4	13,2
30–49 лет, %	30,9	34,0	30,7	33,1	29,6	31,4	27,9	27,7
50–64 года, %	30,9	27,3	25,8	24,0	23,2	22,1	24,0	22,3
65 лет и старше, %	22,3	18,4	21,7	20,7	20,1	19,0	24,0	24,1

Значимый рост показателя смертности в целом по округу регистрировался с мая 2020 г. по январь 2021 г. (с $0,7^{0/0000}$ до $6,3^{0/0000}$), что было связано с циркуляцией сначала уханьского, а затем британского штаммов вируса SARS-CoV-2 в популяции, не имеющей специфического иммунитета против нового возбудителя, выбором препаратов и разработкой терапевтических подходов к лечению и значительно количества заболевших НКИ, требующих специа-

последнего года наблюдения ($0,1^{0/0000}$ и $0,1\%$ соответственно), что было связано с циркуляцией контактиозного геноварианта Omicron с низким уровнем вирулентности с декабря 2021 г. (рис. 3).

Показатели смертности в анализируемый период в ПФО были ниже или практически на уровне общероссийских значений: 2020 г. — $20,6^{0/0000}$ и $35,3^{0/0000}$ соответственно, 2021 г. — $150,8^{0/0000}$ и $150,2^{0/0000}$ соответственно, 2022 г. — $46,9^{0/0000}$

Заболеваемость COVID-19 среди лиц разного возраста в ПФО в 2020–2023 гг., $^{0/0000}$

Таблица 2

Table 2

Incidence of COVID-19 among people of different ages in the Volga Federal District in 2020–2023, $^{0/0000}$

Год	Возраст больных				
	0–17 лет, $^{0/0000}$	18–29 лет, $^{0/0000}$	30–49 лет, $^{0/0000}$	50–64 года, $^{0/0000}$	65 лет и старше, $^{0/0000}$
2020 г.	434,7	952,0	1320,6	1910,1	1247,5
2021 г.	2066,8	3427,3	3958,8	4816,0	3658,3
2022 г.	5754,9	6617,0	7216,9	8321,2	8950,1
2023 г.	786,6	1428,3	1284,0	1625,4	2027,1

лизированной помощи в условиях стационара. Также выраженный рост указанного показателя наблюдался с июня по декабрь 2021 г., когда отмечались наибольшие его значения за весь период наблюдения (с $7,4^{0/0000}$ по $22,2^{0/0000}$), что было обусловлено появлением и превалированием в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 вирулентного штамма Delta, характеризующегося тропностью к нижним дыхательным путям, стремительностью течения заболевания, а также высоким риском развития осложнений в связи со специфическим поражением эндотелия сосудов различных органов. Следует отметить и максимальные месячные показатели летальности в марте, а также в период май-июнь, август-октябрь и декабрь 2021 г., в период активного распространения штамма Delta среди населения, варьирующие от $3,6\%$ до $6,4\%$. В течение 2022–2023 гг. наблюдалось значительное снижение показателей смертности и летальности с наименьшими значениями в октябре

и $58,3^{0/0000}$ соответственно, 2023 г. — $3,0^{0/0000}$ и $5,5^{0/0000}$ соответственно. Среднеокружной показатель летальности в 2020 г. соответствовал среднему значению по РФ ($1,6\%$), а в 2022 г. был практически на его уровне ($0,6\%$ и $0,8\%$ соответственно). Вместе с тем в 2021 г. данный показатель значительно превысил (в 1,3 раза) общероссийский ($3,9\%$ против $3,0\%$ соответственно). В 2023 г. было зарегистрировано самое низкое значение показателя летальности как в округе, так и в РФ ($0,2\%$ и $0,4\%$ соответственно).

Заключение. Результаты изучения эпидемического процесса COVID-19 в ПФО свидетельствуют, что заболеваемость НКИ, как и в целом по РФ, за период наблюдения (2020–2023 гг.) носила неравномерный характер.

Аэрогенный механизм с воздушно-капельным путем передачи, являющийся одним из основных для вируса SARS-CoV-2 и отличающийся высокой скоростью распространения возбудителя, глобализация

транспортных коммуникаций между странами способствовали импортированию возбудителя на территорию РФ, в том числе в субъекты ПФО, несмотря

на появление новых генетических вариантов с последующей сменой основного доминирующего геноварианта. Вместе с тем следует отметить влияние сезонных

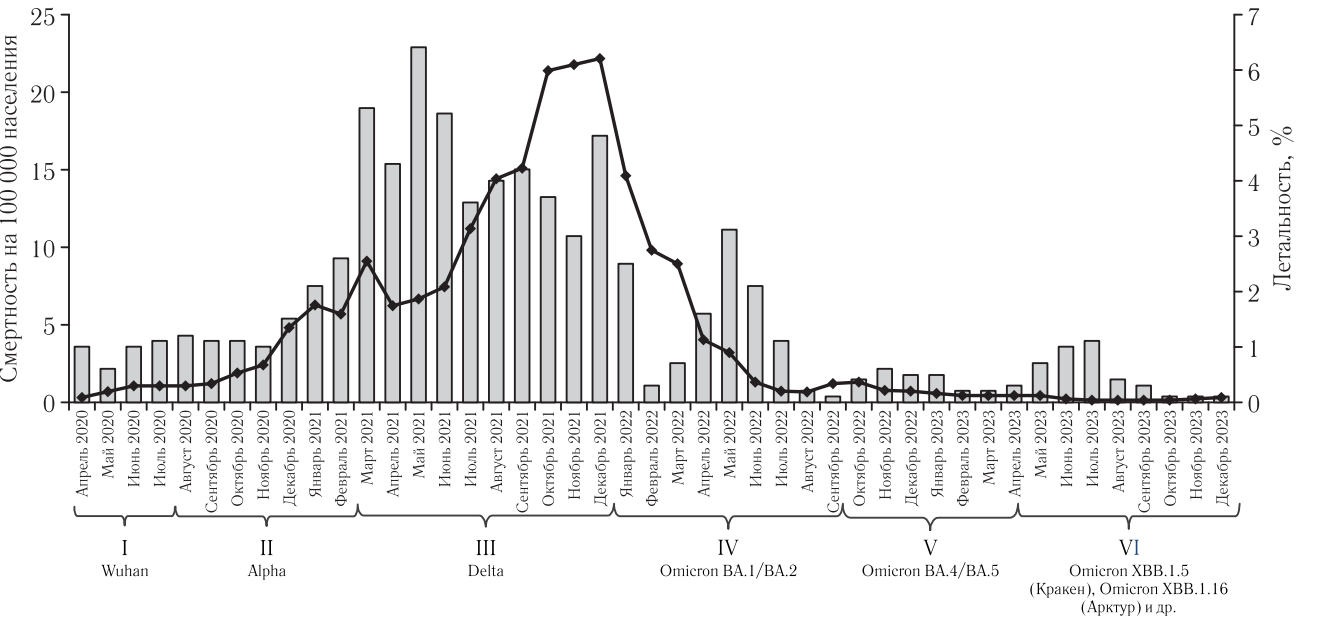


Рис. 3. Динамика показателей смертности и летальности от COVID-19 в ПФО в 2020–2023 гг. в зависимости от циркуляции различных геновариантов SARS-CoV-2, $\frac{0}{10000}$, %
Fig. 3. Dynamics of mortality and mortality rates from COVID-19 in the Volga Federal District in 2020–2023, depending on the circulation of various genovariants SARS-CoV-2, $\frac{0}{10000}$, %

на раннее введение противоэпидемических и ограничительных мероприятий. Первые лабораторно подтвержденные случаи заболевания COVID-19 в ПФО, как и в большинстве других субъектов РФ, имели завозной характер и были зарегистрированы в марте 2020 г. В связи с высоким индексом контагиозности, наличием бессимптомного носительства вируса, относительно коротким инкубационным периодом, отсутствием специфической профилактики в первый год пандемии наблюдалось быстрое распространение вируса SARS-CoV-2 среди населения округа. За счет строгих режимно-карантинных мер на уровне страны в первые месяцы 2020 г. удалось не допустить экспоненциального роста инцидентности НКИ, что позволило пролонгировать период от начала стойкой циркуляции вируса в популяции до достижения пика заболеваемости и, как следствие, снизить нагрузку на медицинские организации [4, 7, 8, 13, 14].

При анализе динамики индекса R_t , характеризующего скорость распространения возбудителя НКИ, и динамики месячной заболеваемости COVID-19 показано, что причиной волнообразного течения эпидемического процесса являлись изменения биологических свойств вируса, связанных с мутационными процессами в геноме возбудителя, появлени-

и других факторов, характерных для колебаний уровня заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями. Так, за четыре года наблюдения отмечался ежегодный рост инцидентности в целом по округу в период с сентября по ноябрь, связанный с формированием организованных коллективов и возможностью передачи вируса.

При сравнительном анализе структуры форм заболевания COVID-19 в период с 2020 по 2023 г. наибольший удельный вес случаев легкой степени тяжести регистрировался в 2022 и 2023 гг., когда в спектре циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 превалировал штамм Omicron. Оказало влияние и увеличение количества лиц с приобретенным иммунитетом против НКИ вследствие вакцинации и/или ранее перенесенного заболевания. Закономерным процессом при появлении новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 стало изменение особенностей эпидемического процесса: снижение патогенности и увеличение контагиозности возбудителя НКИ [4, 7–9, 11, 13, 14]. Проведение молекулярно-генетического мониторинга штаммов возбудителя COVID-19 позволяет динамически отслеживать смену циркулирующих генетических вариантов вируса SARS-CoV-2, определять особенности эпидемического процесса

НКИ в контексте каждого идентифицированного геноварианта, что, в свою очередь, обеспечивает готовность к оперативному осуществлению и при необходимости корректировке противоэпидемических и профилактических мероприятий, а также прогнозированию эпидемиологической ситуации.

Наибольшие показатели инцидентности в ПФО за четыре года наблюдения регистрировались ежегодно среди лиц старших возрастных групп (старше 50 лет), что определило данный контингент как группу лиц с наиболее высоким риском инфицирования. Коморбидная патология, часто встречающаяся у лиц старших возрастных групп, является фактором, обуславливающим потенциальную тяжесть течения болезни и рост показателей смертности и летальности, что требует особого внимания к проведению противоэпидемических мероприятий

в данной группе. Вместе с тем рост в 2022 г. среди заболевших НКИ доли детей и подростков, обусловленный появлением нового геноварианта Omicron, свидетельствует о формировании еще одной группы высокого риска инфицирования в контексте биологических особенностей возбудителя.

Изучение особенностей эпидемического процесса НКИ выявило необходимость продолжения мониторинга за эпидемиологической ситуацией COVID-19, а также разработки эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий, которые остаются актуальной задачей учреждений Роспотребнадзора, Минздрава России. Проведение геномного эпидемиологического надзора за НКИ является важнейшим направлением деятельности противоэпидемической службы учреждений Роспотребнадзора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. The evolution of the COVID-19 pandemic: a monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021. 410 p.: ill (In Russ.).]
2. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic // *Acta Biomed.* 2020. Vol. 91, No. 1. P. 157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
3. Wettstein L., Kirchhoff F., Münch J. The Transmembrane Protease TMPRSS2 as a Therapeutic Target for COVID-19 Treatment // *National Library of Medicine.* 2022. Vol. 23, No. 3. P. 1351. doi: 10.3390/ijms23031351.
4. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022. Т. 99, № 3. С. 269–286. [Akimkin V.G., Popova A.Y., Ploskireva A.A. et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2022, Vol. 99, No. 3, pp. 269–286 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>.
5. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022. Т. 99, № 3. С. 381–396. [Akimkin V.G., Popova A.Y., Khafizov K.F. et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2022, Vol. 99, No. 3, pp. 381–396 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>.
6. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // *Сеченовский вестник.* 2020. Т. 11, № 2. С. 50–61. [Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenovsky Bulletin*, 2020, Vol. 11, No. 2, pp. 50–61 (In Russ.).] doi: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
7. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение I: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020. № 1. С. 6–13. [Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu. et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication I: Modes of Implementation of Preventive and Anti-epidemic Measure. *Problems of particularly dangerous infections*, 2020, No. 1, pp. 6–13 (In Russ.).] doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
8. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса // *Вопросы вирусологии.* 2020. Т. 65, № 4. С. 203–211. [Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Shipulina O.Y., Yatsyshina S.B., Tivanova E.V. et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology*, 2020, Vol. 65, No. 4. P. 203–211 (In Russ.).] doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.
9. Вечорко В.И., Аверков А.В., Зимин А.А. Новый штамм SARS-CoV-2 Омикрон — клиника, лечение, профилактика (обзор литературы) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022. Т. 21, № 6. С. 89–98. [Vechorko V.I., Averkov O.V., Zimin A.A. New SARS-CoV-2 Omicron variant — clinical picture, treatment, prevention (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022, Vol. 21, No. 6, pp. 89–98 (In Russ.).] doi: 10.15829/1728-8800-2022-3228.

10. Акимкин В.Г. Эпидемиология и диагностика COVID-19. Мониторинг эволюционных изменений вируса SARS-CoV-2 // *Вестник РАН*. 2022. Т. 7. С. 647–653. [Akimkin V.G. Epidemiology and diagnosis of COVID-19. Monitoring of the evolutionary changes of the SARS-CoV-2 virus. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*, 2022, Vol. 7, pp. 647–653 (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869587322070027.
11. Зайцева Н.В., Клейн С.В., Глухих М.В. Пространственно-динамическая неоднородность течения эпидемического процесса COVID-19 в субъектах Российской Федерации (2020–2023 гг.) // *Анализ риска здоровью*. 2023. Т. 2, № 42. С. 4–16. [Zaitseva N.V., Klein S.V., Glukhikh M.V. Spatial and dynamic heterogeneity of the course of the COVID-19 epidemic process in the subjects of the Russian Federation (2020–2023). *Health risk analysis*, 2023, Vol. 2, No. 42, pp. 4–16 (In Russ.)]. doi: 10.21668/health.risk/2023.2.01.
12. Кузнецова Н.А., Огаркова Д.А., Гушчин В.А. и др. Оценка динамики выявления жизнеспособного SARS-CoV-2 (Coronaviridae: *Betacoronavirus: Sarbecovirus*) в биологических образцах, полученных от пациентов с COVID-19 в условиях стационара, как одного из показателей инфекционности вируса // *Вопросы вирусологии*. 2023. Т. 68, № 2. С. 105–116. [Kuznetsova N.A., Ogarkova D.A., Gushchin V.A. et al. Evaluation of the dynamics of detection of viable SARS-CoV-2 (Coronaviridae: *Betacoronavirus: Sarbecovirus*) in biological samples obtained from patients with COVID-19 in a health care setting, as one of the indicators of the infectivity of the virus. *Problems of Virology*, 2023, Vol. 68, No. 2, pp. 105–116 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-160.
13. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 4. С. 412–422. [Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A. et al. Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020. *Annals of the Russian academy of medical sciences*, 2021, Vol. 76, No. 4, pp. 412–422 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1505.
14. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлёв Г.Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 3. С. 7–14. [Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu. et al. The epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. *Message 1. Infectious diseases*, 2020, Vol. 18, No. 3, pp. 7–14 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.
15. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлёв Г.Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 1. С. 10–15. [Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu. et al. The epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. *Message 2. Infectious diseases*, 2021, Vol. 19, No. 1, pp. 10–15 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-10-15.
16. Лазарева М.А., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Лебедько О.А. Некоторые особенности передачи инфекции COVID-19 в детской популяции (обзор литературы) // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Т. 83. С. 119–131. [Lazareva M.A., Evseeva G.P., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Some features of the transmission of COVID-19 infection in the child population (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*, 2022, Vol. 83, No. 119–131 (In Russ.)]. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-119-131.
17. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2022. Т. 6, № 11. С. 626–634. [Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Muzyka A.D. Evolution of clinical and pathogenetic features of COVID-19 coronavirus infection. *Russian Medical Journal. Medical Review*, 2022, Vol. 6, No. 11, pp. 626–634 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.
18. Баклаушев В.П., Юсубалиева Г.М., Бычинин М.В. и др. Рациональная стратегия поддержания противовирусного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2 // *Клиническая практика*. 2022. Т. 13, № 3. С. 43–55. [Baklaushev V.P., Yusubalieva G.M., Bychinin M.V., Yusubalieva S.M., Kalsin V.A., Troitskiy A.V. A rational strategy for the maintenance of antiviral immunity to new SARS-CoV-2 strains. *Journal of Clinical Practice*, 2022, Vol. 13, No. 3, pp. 43–55 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111120>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 18.09.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Н.Н. Зайцева, И.Н. Тузова. Вклад в сбор данных — И.Н. Тузова, С.А. Сарсков, Н.Н. Зайцева, А.В. Полянина. Вклад в анализ данных и выводы — И.Н. Тузова, С.А. Сарсков, Н.Н. Зайцева, А.В. Полянина, Е.Е. Кузоватова. Вклад в подготовку рукописи — И.Н. Тузова, С.А. Сарсков, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Зайцева, А.В. Полянина.

Сведения об авторах:

Тузова Ирина Николаевна — врач-эпидемиолог Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 603950, БОКС 145, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: prokaid@mail.ru; SPIN 9056–9014;

Сарсков Станислав Александрович — научный сотрудник лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 603950, БОКС 145, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: sarskov@bk.ru; ORCID 0000–0002–5221–0638; SPIN 7592–1417;

Кузоватова Елена Ефимовна — кандидат медицинских наук, доцент, руководитель-врач-инфекционист Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 603950, БОКС 145, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: prokaid@mail.ru; ORCID 0000–0003–3027–4427; SPIN 7013–6877;

Полянина Анастасия Викторовна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе, ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 603950, БОКС 145, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: hepatit-bystrova@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1258–5467; SPIN 8245–4909;

Зайцева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, директор федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 603950, БОКС 145, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71; e-mail: zaitseva@nniim.ru; ORCID 0000–0001–5370–4026; SPIN 4123–6552.

