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

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ и ИММУНОСУПРЕССИИ

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. Загальская (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 ВИНИТИ

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:
КАТАЛОГ «УРАЛ-ПРЕСС» (ПРЕССА РОССИИ) — **014022**

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

2025 ТОМ 17 № 3

Подписано в печать 30.09.25 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 18,75. Тираж 1000 экз.
Отпечатано: ООО «РИП-СПБ», 194295, Санкт-Петербург, Поэтический бульвар, д. 2, лит. А, офис 663.

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

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

HIV Infection and Immunosuppressive Disorders

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. Zagalskaya (Boeva),
Cand. of. Sci. (Med.)

The journal VIČ-infekciâ 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, Poeticheskiy blvd, 2, lit. A, room. 1st, office 660, St. Petersburg, Russia
URL: *https://hiv.bmoc-spb.ru/jour*
e-mail: *ooo.bmoc@mail.ru*

2025 Vol. 17 No. 3

Editorial Board

Olga V. Azovtseva, Dr. of Sci. (Med.), Velikiy Novgorod, Russia
Eduard K. Aylamazyan, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Svetlana N. Beniova, Professor, Vladivostok, Russia
Vasily N. Bolekhan, Dr. of Sci. (Med.), Moscow, Russia
Olga N. Brazhenko, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Lyudmila N. Bubnova, Professor, St. Petersburg, Russia
Viktor R. Veber, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod, Russia
Ralf J. DiClemente, Professor, New York, USA
Vladimir F. Eremin, Professor, Minsk, Belarus
Konstantin V. Zhdanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Zinaida M. Zagdyn, Dr. of Sci. (Med.), Moscow, Russia
Aleksey Yu. Kovelenov, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Aleksey S. Kolbin, Professor, St. Petersburg, Russia
Elena A. Korneva, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
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
Genrikch 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

К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА
ПРОФЕССОРА ЕЛЕНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ СТЕПАНОВОЙ 7

ЛЕКЦИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 9
В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ 31
О. П. Логинова, Н. И. Шевченко, А. В. Воропаева, Е. Л. Гасич

ПРИОБРЕТЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ
С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АРТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ 42
Н. Э. Монахов, Э. А. Шарипова, С. В. Лапунова, Т. Н. Виноградова, Д. А. Лиознов

ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН 54
А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, И. А. Лаповок, Н. В. Сизова, Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, М. В. Питерский, А. В. Семенов, М. Р. Бобкова, В. Г. Акимкин

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *IFNAR1* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ 65
Ю. В. Останкова, В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВТОРИЧНОЙ
СКРЫТОЙ ВГС-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ КУРСА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ 73
Д. Л. Сулима, В. В. Рассохин, С. С. Сулейманова

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО
И T-SPOT ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 83
В. С. Боровицкий, М. В. Синицын, М. В. Горбунова, С. Л. Бабак

СООТНОШЕНИЕ IFN-γ/IL-10 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ 90
М. А. Алыменко, Н. П. Балобанова, Р. Ш. Валиев, Н. Р. Валиев, В. А. Липатов, И. Н. Трагира, А. В. Полоников, О. Ю. Бушуева, В. А. Рагулина, Е. И. Прониченко, В. Е. Корсакова, И. Э. Гарбузова, В. А. Сидняев, А. В. Веряскина

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ 98
Ю. М. Маркелов, Е. В. Пахомова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ ХИМИОТЕРАПИИ 108
П. А. Майер, Е. Р. Исаева, О. Н. Браженко, Т.Б. Потепун

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ 118
Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков, Е. В. Загальская (Боева), С. В. Огурцова

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ
В СТАЦИОНАРЕ ЦЕНТРА СПИД 127
Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова, И. Б. Скачков, Р. В. Шайгородский, Е. М. Базюк

ПРИЧИНЫ РОСТА ПОСМЕРТНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ,
В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗЫВАЕМОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 138
О. П. Фролова, В. С. Боровицкий, Т. И. Шаркова, В. А. Агапова, О. В. Бутыльченко

ХРОНИКА

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ И РАК: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА» 145
В. В. Рассохин, Л. В. Лялина, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская

РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОМОРБИДНЫХ
СОСТОЯНИЙ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ» 148
В. В. Рассохин, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская, Н. А. Беляков

CONTENTS

TO CELEBRATE THE ANNIVERSARY OF THE MEMBER OF THE JOURNAL'S EDITORIAL BOARD, PROFESSOR ELENA VLADIMIROVNA STEPANOVA 7

LECTURE

MODERN CONCEPTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION 9
V. V. Rassokhin, E. B. Yastrebova, E. O. Gordon, V. Ya. Rozenberg

ORIGINAL RESEARCH

HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA 31
V. P. Lohinava, N. I. Shevchenko, A. V. Voropayeva, E. L. Gasich

ACQUIRED DRUG RESISTANCE OF HIV IN PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE OF FIRST-LINE ART 43
N. E. Monakhov, E. A. Sharipova, S. V. Lapunova, T. N. Vinogradova, D. A. Lioznov

HIV-1 DRUG RESISTANCE PROFILE IN PATIENTS WITH INEFFICIENT ANTIRETROVIRAL THERAPY CONTAINING ELSULFAVIRINE 54
A. A. Kirichenko, D. E. Kireev, A. V. Kravchenko, I. A. Lapovok, N. V. Sizova, N. E. Monakhov, A. I. Ermakov, M. V. Pitersky, A. V. Semenov, M. R. Bobkova, V. G. Akimkin

ANALYSIS OF SOME IFNAR1 GENE POLYMORPHISMS IN HIV-INFECTED PATIENTS 65
Yu. V. Ostankova, V. S. Davydenko, A. N. Schemelev, A. A. Totolian

PREVALENCE, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES OF SECONDARY LATENT HCV INFECTION AFTER A COURSE OF INTERFERON-FREE THERAPY 74
D. L. Sulima, V. V. Rassokhin, S. S. Suleimanova

DIAGNOSTIC VALUE OF RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN AND T-SPOT FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION 83
V. S. Borovitsky, M. V. Sinitsyn, M. V. Gorbunova, S. L. Babak

IFN-γ/IL-10 RATIO AS AN INDICATOR OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS 90
M. A. Alymenko, N. P. Balobanova, R. Sh. Valiev, N. R. Valiev, V. A. Lipatov, I. N. Tragira, A. V. Polonikov, O. Yu. Bushueva, V. A. Ragulina, E. I. Pronichenko, V. E. Korsakova, I. E. Garbuzova, V. A. Sidnyaev, A. V. Veryskina

CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COINFECTION HIV/TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF KARELIA 98
Yu. M. Markelov, E. V. Pakhomova

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL FACTORS OF ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE TUBERCULOSIS DURING THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY 108
P. A. Maier, E. R. Isaeva, O. N. Brazhenko, T. B. Potepun

EPIDEMIOLOGY

RISK FACTORS AFFECTING THE EPIDEMIC EFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV-INFECTED PATIENTS IN THE VOLOGDA REGION 118
T. Yu. Kurganova, N. A. Belyakov, E. V. Zagalskaya (Boeva), S. V. Ogurtsova

STRUCTURE OF FATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION TREATED IN THE AIDS CENTER HOSPITAL 127
E. V. Stepanova, A. S. Shelomov, T. N. Vinogradova, I. B. Skachkov, R. V. Shaigorodsky, E. M. Bazuk

REASONS FOR THE INCREASE IN POST-MORTAL DETECTION OF TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION IN A REGION WITH HIGH PREVALENCE OF THESE DISEASES AND APPROACHES TO ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF ANTI-TUBERCULOSIS CARE PROVIDED TO HIV PATIENTS 138
O. P. Frolova, V. S. Borovitsky, T. I. Sharkova, V. A. Agapova, O. V. Butylchenko

CHRONICLE

VII ALL-RUSSIAN SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CANCER: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, AND VACCINE PREVENTION» 145
V. V. Rassokhin, L. V. Lyalina, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya

REGIONAL SCIENCE AND PRACTICE CONFERENCE WITH INTERNATIONAL INVOLVEMENT «EPIDEMIOLOGY AND CLINIC OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS AND COMORBID CONDITIONS IN THE NORTH-WEST OF RUSSIA» 148
V. V. Rassokhin, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya, N. A. Belyakov

К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА ПРОФЕССОРА ЕЛЕНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ СТЕПАНОВОЙ

TO CELEBRATE THE ANNIVERSARY OF THE MEMBER OF THE JOURNAL'S EDITORIAL BOARD, PROFESSOR ELENA VLADIMIROVNA STEPANOVA

Елена Владимировна Степанова родилась в Ленинграде в семье врачей и организаторов здравоохранения. В 1978 г. окончила с отличием 1-й ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, далее клиническую ординатуру на кафедре инфекционных болезней ЛенГИДУВа, с 1980 по 1983 г. обучалась в аспирантуре на той же кафедре. В 1984 г. защитила кандидатскую диссертацию по проблемам хронического вирусного гепатита В, после чего получила должность доцента кафедры инфекционных болезней. В 2005 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Мультидисциплинарная модель последипломной подготовки специалистов по проблемам ВИЧ-инфекции». В 2006 г. Е. В. Степанова была избрана на должность профессора кафедры инфекционных болезней СПбМАПО, с 2009 г.— кафедры инфекционных болезней ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, в последующем, с 2015 г.— кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии. В 2009 г. Е. В. Степановой присвоено ученое звание профессора.

Более 15 лет являлась заместителем заведующего кафедрой инфекционных болезней с курсом ВИЧ-инфекции СПбМАПО. С 1988 г. под руководством А. Г. Рахмановой начинала работать по проблемам ВИЧ-инфекции, ее клиническим и педагогическим аспектам. Это был период, когда в Российской Федерации (РФ) начался рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, и к концу 1990-х годов ВИЧ-инфекция приобрела размах широкомасштабной эпидемии. На основе обстоятельного, глубокого исследования заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, изучения степени подготовленности врачей по этой проблеме была разработана новая модель обучения и программы на основе дифференцированного подхода по повышению знаний специалистов в области ВИЧ-инфекции. Эти программы были рекомендованы для использования Министерством здравоохранения РФ, широко внедрены в практику здравоохранения и в течение многих лет используются в Санкт-Петербурге, а также в регионах РФ.

С 2006 по 2025 г. Е. В. Степанова работала в должности заместителя главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний». Работая в должности заместителя главного врача по медицинской части, занималась административной, лечебно-консультативной, профилактической работой по проблемам ВИЧ-инфекции, вторичных заболеваний, вирусных гепатитов в Санкт-Петербурге. Имеет высшую квалификационную категорию по специальности «Инфекционные болезни».

Являясь членом рабочей группы Минздравсоцразвития России, участвовала в разработке стандартов по лечению больных ВИЧ-инфекцией. Участвовала в разработке Положения по организации оказания стационарной медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией совместно с Федеральным центром по профилактике и борьбе со СПИД. Е. В. Степанова являлась членом рабочей группы Комитета по здравоохранению по разработке и реализации целевой городской программы по ВИЧ-инфекции, председателем ряда комиссий Центра СПИД: по назначению противовирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, инфекционному контролю, комиссии по исследованию летальных исходов в стационаре Центра СПИД и др.

Проводила научно-исследовательскую работу совместно с НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, НИИ экспериментальной медицины, Институтом

мозга человека РАН по проблемам поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией с внедрением результатов исследований в работу Центра СПИД в области оказания помощи тяжелым больным. Является соавтором патента на изобретение «Способ оценки тяжести состояния больного при ВИЧ-инфекции».

Елена Владимировна — автор 252 печатных работ, в том числе учебно-методических пособий для врачей, соавтор руководств «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2010; «Вирус иммунодефицита человека — медицина», 2011; «ВИЧ — медико-социальная помощь», 2011; «Женщина, ребенок и ВИЧ», 2012; «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния», 2020. Под руководством Е. В. Степановой защищены четыре кандидатских и одна докторская диссертации.

Участвовала в ряде международных проектов по проблемам ВИЧ-инфекции, по внедрению в Санкт-Петербурге системы перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции, по внедрению эффективного антиретровирусного лечения ВИЧ-инфекции.

В 2014 г. Е. В. Степанова награждена почетным знаком «25 лет в борьбе с ВИЧ/СПИД» за приверженность делу борьбы со СПИДом от Председателя Правления Национального научного общества инфекционистов академика РАН профессора В. И. Покровского. Имеет грамоту от главы администрации Центрального района Санкт-Петербурга за многолетний профессиональный труд по сохранению и укреплению здоровья жителей района, Почетную грамоту Комитета по здравоохранению за безупречную работу в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга, благодарственное письмо от главы муниципального округа Екатерингофский за заботу и внимание к людям, добросовестную работу в системе здравоохранения, высокие показатели в оказании медицинской помощи жителям округа. В 2015 г. получила благодарность от вице-губернатора Санкт-Петербурга за высокие профессиональные достижения и многолетний добросовестный труд в системе здравоохранения Санкт-Петербурга. В 2019 г. отмечена благодарностью Министра здравоохранения РФ В. И. Скворцовой за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд. В 2023 г. Е. В. Степановой вручена Почетная грамота Министра здравоохранения РФ М. А. Мурашко за многолетний добросовестный труд. В 2023 г. награждена почетным знаком ветерана труда.

Глубокоуважаемая Елена Владимировна, от имени всех Ваших учеников и коллег поздравляем Вас с юбилеем!

Желаем Вам крепкого здоровья, счастья и вдохновения!

ЛЕКЦИЯ
LECTURE

УДК 616.981.21/.958.7:616-053.2:616-08-031.81
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1,2]В. В. Рассохин[*], [1,2]Е. Б. Ястребова, [3]Е. О. Гордон, [1,4]В. Я. Розенберг
[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия
[3]Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Екатеринбург, Россия
[4]Республиканская клиническая инфекционная больница, Санкт-Петербург, Россия

В лекции на основе международного и собственного научного и клинического опыта рассмотрены аспекты эпидемиологии, особенностей клинических проявлений, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей. Освещены сложные вопросы, касающиеся изучения нежелательных явлений на фоне применения антиретровирусных препаратов, нарушения со стороны различных органов и систем, напрямую или косвенно связанные с воздействием ВИЧ, лекарственных препаратов, коморбидных патологических процессов. Изложены материалы, относящиеся к проблеме сердечно-сосудистых заболеваний, риск появления которых у детей возрастает по мере взросления, увеличения длительности ВИЧ-инфекции и продолжительности антиретровирусной терапии, сделан акцент на значении метаболических расстройств (нарушение обмена липидов и глюкозы), роли повреждения эндотелиальных клеток и дисфункции эндотелия сосудов сердца и головного мозга в раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний у детей, предложен к использованию алгоритм оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией на фоне антиретровирусной терапии. Лекция предназначена для широкого круга специалистов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, нежелательные явления

[*] Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru*

MODERN CONCEPTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION

[1,2]V. V. Rassokhin[*], [1,2]E. B. Yastrebova, [3]E. O. Gordon, [4]V. Ya. Rozenberg
[1]Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
[2]St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia
[3]Sverdlovsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia
[4]Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia

The lecture, based on international and our own scientific and clinical experience, examines aspects of epidemiology, features of clinical manifestations, diagnostics, and treatment of HIV infection in children. It covers complex issues related to the study of adverse events associated with the use of antiretroviral drugs, disorders of various organs and systems directly or indirectly related to the effects of HIV, drugs, and comorbid pathological processes. It presents materials related to the problem of cardiovascular diseases, the risk of which in children increases with age, the duration of HIV infection, and the duration of antiretroviral therapy. It emphasizes the importance of metabolic disorders (impaired lipid and glucose metabolism), the role of endothelial cell damage and dysfunction of the vascular endothelium of the heart and brain in the early development of cardiovascular diseases in children, and proposes an

algorithm for providing assistance to children with HIV infection and dyslipidemia during antiretroviral therapy. The lecture is intended for a wide range of specialists, residents, and students of medical universities.

Keywords: children, HIV infection, antiretroviral therapy, adverse events

* Contact: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru*

© Рассохин В.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Ястребова Е.Б., Гордон Е.О., Розенберг В.Я. Современные представления об антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 9–30, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30.

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

For citation: Rassokhin V.V., Yastrebova E.B., Gordon E.O., Rozenberg V.Ya. Modern concepts of antiretroviral therapy in children with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 9–30, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-9-30.

Введение. ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения в связи с продолжающимся распространением и совокупным бременем последствий. К 2023 г. общемировое число людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), достигло 39,9 млн человек, из них 1,4 млн детей в возрасте 0–14 лет (данные Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ); количество новых случаев инфицирования ВИЧ превысило 1,3 млн человек; людей, умерших от болезней, связанных со СПИДом,— 630 тыс. человек (данные Joint United Nations Programme on HIV/AIDS/UNAIDS, Global HIV statistics); вирус унес более 42,3 млн человеческих жизней. Распространение ВИЧ продолжается, в ряде стран отмечается тенденции к росту количества новых случаев инфицирования ВИЧ (как ранее этот показатель снижался).

В 2014–2015 гг. ВОЗ и Организация Объединенных Наций (ООН) разработали глобальные программы по диагностике и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией во всем мире с целью прекращения распространения инфекции и завершения эпидемии СПИДа к 2030 году. Для достижения этой цели свой статус должны знать 95% всех людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), 95% из них должны получать антиретровирусную терапию (АРТ), 95% ЛЖВ, получающих лечение, должны добиться супрессии вирусной нагрузки ВИЧ (*цели — «95–95–95»*). Результатом реализации программ явилось то, что в 2023 г. 77% (77% в возрасте ⩾15 лет, 57% детей в возрасте 0–14 лет) всех ЛЖВ имели доступ к лечению.

Женщины в возрасте ⩾15 лет чаще, чем мужчины того же возраста, имели доступ к АРТ: 83% и 72%, соответственно. С целью предотвращения передачи ВИЧ плоду в 2023 г. 84% беременных женщин, живущих с ВИЧ, применяли лечение антиретровирусными препаратами (АРВП).

Основной целью лечения детей с ВИЧ-инфекцией является существенное повышение качества и продолжительности жизни инфицированного ребенка, снижение показателей заболеваемости и смертности, создание и поддержание на высоком уровне всех условий и возможностей для полноценной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни. При назначении АРТ принимаются во внимание клинические рекомендации Российской Федерации (РФ), ВОЗ, европейские (PENTA/EACS), американские (DHHS), в которых говорится о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. Назначение АРТ должно быть основано на нескольких принципах: добровольность и осознанность при принятии решения о начале и проведении; своевременность начала АРТ (по правилу «диагностируй — лечи»); непрерывность длительного (пожизненного) приема АРВП; безопасность данной терапии для ребенка.

При проведении длительной (в течение всей жизни) АРТ у детей могут возникнуть нежелательные явления (НЯ) на фоне приема тех или иных АРВП, к которым можно отнести: аллергические реакции (кожные высыпания и реакции гиперчувствительности); митохондриальную дисфункцию (лактоацидоз, гепатотоксичность, панкреатит, периферическая нейропатия); гематологические

нарушения (анемия, нейтропения и тромбоцитопения), а также разнообразные по тяжести и точкам приложения (поражаемые органы и системы) метаболические нарушения: липидного обмена (липодистрофия, гиперлипидемия), углеводного обмена (гипергликемия, изменение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность), снижение минерализации и прочности костей (остеопения, остеопороз, остеомаляция и остеонекроз).

Особое внимание уделяется осложнениям, возникающим на фоне АРТ, которые в дальнейшем могут привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, в первую очередь инсулинорезистентности (ИР) и других проявлений нарушения обмена глюкозы, а также дислипидемий, перераспределения жировой ткани с формированием периферической липоатрофии, висцерального ожирения, дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии. При этом функциональные и структурные изменения сосудов, приводящие в последующем к развитию атеросклероза, который лежит в основе большинства ССЗ, при ВИЧ-инфекции начинают формироваться уже в детском и подростковом возрасте. К факторам риска развития ССЗ как среди взрослых, так и среди детей относятся: пол, возраст, наследственная предрасположенность, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, психоэмоциональное напряжение, метаболические нарушения; сочетание таких факторов риска, как отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, может увеличивать частоту возникновения ССЗ в 3–10 раз.

Течение и диагностика ВИЧ-инфекции у детей.

Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей в Российской Федерации. В РФ с вовлечением в эпидемический процесс все большего количества женщин увеличивается и число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. К 31.12.2023 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 255 495 живых детей, у 12 598 (4,9%) из них была подтверждена ВИЧ-инфекция. В 2023 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 10 474 ребенка, из них в 96 (0,9%) случаях была подтверждена ВИЧ-инфекция, таким образом, были достигнуты высокие показатели профилактики перинатальной передачи ВИЧ (1,3%), оказалось возможным достижение глобальных целей: выявление 99,8%, состоят на «Д» учете более 99%, получают АРТ более 99%, подавлена ВН у более 93% детей. К 2023 г. возросла доля подростков среди детей с ВИЧ-инфекцией (57%) — группа детей, требующая особого внимания со стороны врачей-специалистов в связи с возрастными физиологическими и психологическими особенностями, которые существенно влияют на приверженность к наблюдению и лечению.

Для детей первых лет жизни основным фактором риска заражения является рождение ВИЧ-инфицированной матерью. Для детей подросткового возраста характерны такие же пути передачи, как и у взрослых — половые контакты с ЛЖВ и внутривенное употребление психоактивных веществ. Для детей всех возрастных групп возможными путями инфицирования являются переливание крови и ее препаратов и использование контаминированного ВИЧ медицинского инструментария.

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, диспансерное наблюдение. Диагноз ВИЧ-инфекции у детей устанавливается на основании комплекса эпидемиологических данных, результатов клинического и лабораторного обследования, цель которых — раннее выявление заболевания. У 20–30% детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (ППИ ВИЧ) наблюдается быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции с переходом в стадию СПИД или летальным исходом на первом году жизни, что определяет необходимость выбора дальнейшей тактики ведения ребенка: своевременное начало АРТ, профилактика вторичных заболеваний, вакцинопрофилактика.

Для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции используют следующие методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения генного материала ВИЧ (РНК, ДНК); иммуноферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1.

Для детей в возрасте <18 месяцев жизни лабораторным критерием подтверждения ВИЧ-инфекции является получение ≥2 положительных результатов определения РНК или ДНК ВИЧ методом ПЦР в разных образцах крови. При получении первого положительного результата второе обследование проводится в кратчайшие сроки.

Первое обязательное обследование проводится через 2 недели после окончания профилактического курса АРТ, то есть в возрасте 6 недель. Второе обязательное обследование (при отрицательном первом результате) проводится в возрасте 4–6 месяцев.

При наличии высокого риска инфицирования ВИЧ первое обследование методом ПЦР проводится

в условиях родильного дома в первые 48 часов жизни (кровь из пуповины исследовать нельзя); второе обследование — в возрасте 14–21 день жизни, далее в 4–6 недель и через 2 недели после окончания курса АРТ (8 недель жизни). Далее для достоверного исключения ВИЧ-инфекции ребенок обследуется (при отрицательных предыдущих результатах) в возрасте 4–6 месяцев.

Если женщина с ВИЧ-инфекцией продлевает вскармливание грудным молоком, у детей необходимо проводить обследования на ВИЧ-инфекцию в течение всего периода грудного вскармливания методом ПЦР (1 раз в 3 месяца) и после полного прекращения грудного вскармливания (через 4–6 недель, через 3 месяца, через 6 месяцев).

У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, в возрасте ⩾18 месяцев жизни диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется так же, как у взрослых: лабораторным критерием подтверждения ВИЧ-инфекции является получение положительного результата ИФА с последующим применением подтверждающих тестов (иммунный, линейный блот — ИБ).

Клинические проявления, классификация ВИЧ-инфекции у детей. Наиболее типичные проявления ВИЧ-инфекции у детей представлены в табл. 1 (Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ, 2024). Помимо клинической классификации ВИЧ-инфекции, у детей имеет большое практическое значение использование иммунологической классификации, основанной на подсчете количества CD4-лимфоцитов в крови, которая представлена в табл. 2.

Антиретровирусная терапия у детей.

Показания к назначению АРТ. Одним из важных вопросов в лечении ВИЧ-инфекции у ребенка является: *«Когда начинать?»*. В соответствии с современными рекомендациями, в том числе и в РФ, необходимо начинать лечить всех детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция, независимо от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Отдельно выделяют показания к быстрому началу АРТ у ребенка (в течение 1–2 недель) (табл. 3). Согласно рекомендациям DHHS, всем детям с ВИЧ рекомендуется быстрое начало АРТ, определяемое как начало АРТ немедленно или в течение нескольких дней после постановки диагноза ВИЧ-инфекция. В 2021 г. появилось первое издание совместных руководств PENTA и EACS (*Европейское клиническое общество по СПИДу*) по лечению ВИЧ-инфекции. В обновленной в 2022 г. версии рекомендуется начинать АРТ всем детям и подросткам с диагнозом ВИЧ независимо от возраста, клинической стадии, количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ (вирусной нагрузки) в крови. Особенно выделяют группу детей первого года жизни, рожденных женщинами, живущими с ВИЧ, которые нуждаются в проведении экстренной диагностики и раннего начала лечения при выявлении ВИЧ-инфекции. Среди подростков поддерживается принцип «Н=Н» («Н» — неопределяемый (определяется как ВН <200 копий/мл в течение >6 месяцев); «Н» — не передающий) в отношении передачи ВИЧ половым путем, который особенно актуален для подростков, живущих половой жизнью.

Особенности формирования резервуаров ВИЧ у детей. На сегодняшний день имеются недостаточно сведений и ограниченные возможности для точного определения всех типов клеток, которые подвержены инфицированию ВИЧ людей в раннем возрасте. Современные методы, позволяющие количественно определять содержание и размеры резервуаров ВИЧ (*резервуар ВИЧ — небольшой пул инфицированных клеток (в основном клеток CD4), где интегрирован генетический материал вирус в гены хозяина, таким образом он становится частью собственного генетического материала клеток. В этих клетках вирус может переходить в почти неактивное состояние, которое называется «латентным», что затрудняет иммунной системе обнаружить и уничтожить такие клетки. Латентный вирус может сохраняться годами, не реагирует на доступные в настоящее время лекарства от ВИЧ), в большинстве случаев после прекращения АРТ клетки-резервуары вызовут рецидив вируса*), измеряют один или несколько из следующих показателей: (1) инфицированные клетки — общее количество клеток, содержащих ДНК ВИЧ; (2) индуцируемые резервуары — клетки, которые производят обнаруживаемую вирусную нуклеиновую кислоту или частицы при стимуляции (но могут не реплицироваться); (3) репликационно-компетентные резервуары — клетки, которые производят вирусы при стимуляции, а затем завершают последовательные циклы репликации *ex vivo*. Из-за небольших объемов крови, получаемых во время обследования, и быстрого распада инфицированных клеток у детей, получавших АРТ

Таблица 1

Наиболее типичные проявления ВИЧ-инфекции у детей

Table 1

The most typical manifestations of HIV infection in children

Стадия ВИЧ-инфекции	Проявления ВИЧ-инфекции у детей
3 стадия	Персистирующая генерализованная лимфаденопатия
4А стадия	— Снижение массы тела менее чем на 10%; — длительная необъяснимая гепатоспленомегалия; — грибковое поражение ногтей; — ангулярный хейлит; — рецидивирующие язвенные поражения полости рта; — персистирующий/рецидивирующий необъяснимый паротит; — опоясывающий герпес; — рецидивирующие или хронические инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, синусит, тонзиллит)
4Б стадия	— Снижение массы тела более чем на 10%; — персистирующая необъяснимая диарея (более 14 дней); — персистирующая необъяснимая лихорадка (более 30 дней); — персистирующий кандидоз полости рта в возрасте старше 2 месяцев; — волосистоклеточная лейкоплакия языка; — язвенно-некротический гингивит или периодонтит; — туберкулез легких; — тяжелые рецидивирующие бактериальные пневмонии; — лимфоидная интерстициальная пневмония; — анемия с уровнем гемоглобина <80 г/л; — нейтропения $<0{,}5\times10^9$/л; — тромбоцитопения $<50\times10^9$/л
4В стадия	— Синдром истощения; — пневмоцистная пневмония; — тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, исключая пневмонию (менингит, инфекции костей и суставов, эмпиема и др.); — инфекция, вызванная вирусом простого герпеса — персистирующие >30 дней поражения кожи и слизистых, язвенно-некротические формы, висцеральная форма; — ВИЧ-энцефалопатия; — кандидоз пищевода, трахеи, бронхов; — цитомегаловирусная инфекция, начавшаяся в возрасте старше 1 месяца — ретинит, поражение центральной нервной системы и других внутренних органов; — токсоплазмоз мозга в возрасте старше 1 месяца; — внелегочный криптококкоз, включая криптококковый менингит; — диссеминированный глубокий микоз (например, внелегочный гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пенициллиоз); — хронический криптоспоридиоз (с диарейным синдромом); — хронический изоспороз; — диссеминированная инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями; — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия; — внелегочный туберкулез; — криптококковый менингит; — ВИЧ-миокардиодистрофия; — ВИЧ-нефропатия; — первичные лимфомы

в раннем возрасте, затруднительно определение относительного распределения активных и репликационно-компетентных ВИЧ в различных клеточных и анатомических резервуарах.

Имеется связь между вирусной нагрузкой и биомаркерами размера резервуара ВИЧ, что указывает на то, что формирование резервуаров у детей происходит во время неконтролируемой репликации вируса. До обязательного применения АРТ существовала связь между вирусной нагрузкой матери при родах и количеством РНК ВИЧ в неонатальном периоде до начала АРТ, когда у младенцев вирусная нагрузка могла достигать сопоставимого уровня с уровнями у нелеченых взрослых ЛЖВ. Широкий доступ к АРВП, которые проникают через плаценту, может способствовать снижению активности репликации ВИЧ до АРТ у инфицированных детей до минимальных значений, что потенциально

Таблица 2

Иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции у детей в соответствии с возрастом

Table 2

Immunological classification of HIV infection in children according to age

Иммунные категории	Количество CD4-лимфоцитов в крови, клеток/мкл / %		
	<12 месяцев	1–5 лет	≥6 лет
Категория 1 Без иммуносупрессии	>1500/>35%	>1000/>30%	>500/>25%
Категория 2 Умеренная иммуносупрессия	1000–1500/30–35%	750–999/25–30%	350–499/20–25%
Категория 3 Выраженная иммуносупрессия	750–999/25–29%	500–749/20–24%	200–349/15–19%
Категория 4 Тяжелая иммуносупрессия	<750/<25%	<500/<20%	<200/<15%

Таблица 3

Показания к быстрому началу АРТ у детей

Table 3

Indications for rapid initiation of ART in children

Критерий	Показания	
Возраст	Младше 1 года	
Клинические проявления	Стадии 2В, 4Б, 4В по Российской классификации	
Количество CD4-лимфоцитов, клеток/мкл	1 год — 5 лет	≤500
	6 лет и старше	≤200

ограничивает создание долгоживущих резервуаров. Подобно взрослым, перинатальная передача ВИЧ происходит через так называемое, селективное генетическое «бутылочное горлышко», при участии одного геновариантa вируса и иммунной системы матери, при этом следует учитывать ряд факторов:

— динамичное изменение иммунного статуса матери во время беременности;

— неспособность материнских широко нейтрализующих антител (bNab) влиять на устойчивые варианты ВИЧ, которые инфицируют ребенка и принимают участие в формировании резервуара;

— переданный вариант(ы) ВИЧ;

— характер АРТ у матери;

— время начала АРТ у младенца;

— уникальная иммунная среда в раннем возрасте (рис. 1).

Случай «ребенка из Миссисипи», которому АРТ была начата в первые 30 часов жизни, продемонстрировал отсутствие признаков репликации ВИЧ в течение 27 месяцев без лечения и подтверждает идею о том, что младенцы, начавшие лечение в раннем возрасте, могут быть идеальными кандидатами для лечебных вмешательств, подчеркивают

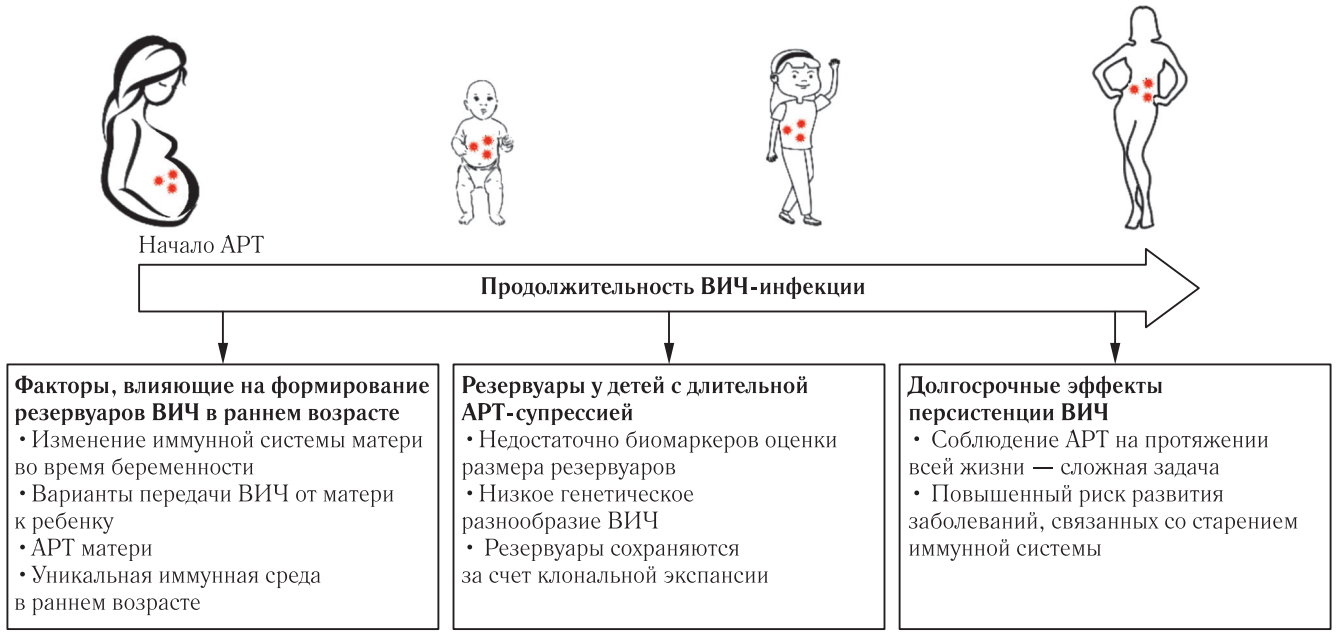

Рис. 1. Персистенция ВИЧ-1 у людей, инфицированных в перинатальном периоде
Fig. 1. Persistence of HIV-1 in people infected in the perinatal period (Katusiime M.G. et al., 2021)

роль ранней АРТ в ограничении образования резервуара.

До конца не изучены иммуноопосредованные механизмы, с помощью которых достигается контроль вирусной нагрузки после лечения у детей, и не до конца выяснено, возможно ли применять накопленные опыт и знания при лечении взрослых ЛЖВ. Так, в исследовании L. Leyre и соавт. (2020) было показано, что начало АРТ в течение нескольких недель после ВИЧ-инфицирования способно у взрослых пациентов на 99% сократить вирусные резервуары, которые на самых ранних этапах остаются крайне уязвимыми для лечения. В группу входили люди, которые были инфицированы ВИЧ не более 2 недель назад, что означало, что они были на I–II стадии инфекции (острая инфекция) (Fiebig, 2009) (табл. 4).

Таблица 4

Стадии острой ВИЧ-инфекции (Fiebig, 2009)

Table 4

Stages of acute HIV infection (Fiebig, 2009)

Стадия	Признаки. Начало стадии	Длительность
0	Все признаки вируса не обнаруживаются	≈10 дней после инфицирования
I	Тест может определить РНК ВИЧ	≈7 дней
II	Тест определяет антиген p24, вирусный белок	≈5 дней
III	Тест ELISA обнаруживает антитела к ВИЧ	≈3 дней
IV	Тест вестерн-блоттинга становится положительным или неопределенным	≈6 дней
V	Тест вестерн-блоттинга является положительным, но не обнаруживает антиген интегразы p31	≈70 дней
VI	Тест вестерн-блоттинга обнаруживает антиген p31, указывает на хроническую инфекцию	Бесконечно

Начало АРТ на очень ранней стадии приводит к резкому сокращению размера вирусных резервуаров благодаря «очистке» большого количества инфицированных клеток, находящихся в кишечных лимфоидных тканях и лимфатических узлах, которые являются предпочтительными местами для персистенции ВИЧ во время АРТ. Несмотря на то, что вирусные резервуары у людей, получающих АРТ, имеют в 100 раз меньшие размеры, чем у ЛЖВ без АРТ, и вирус в них все еще существует, есть основания считать, что и уничтожить их будет легче, по сравнению с большими резервуарами у ЛЖВ, начавших АРТ позже.

Роль *клональной экспансии (процесса быстрого деления клеток, приводящего к размножению генетически идентичных клонов клеток из одной родительской клетки: в иммунологии — это критический процесс, позволяющий иммунной системе вырабатывать большое количество Т-клеток для борьбы с инфекциями)* в сохранении резервуаров у ВИЧ-инфицированных детей до конца не изучена. Особенно это касается детей, которым АРТ была начата на ранней стадии, проводилась в течение длительного периода времени с адекватным иммунологическим и вирусологическим эффектом, у которых, тем не менее, в мононуклеарах периферической крови и в мокроте обнаруживаются идентичные субгеномные провирусные последовательности ВИЧ, увеличивающиеся пропорционально с течением времени. Аналогичным образом применение секвенирования генома отдельных клеток у взрослых позволяет выявлять идентичные вирусные последовательности в покоящихся CD4+ Т-клетках, которые сохраняются в различных анатомических участках организма, и восстанавливаются после прерывания АРТ, тем самым демонстрируя пролиферативный потенциал латентно инфицированных ВИЧ клеток. Более того, даже несмотря на то, что большая часть провирусной ДНК является дефектной, клоны клеток, образованные в процессе экспансии, могут содержать неповрежденные провирусы, которые производят инфекционные вирионы и приводят к неподавляемой виремии у ЛЖВ на фоне непрерывной АРТ: около 40–80% инфицированных клеток находятся в клонах, что подчеркивает роль клональной экспансии в качестве одного из основных механизмов поддержания резервуара во время АРТ.

У детей с ППИ ВИЧ клоны ВИЧ-инфицированных клеток могут быть обнаружены уже через несколько часов после рождения до начала АРТ и оставаться обнаруженными до 9 лет при супрессивном лечении, что говорит о том, что ранняя АРТ сама по себе не мешает пролиферации 75–95%

инфицированных клеток, составляющих резервуар ВИЧ. В сохранение инфицированных клонов и пролиферацию Т-клеток наибольший вклад, вероятно, вносят вклад гомеостатические стимуляторы (в том числе IL-5 и IL-7), которые вызывают деление клеток без реактивации покоящихся клеток, а также антигенные стимулы (хронические вирусные антигены, такие как ЦМВ, ВЭБ и вирус гриппа). Так, в регионах с высокой антигенной нагрузкой до $^2/_3$ младенцев имеют ЦМВ-инфекцию к 3 месяцам и 85% к 12 месяцам жизни, что свидетельствует о том, что клональный отбор, вызванный антигенными стимулами, может быть основным фактором устойчивости ВИЧ у детей.

Не могут не вызывать беспокойство последствия пожизненного сохранения ВИЧ, несмотря на проведение АРТ, у детей с ППИ ВИЧ. Рассуждая по аналогии со взрослыми ЛЖВ, у которых хроническое воспаление и активация иммунной системы приводят к повышению риска и развитию сопутствующих, не связанных со СПИДом, сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических заболеваний и метаболических расстройств, дети и подростки с ППИ ВИЧ из-за длительного персистирования инфекции подвергаются еще большему риску развития заболеваний, связанных с иммуностарением. АРТ снижает степень иммунной активации у ВИЧ-инфицированных детей, но уровни остаются выше, чем у их неинфицированных сверстников.

Вакцинации, выполняемые в детском возрасте, воздействие коинфекций могут способствовать хронической иммунной активации при ВИЧ-инфекции. Недавнее исследование, сравнивающее частоту подгрупп иммунных клеток у молодых людей с ППИ ВИЧ (в возрасте 18–25 лет) и соответствующих по возрасту неинфицированных лиц контрольной группы, обнаружило снижение уровня зрелых лимфоцитов и CD34+ гемопоэтических предшественников в группе с ВИЧ, что указывает на продвинутый профиль старения. Еще более поразительным было открытие того, что распределение групп компонентов иммунной системы у молодых ЛЖВ отражало иммунный профиль неинфицированных взрослых людей старше 65 лет и были связаны с постоянной репликацией ВИЧ. Эти результаты подчеркивают проблемы пожизненного соблюдения режима и его потенциал для ускорения иммунного старения в популяции.

Таким образом, существуют сходства и различия между ВИЧ-инфицированными детьми и взрослыми ЛЖВ, в том числе в состоянии иммунной системы, способности поддерживать существующие резервуары ВИЧ, характеристике провирусного ландшафта во время АРТ (рис. 2). Способность инфицированных на ранней стадии клеток выживать в течение длительного времени посредством клональной экспансии является серьезным препятствием для излечения ВИЧ, а влияние пожизненной персистенции ВИЧ и АРТ у детей еще предстоит понять, тем не менее разработка эффективных лекарств, в первую очередь в составе АРТ, и методов лечения ВИЧ-инфекции у детей является важной задачей для современного здравоохранения.

Схемы АРТ. Не менее важным является вопрос: *«Чем лечить?»*. АРВП в схеме АРТ у детей в момент начала терапии ВИЧ-инфекции делят на *предпочтительные*, а также *альтернативные*, которые применяются при невозможности назначить препарат из предпочтительной группы. В педиатрической практике согласно рекомендациям РФ, с периода новорожденности предпочтительными препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) являются комбинации зидовудина (ZDV) с ламивудином (3TC), после 2 недель жизни — абакавира (ABC) с 3TC, а начиная с подросткового возраста — 3TC с тенофовиром (TDF) или ABC и эмтрицитабина (FTC) с TDF. Третьим препаратом в схеме АРТ с первых дней жизни назначаются препараты из группы ингибиторов протеазы (ИП) невирапин (NVR), с двух недель жизни — лопинавир/ритонавир (LPV/r), с двух лет возможно применение препаратов из группы ингибиторов интегразы (ИИ) ралтегравира (RAL), с 6-летнего возраста — долутегравира (DTG) и биктегравира (BIC) в составе комбинированного препарата.

У подростков третьим компонентом для начала терапии предлагаются DTG, ИП атазанавир бустированный ритонавиром (AZV/r), и с целью упрощения приема препаратов в составе АРТ — фиксированная схема на основе BIC (табл. 5). При сравнении рекомендаций РФ с международными мы видим, что ряд препаратов назначается в более раннем возрасте, поскольку используются жидкие формы препаратов, которые еще не зарегистрированы на территории РФ. В европейских рекомендациях у детей с периода новорожденности предпочтительными препаратами в качестве 3 компонента являются LPV/r, RAL или NVP, а с 4-недельного возраста — DTG. В то же время альтернативные варианты приемлемы и разнообразны, что является

Рис. 2. Сходства и различия в формировании резервуаров и устойчивости ВИЧ к АРТ у детей и взрослых (Abreu C.M. et al., 2022)
Fig. 2. Similarities and differences in reservoir formation and HIV resistance to ART in children and adults (Abreu C.M. et al., 2022)

Таблица 5

Схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (РФ, 2024) [2]

Table 5

1st-line ART regimens for children depending on age (RF, 2024) [2]

Предпочтительные			Альтернативные	
Возраст	НИОТ	3-й препарат	НИОТ	3-й препарат
0<2 нед	ZDV+3TC	NVP	ddI+3TC (в особых случаях), ABC+3TC (в особых случаях)	—
≥2 нед <2 лет	ABC+3TC	LPV/r	ZDV+3TC, Ф-АЗТ+3TC	NVP
≥2<3 лет	ABC+3TC	LPV/r, RAL	ZDV+3TC, Ф-АЗТ+3TC	ETR
≥3<6 лет	ABC+3TC	LPV/r, RAL	ZDV+3TC, Ф-АЗТ+3TC	ETR, EFV
≥6<12 лет	ABC+3TC	RAL, BIC/TAF/FTC DTG	ZDV+3TC, Ф-АЗТ+3TC	EFV, DRV/r, ATV/r, ETR (в особых случаях), LPV/r
			EVG/COBI/TAF/FTC	
≥12 лет	TDF+3TC TDF+FTC ABC+3TC	DTG, ATV/r, BIC/TAF/FTC	ZDV+3TC	EFV (400 мг), DRV/r, RAL, ETR (в особых случаях), LPV/r
			RPV/TDF/FTC, EVG/COBI/TAF/FTC	

важным в условиях, когда доступность АРТ ограничена (табл. 6).

В октябре 2022 в США было обновлено базовое руководство по применению антиретровирусных препаратов у детей. Согласно рекомендациям DHHS (*Department of Health & Human Services*) США. АРТ на основе препаратов из группы ИИ (RAL) ребенок может получать уже с рождения.

По мнению экспертов, современный каскад терапии выглядит так: с рождения RAL+ABC или ZDV+3TC (или FTC), с возможной заменой после 1-го месяца на DTG, а с 2 лет — на BIC (табл. 7). Альтернативные режимы представлены в табл. 8.

Согласно рекомендациям, у подростков с 12 лет, имеющих 4 и 5 стадию полового развития по Таннеру, применимы такие же схемы АРТ, как

Таблица 6

Схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (PENTA/EACS, 2022) [5]

Table 6

Age-specific ART regimens for first-line treatment in children (PENTA/EACS, 2022) [5]

Возраст	Основной препарат		Третий препарат (в алфавитном порядке)	
	Предпочтительный	Альтернативный	Предпочтительный	Альтернативный
0–4 нед	ZDV+3TC	—	LPV/r, NVP, RAL	—
4 нед – 3 года	ABC+3TC	ZDV+3TC, TDF+3TC (с 2 лет)	DTG	LPV/r, NVP, RAL
3–6 лет	ABC+3TC	TDF+XTC*, ZDV+XTC*	DTG	DRV/r, EFV, LPV/r, NVP, RAL
6–12 лет	ABC+3TC, TAF+XTC*	TDF+XTC*	DTG	DRV/r, EFV, EVG/c, RAL
>12 лет	ABC+3TC, TAF+XTC*	TDF+XTC*	BIC, DTG	DRV/r, EFV, RAL, RPV

* XTC, ламивудин или эмтрицитабин.

* XTC, lamivudine or emtricitabine.

у взрослых пациентов (табл. 9). В обновленных рекомендациях ВОЗ (2021) для новорожденных предпочтительным вариантом АРТ рассмотрено лечение на основе RAL с последующим переводом на DTG, что возможно с возраста 4 недель и достижения массы тела 3 кг (табл. 10).

Такие психоневрологические проявления, как головокружение, сонливость, ненормальные сны, нарушение концентрации внимания, суицидальные мысли или попытки описывают при применении эфавиренза (EFV). Неврологические симптомы связывают с еще одним препаратом из группы

Таблица 7

Предпочтительные схемы АРТ 1-й линии у детей в зависимости от возраста (DHHS, 2022)

Table 7

Preferred 1st-line ART regimens for children by age (DHHS, 2022)

Возраст	Препараты
3-й препарат	
Новорожденные от рождения до возраста <14 дней	NVP, RAL (с 2 кг)
Новорожденные от ≥14 дней до возраста <4 недель	LPV/r, RAL (с 2 кг)
Младенцы и дети в возрасте ≥4 недель	DTG (с 3 кг)
Дети в возрасте ≥2 лет	BIC (с 14 кг)
Подростки ≥12 лет (SMR 4–5)	Руководство по АРТ для взрослых и подростков
НИОТ	
Новорожденные от рождения до 1 месяца	ABC+(3TC или FTC), ZDV+(3TC или FTC)
Младенцы и дети в возрасте от 1 месяца до 2 лет	ABC+(3TC или FTC)
Дети и подростки в возрасте ≥2 лет (SMR 1–3)	ABC+(3TC или FTC), FTC/TAF
Подростки ≥12 лет (SMR 4–5)	Руководство по АРТ для взрослых и подростков [24)]

Нежелательные явления на фоне АРТ.

Нежелательное явление (НЯ) — это любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось лекарственное средство, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Четкой классификации НЯ при проведении АРТ нет, выделяют отдельные симптомы и синдромы, связанные с АРТ: со стороны ЦНС, ЖКТ, липодистрофия, дислипидемия, гематологические, гепатотоксичность, ИР, гипергликемия, лактоацидоз, нефротоксичность, остеопения, остеопороз, аллергические реакции.

НЯ со стороны ЦНС в основном связывают с двумя группами АРВП: ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ИИ. ННИОТ — рилпивирином (RPV), но с меньшей частотой по сравнению с EFV. Из группы ИИ НЯ со стороны ЦНС могут возникать при приеме DGT, реже — RAL, элвитегравира (EVG).

Под термином «*липодистрофия*» подразумевают два отдельных клинических расстройства: накопление избыточных жировых отложений (липогипертрофия) в области живота, в верхней части спины, в области молочных желез (гинекомастия) и подкожной клетчатке; полная или частичная потеря подкожной жировой клетчатки (липоатрофия) на лице, ягодицах и конечностях, что делает вены более заметными. Также возможен смешанный или комбинированный вариант с сочетанием липогипертрофии и липоатрофии.

Таблица 9

Схемы АРТ 1-й линии у подростков ≥12 лет (стадия по Таннеру 4–5) (DHHS, 2022)

Table 9

First-line ART regimens for adolescents ≥12 years (Tanner stage 4–5) (DHHS, 2022)

Предпочтительные
ИИ + 2 НИОТ: BIC/TAF/FTC; DTG/ABC/3TC; DTG+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
ИИ + 1 НИОТ: DTG/3TC, за исключением лиц с РНК ВИЧ>500 000 копий/мл, коинфекцией ВГВ, а также у лиц, начинающих АРТ, до того как будут получены результаты тестирования на генотипическую резистентность к обратной транскриптазе ВИЧ и тестирования на ВГВ
Альтернативные
ИИ + 2 НИОТ: EVG/c/(TAF или TDF)/FTC; RAL+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
ИП + 2 НИОТ: Бустированный DRV предпочтительнее бустированного ATV (DRV/c или DRV/r)+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC); (ATV/c или ATV/r)+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC); (DRV/c или DRV/r)+ABC/3TC
ННИОТ + 2 НИОТ: DOR/TDF/3TC или DOR+TAF/FTC; EFV+(TAF или TDF)+(FTC или 3TC)
EFV 600 мг+TDF+(FTC или 3TC); EFV 400 мг/TDF/3TC; EFV 600 мг+TAF/FTC
RPV/(TAF или TDF)/FTC — при РНК ВИЧ<100 000 копий/мл и CD4>200 клеток/мкл
Схемы АРТ, когда ABC, TAF, и TDF нельзя использовать или они неоптимальны: DTG/3TC, за исключением лиц с РНК ВИЧ>500 000 копий/мл, коинфекцей ВГВ, а также у лиц, начинающих АРТ до того, как будут получены результаты тестирования на генотипическую резистентность к обратной транскриптазе ВИЧ и тестирования на ВГВ; DRV/r+RAL (2 раза в день) — при РНК ВИЧ<100 000 копий/мл и CD4>200 клеток/мкл; DRV/r (1 раз в день)+3TC

Таблица 10

Схемы АРТ 1-й линии у детей (ВОЗ, 2021)

Table 10

1st line ART regimens for children (WHO, 2021)

Возраст	Предпочтительные	Альтернативные	Особые случаи
Новорожденные	AZT (или ABC)+3TC+RAL	AZT+3TC+NVP	AZT+3TC+LPV/r
Дети	ABC+3TC+DTG	ABC+3TC+LPV/r TAF+3TC (или FTC) +DTG	ABC+3TC+EFV (или NVP); ABC+3TC+RAL; AZT+3TC+EFV (или NVP) AZT+3TC+LPV/r (или RAL)
Подростки	TDF+3TC (или FTC)+DTG	TDF+3TC+EFV 400 мг	TDF+3TC (или FTC)+EFV 600 мг AZT+3TC+EFV 600 мг TDF+3TC (или FTC)+PI/r* TDF+3TC (или FTC)+RAL TAF+3TC (или FTC)+DTG ABC+3TC+DTG; TDF+3TC (или FTC)+PI/r*

* PI/r — ингибитор протеазы, бустированный ритонавиром.

* PI/r — ritonavir boosted protease inhibitor.

Дислипидемия. Нарушения липидного обмена при ВИЧ-инфекции могут наблюдаться еще до начала АРТ, преобладают при этом характерные изменения в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Как правило, изменения в обмене липидов в большинстве случаев не связаны ни с продолжительностью АРТ, ни с возрастом детей, как и у взрослых, они могут быть обусловлены приемом АРВП из групп ИП, ННОИТ, НИОТ. Вместе с тем основную роль в развитии различных дислипидемий играют препараты из группы ИП, особенно ритонавир, который используется в качестве бустера, что показали результаты большинства проведенных исследований. Однако накапливаются данные, что препараты и других групп (ННИОТ, НИОТ) могут быть причастными к нарушению обмена липидов у детей с ВИЧ-инфекцией.

Вариантом выбора может быть замена препарата из группы ННИОТ или ИП на препарат из группы ИИ (RAL, DTG), а также на препараты в составе комбинированной формы АРВП: EVG, (EVG/кобицистат (cob)/тенофовира алафенамид (TAF)/FTC), BIC (BIC/TAF/FTC). Лекарственная форма EVG/cob может рассматриваться как альтернативный на фоне дислипидемии. Комбинированный препарат BIC/TAF/FTC продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость, а также аналогичный липидный профиль в сравнении с DTG, ABC и 3TC у взрослых с ВИЧ-1.

НЯ со стороны ЖКТ в основном связывают с двумя группами антиретровирусных препаратов: НИОТ и ИП. Так, панкреатит, развитие которого у детей возможно через несколько месяцев от начала АРТ, чаще всего ассоциируется с приемом ставудина (d4T) и диданозина (ddI). Показано, что повышение уровня общей амилазы в крови наблюдается у 2–4% пациентов, получающих АРТ (наиболее часто при приеме d4T и ddI).

С приемом LPV/r ассоциировано такое НЯ, как диарея. В клинических исследованиях показано, что у 11–30% пациентов может развиться умеренная или тяжелая диарея к 8-й неделе приема LPV/r, в 1,3% случаев диарея служит причиной дальнейшего приема LPV/r.

У ВИЧ-инфицированных детей с АРТ, преимущественно с приемом препаратов из группы ИП также ассоциировано появление тошноты и рвоты.

Гематологические НЯ (чаще развитие анемии, реже — нейтропении, тромбоцитопении) среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих АРТ, связаны с приемом ZDV, основной механизм токсического действия которого комплексный, в первую очередь — это угнетение эритропоэза и развитие парциальной красноклеточной аплазии, приводящие к анемии. Макроцитоз, обусловленный действием ZDV, не связан с дефицитом витамина B_{12} или фолатов, а является результатом депрессии или неэффективности эритропоэза, а также деструкции красных кровяных клеток в периферической крови.

Большинство АРВП имеют связь с развитием *гепатотоксичности*. Наиболее часто гепатотоксичность ассоциируют с ННИОТ, особенно старого поколения, но в то же время и НИОТ могут приводить к поражению печени. Гипербилирубинемия чаще связана с препаратами из группы ИП (в первую очередь ATV). В последнее время накапливаются данные о гепатотоксичности препаратов из группы ИИ (DTG).

Инсулинорезистентность, бессимптомная гипергликемия. Резистентность к инсулину, как один из компонентов метаболического синдрома, характеризуется снижением чувствительности тканей к инсулину, что приводит к увеличению продукции инсулина поджелудочной железой. Уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л расценивается как нарушенное усвоение глюкозы натощак, уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки 7,8–11,0 ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе. Нарушенная гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе являются промежуточными стадиями нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и развитием сахарного диабета. ИР связывают в первую очередь с АРВП из группы ИП, и, в отличие от взрослых, встречается реже.

Митохондриальная токсичность, связанная с НИОТ, проявляется в виде серьезных НЯ, таких как *лактоацидоз*. Митохондриальная токсичность НИОТ является результатом ингибирования препаратами митохондриальной ДНК полимеразы. По мере накопления доли дисфункционального митохондриального белка митохондрии становятся неспособными выполнять метаболические функции, такие как окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование. Со временем митохондриальная дисфункция приводит к лактоацидозу на фоне (или без) стеатоза печени. Клинические проявления НИОТ-ассоциированной гиперлактатемии неспецифичны и включают недомогание, боль в животе, тошноту, рвоту, снижение массы тела, одышку, а тяжесть варьирует от легкой гиперлактатемии без ацидоза до тяжелого лактатацидоза. Из-за использования НИОТ у взрослых ЛЖВ о митохондриальной токсичности чаще всего сообщалось у пациентов, принимавших ZDV, 3TC, d4T и ddI.

Нефротоксичность. У детей поражение почек при ВИЧ-инфекции может возникнуть из-за непосредственного воздействия ВИЧ, оппортунистических инфекций, иммуноопосредованного поражения и токсичности лекарственных препаратов. Самым распространенным и тяжелым поражением почек является ВИЧ-ассоциированная нефропатия, которая связана с непосредственным воздействием ВИЧ-1 и встречается в основном у людей африканского происхождения, а применение современных АРВП значительно снизило заболеваемость ВИЧ-ассоциированной нефропатией.

Основными клиническими проявлениями нарушений минеральной плотности костей на фоне АРТ являются *остеопороз* и *остеопения*. Остеопороз — хроническое прогрессирующее системное, обменное заболевание скелета или клинический синдром, проявляющийся при других заболеваниях, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и усилением хрупкости, по причине нарушения метаболизма костной ткани с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, снижением прочности кости и повышением риска переломов. Остеопения — это состояние, при котором отмечается уменьшение

минеральной плотности костей и массы костной ткани, однако изменения еще не настолько выражены, чтобы считать их остеопорозом. ВИЧ-инфекция может усугублять течение остеопороза и остеопении или являться причиной данных состояний. Применительно к АРВП показано, что TDF и некоторые ИП (ATV и LPV/r) на 2–6% уменьшают минеральную плотность костей через 96 недель от начала АРТ, даже на фоне подавления репликации вируса и снижения уровня маркеров воспаления.

У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ часто может наблюдаться широкий спектр таких побочных эффектов, как сыпь, гиперпигментация, ангионевротический отек, выпадение волос, реакции гиперчувствительности, реакция в месте инъекции, крапивница, многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, синдром Стивенса–Джонсона. Наиболее опасные реакции связаны с приемом NVP и ABC. Реакция гиперчувствительности (РГЧ) на ABC — это хорошо описанная полиорганная, потенциально опасная для жизни реакция, которая возникает как у ВИЧ-инфицированных взрослых, так и у детей, примерно в 5–8% случаев. Учитывая тяжесть реакций при повторном назначении, РГЧ к ABC является абсолютным противопоказанием к последующему лечению любыми препаратами, в состав которых он входит. Скрининг на наличие аллели HLA-B*5701 (специфический маркер данного НЯ) снижает риск развития РГЧ на ABC.

ВИЧ, АРТ и метаболические процессы у детей. Начало АРТ сразу после постановки диагноза ВИЧ-инфекции приводит к значительному улучшению здоровья ВИЧ-инфицированных женщин и их детей, большинство из которых дети, родившиеся неинфицированными, но подвергшиеся воздействию ВИЧ во время беременности матери. Таким образом увеличивается популяция ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ во время беременности, и детей, подвергшихся воздействию АРТ внутриутробно. Тем не менее определенная часть детей все еще ежегодно заражается ВИЧ, и подвержены воздействию от ВИЧ-ассоциированных последствий иммуносупрессии из-за снижения количества CD4-лимфоцитов, а также от нарушения регуляции функции других иммунных клеток, включая CD8-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK), макрофаги, включая В-лимфоциты. Кроме того, не только у рожденных ВИЧ-инфицированных детей, но и у детей без ВИЧ (рожденные ВИЧ-инфицированными матерями) — *детей, затронутых проблемой ВИЧ-инфекцией (ДЗПВ)*, могут наблюдаться измененные иммунные реакции, связанные с повышенной уязвимостью к инфекциям, вторичными дисрегуляционными и метаболическими нарушениями. Механизмы, лежащие в основе изменения иммунной регуляции у ДЗПВ, остаются плохо описанными. Учитывая более ранние исследования, а также новые данные, можно предполагать, что воздействие ВИЧ/АРТ в раннем возрасте влияет на метаболическую функцию клеток у детей, а пренатальное воздействие ВИЧ/АРТ связано с нарушением регуляции митохондрий, включая нарушение активности ДНК-полимеразы у ДЗПВ. Кроме того, нарушение регуляции окислительного фосфорилирования (OXPHOS) приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и повышению выработки активных форм кислорода (ROS), что приводит к окислительному стрессу. Эти измененные метаболические процессы могут влиять на жизнеспособность иммунных клеток и иммунные реакции. В табл. 11 представлены некоторые из возможных метаболических процессов, которые подвергаются патологическому воздействию при ВИЧ-инфекции у детей.

Недавние исследования показали, что нарушение регуляции иммунной системы и метаболических процессов в детском организме может способствовать патогенезу быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции, клиническим проявлениям, связанным с воздействием ВИЧ и АРТ на ДЗПВ. С учетом важности поддержания гомеостаза и метаболического благополучия в функционирующих иммунных клетках, иммунометаболическая дисрегуляция у таких детей может снижать защитную роль реакций хозяина против инфекционных патогенов, эффективность стандартных схем АРТ и будущих новых подходов к лечению ВИЧ, увеличивать риск раннего развития сердечно-сосудистых и метаболических расстройств и заболеваний (атеросклероз, АГ, ИР, СД 2-го типа, ожирение и др.). В связи с этим более глубокое и целостное представление о нарушениях иммунной и метаболической регуляции в патогенезе ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний у ДЗПВ, роли вируса, АРВП, особенностей организма ребенка позволит обеспечить своевременную и полноценную модель индивидуального наблюдения, применять более безопасные и новые подходы к комплексному лечению.

Метаболические нарушения и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Инфицирование ВИЧ может изменить свойства сосудов у детей и в будущем увеличить риск развития

Таблица 11

Метаболические процессы у детей, затронутых проблемой ВИЧ-инфекции

Table 11

Metabolic processes in children affected by HIV infection

Метаболит/органелла	Дети ВИЧ(–), рожденные матерями (ВИЧ+)	Дети ВИЧ(+), рожденные матерями (ВИЧ+)
Глюкоза	— HOMA-IR сопоставим с ВИЧ(–) детьми, рожденными ВИЧ(–) матерями — Недостаточно данных по уровню глюкозы в крови натощак	— HOMA-IR > 2,5 указывает на ИР — ↑ уровня глюкозы в крови натощак (>100 мг/дл)
Аминокислоты	— Повышенный профиль ацетил-карнитина — Корреляция уровня аминокислот с разветвлёнными боковыми цепями* с ИР — Значимое ↑ уровня метионин-сульфона при длительной АРТ	— ↑ уровня карнитина в сыворотке — Недостаточно данных — Недостаточно данных
Липиды	— ↑ концентрации ТГ в плазме — ↑ уровня насыщенных и ↓ уровня ненасыщенных лизофосфолипидов — ↑ уровня сфингофосфолипидов и керамидов	— ↑ уровня общего холестерина, ЛПНП и ТГ — Недостаточно данных — Недостаточно данных
Митохондрии	— Морфологические повреждения митохондрий и ↓ уровня мтДНК — ↓ уровня белка OXPHOS и активности фермента	— ↓ уровня мтДНК — ↓ уровня и активности белков комплекса OXPHOS 1 и 4

HOMA-IR— homeostatic model assessment for insulin resistance; OXPHOS — oxidative phosphorylation. * Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (англ. branched-chain amino acids, BCAA) — группа протеиногенных аминокислот, характеризующихся разветвлёнными строением алифатической боковой цепи. К таким аминокислотам относятся лейцин, изолейцин и валин; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИР — инсулинорезистентность; АРТ — антиретровирусная терапия; мтДНК, митохондриальная ДНК.

HOMA-IR — homeostatic model assessment for insulin resistance; OXPHOS — oxidative phosphorylation. * Branched-chain amino acids (BCAA) are a group of proteinogenic amino acids characterized by a branched structure of the aliphatic side chain. Such amino acids include leucine, isoleucine and valine; OX — total cholesterol; LDL — low-density lipoproteins; TG — triglycerides; IR — insulin resistance; ART — antiretroviral therapy; mtDNA — mitochondrial DNA.

ССЗ, в первую очередь связанных с атеросклерозом. На сегодняшний день информации о степени и характере влияния непосредственно как ВИЧ-инфекции, так и АРТ на процесс формирования васкулопатий у детей недостаточно. ВИЧ-инфицированные взрослые подвержены более высокому риску развития ранних сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (инфаркт миокарда, инсульты), чем люди в общей популяции, по ряду причин (прямое влияние ВИЧ, хроническое воспаление, тромбофилии, гиперкоагуляция, дислипидемии, применение АРТ и др.). В связи с увеличением распространенности липодистрофии, дислипидемии, ИР, повышения уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), артериальной гипертензии, ожирения у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией также имеются повышенные риски развития ССЗ, связанные с атеросклерозом.

Атеросклеротический процесс начинается уже в детстве и без принятия соответствующих профилактических и терапевтических мер имеет тенденцию к быстрому прогрессированию. Дети ППИ ВИЧ имеют более выраженные показатели дисфункции эндотелия (ДЭ) и активации иммунной системы по сравнению с детьми, которые инфицировались парентеральным или половым путем.

Существуют разные методы, позволяющие измерить риск поражения сосудов, которые используются преимущественно у взрослых при диагностике ССЗ: измерение антропометрических параметров, анализы крови, FMD (Flow Mediated Dilatation) — поток-опосредованная дилатация (оценка состояния эндотелия сосудов, стресс-тест сосудов), определение эластичности стенок сосуда и скорости распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity — PWV), определение толщины комплекса интима-медиа сосудов (тКИМ). Увеличение тКИМ в настоящее время не только является маркером атеросклероза у взрослых, но также активно используется для диагностики в кардиологии у детей. Из лучевых методов диагностики используются КТ-ангиография коронарных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ).

В большинстве исследований на детях с целью определения наличия сердечно-сосудистой

патологии используют такие неинвазивные методики, как электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование толщины внутренней и средней оболочек сосуда, или тКИМ с определением антропометрических параметров и биохимического исследования крови.

У ВИЧ-инфицированных детей по сравнению со здоровыми детьми возможны увеличения тКИМ сонной артерии, в том числе связанные не только с влиянием ВИЧ-инфекции, но и с проведением АРТ, длительностью приема АРВП, в первую очередь ИП. У ВИЧ-инфицированных детей при динамическом наблюдении за изменениями тКИМ уже через 48 недель от начала проведения АРТ начинает изменяться тКИМ, что может указывать на увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии, при этом контроль липидограммы, восстановление иммунитета и подавление активности ВИЧ при непрерывной АРТ помогают снизить эти риски.

Дисфункция эндотелия на фоне ВИЧ-инфекции и АРТ как ранний маркер повышенного риска развития ССЗ. У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается ДЭ как проявление хронического воспаления, что сопровождается повышением в плазме крови таких маркеров, как sVCAM-1, sICAM-1, vWF, D-димера, напрямую коррелируют с количеством РНК ВИЧ в крови.

Некоторые АРВП (антагонист CCR5 маравирок/MVC) оказывают защитное воздействие на сосудистый эндотелий, в то время, как ИП, НИОТ и ННИОТ могут вызывать повреждение и дисфункцию сосудистого эндотелия, и это часто связано с повышенным выбросом маркеров эндотелиальной активации (из эндотелиальных гранул), молекул эндотелиальной адгезии, окислительным стрессом, нерегулируемой аутофагией, воспалением и старением клеток эндотелия (КЭ). Таким образом, имеются признаки того, что АРВП наряду с другими факторами (ВИЧ, вирусные белки, воспалительные цитокины, окислительный стресс и др.) способны вызывать старение и гибель КЭ, ДЭ. В связи с этим важно учитывать роль конкретного препарата и класса АРВП в защите или повреждении сосудов в целом и КЭ в частности.

Сосудистый эндотелий принимает участие в ангиогенезе, регулировании сосудистой проницаемости и гомеостазе. Есть доказательства того, что в ответ на различного рода стимуляцию или травму КЭ производят ангикринные факторы, регулирующие сосудистое микроокружение, включая распознавание клеток иммунной системы, иммунное наблюдение за метастазами и распространение опухолевых клеток, регенерации тканей и др. Такие коморбидные состояния, как злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, преждевременное старение, поражения ЦНС и метаболические нарушения, которые чаще встречаются у ЛЖВ, напрямую связаны с активацией КЭ и повреждениями эндотелия.

Лабораторным отображением ДЭ служит изменение уровня специфических биохимических маркеров в сыворотке крови пациентов, таких как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGFA), некоторые интерлейкины (IL-6, IL-10, IL-18), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-10).

Антагонисты CCR5 (MVC, ТАК-779) обладают свойством защищать КЭ, в первую очередь мелких сосудов головного мозга (ГМ) за счет ряда механизмов: снижение адгезии лейкоцитов к КЭ и трансэндотелиальной миграции, ингибиция вызванной ВИЧ активации STAT1 и интерферон-γ-ассоциированных повреждений. MVC также обладает способностью предотвращать вызванную ВИЧ дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) за счет блокирования активации цитоскелетных белков во время взаимодействия лейкоцитов и эндотелия.

Известно, что КЭ мелких сосудов ГМ экспрессируют CCR5, который в том числе частично участвует в связывании ВИЧ-1 с КЭ, а нейтрализующие CCR5 антитела блокируют вызванное gp120 увеличение проницаемости ГЭБ, адгезию и трансэндотелиальную миграцию моноцитов, предотвращают вызванное gp120 высвобождение внутриклеточного кальция, предотвращают вызванную ВИЧ регуляцию и фосфорилирование белков, ассоциированных с цитоскелетом, инфицирование макрофагов. MVC способствует уменьшению воспаления КЭ коронарных артерий, значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, sICAM1 и sVCAM-1) у ЛЖВ, получавших ИП, уменьшению артериальной жесткости и дисфункции коронарных артерий. Примечательно, что MVC улучшает эндотелиальную функцию, которую можно оценить с применением функциональных и инструментальных неинвазивных методов обследования: FMD (Flow Mediated Dilatation), потокопосредованная дилатация (оценка эндотелия сосудов, стресс-тест сосудов), оценка толщины КИМ (тКИМ) и скорости каротидно-бедренной пульсовой волны у ЛЖВ, а также снижает уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (маркера эндотелиальной активации). При совместном

применении с ATV/r MVC обладает свойством ингибировать любое вызванное увеличение адгезии лейкоцитов к эндотелию, предотвращать/снижать вызванное ATV/r увеличение секреции IL-6, IL-8, sICAM1 и sVCAM1, а также уменьшать старение КЭ коронарных сосудов.

Опыт диспансерного наблюдения, оценки НЯ и рисков развития метаболических нарушений у ВИЧ-инфицированных детей на фоне АРТ, накопленный авторами лекции в течение длительного периода ведения большого количества ВИЧ-инфицированных детей, позволил сделать ряд важных наблюдений, выводов, лег в основу некоторых рекомендаций и оптимизации помощи пациентам.

При проспективно-ретроспективном изучении влияния АРТ на изменение метаболических процессов и состояние эндотелия сосудов было проведено исследование детей (n=435), которые были разделены на несколько групп, в том числе 343 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0–18 лет (235 детей получали АРТ и 108 детей не получали АРТ), 92 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, у которых ВИЧ-инфекция была достоверно исключена. Дети с ВИЧ-инфекцией, в свою очередь, были разделены на три группы: 1-я группа (n=167) — дети, получающие АРТ на основе ИП; 2-я группа (n=68) — дети, получающие АРТ на основе ННИОТ; 3-я группа (n=108) — дети, не получающие АРТ. Общая продолжительность АРТ в 1-й группе составила 9,0±3,7 года, во 2-й группе — 7,5±3,7 года. В качестве ИП с продолжительностью приема 8,2±3,3 года в 95,2% случаев применялся LPV/r, в 4,8% — фосампренавир (FPV)/r. Во 2-й группе среди ННИОТ NVP составил 79%, FTC — 21%, с продолжительностью приема 6,5±3,1 года.

В ходе проводимого исследования с интервалом в 3 месяца оценивались клинические, вирусологические (количество РНК ВИЧ в крови, копий/мл), иммунологические (количество CD4-лимфоцитов в крови, клеток/мкл), биохимические параметры в крови (уровень ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, креатинина, амилазы, АЛТ, АСТ, общего билирубина и его фракций, ГГТП), рассчитывали индекс атерогенности (ИА), а также частоту встречаемости дислипидемии у детей. Помимо стандартных обследований у детей, получающих АРТ, определяли уровень инсулина в крови и рассчитывали индекс HOMA-IR для исключения ИР. Из инструментальных методов исследования была проведена ультразвуковая диагностика сосудов головы и шеи (УЗДГШ). В связи с отсутствием в РФ единых рекомендаций по нормам тКИМ у детей использовались референсные значения тКИМ на общей сонной артерии (ОСА), представленные в зарубежном исследовании с использованием перцентильных таблиц. С целью определения нормативных показателей для оценки липидного профиля у детей применялась классификация NCEP.

Из дислипидемий у ВИЧ-инфицированных детей наиболее часто встречалось увеличение уровня ТГ (50,2%) (рис. 3). На фоне АРТ независимо от схемы лечения дислипидемия за счет повышения уровня ОХ наблюдалась чаще (p<0,001) (54,4% среди

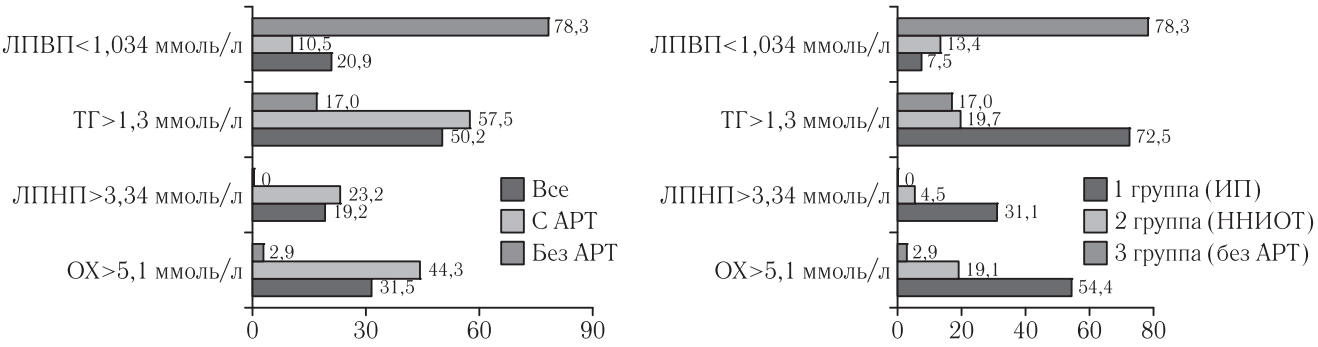

Рис. 3. Частота встречаемости дислипидемий у детей с ВИЧ-инфекцией, % (p<0,001)
Fig. 3. Frequency of occurrence of dyslipidemia in children with HIV infection, % (p<0.001)

детей 1-й группы и 19,1% среди детей 2-й группы по сравнению с 2,9% среди детей 3-й группы), а дислипидемия за счет повышения ЛПНП и ТГ только в группе детей, получавших АРТ на основе ИП, по сравнению с детьми, получавшими ННИОТ и не получавшими лечение (p<0,001). Снижение уровня ЛПВП наиболее часто (p<0,001) встречалось у детей, не получавших АРТ, что, возможно, связано с непосредственным воздействием ВИЧ.

У детей, получавших АРТ на основе ИП, отмечались более высокие показатели ОХ, ЛПНП, ТГ как по сравнению с детьми, получавшими АРТ на основе

ННИОТ, так и с детьми без АРТ (ОХ, ммоль/л — 3,7±0,07 [3,5–3,8], ЛПВП, ммоль/л — 0,87±0,03 [0,8–0,9], ЛПНП, ммоль/л — 2,1±0,09 [1,9–2,3], ТГ, ммоль/л — 1,0±0,05 [0,9–1,1], ИА — 3,4±0,21 [3,0–3,9]).

Дети, получающие АРТ на основе ННИОТ, в сравнении с детьми, не получающими АРТ, имели значимо более высокие уровни ОХ и ЛПНП. Уровень ЛПВП у детей, получавших АРТ, оставался в пределах допустимых значений на протяжении длительного приема АРТ, а также был значимо выше по сравнению с детьми без АРТ, что является важным показателем для профилактики атерогенных нарушений у детей.

УЗДГШ была проведена детям, получавшим АРТ на основе ИП (возраст — 12,3±3,5 года, длительность лечения — 9,7±3,1 года) и ННИОТ (возраст — 13,8±2,9 года, длительность лечения — 7,2±2,4 года) (см. табл. 11). Показатели тКИМ были выше у детей, получающих АРТ на основе ННИОТ, по сравнению с группой детей, получающих лечение на основе ИП, несмотря на более высокие показатели ЛПНП ($p<0,05$) и ТГ ($p<0,001$) в группе детей, получающих ИП. Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от пола, длительности лечения и тКИМ, но выявил положительную корреляцию 0,33 ($p=0,004$) между возрастом начала АРТ и тКИМ: чем позже назначена АРТ, тем больше показатель тКИМ, что вероятно связано с действием ВИЧ и возможным вазопротективным эффектом АРТ (табл. 12).

Определение индекса HOMA-IR также было проведено как среди детей, получающих АРТ на основе ИП (10,8±3,7 года, длительность лечения — 9,7±±3,2 года), так и на основе ННИОТ (возраст — 13,2±3,1 года, длительность лечения — 9,0±3,2 года), при этом разница между группами по этому показателю была не выявлена ($p=0,2$) (табл. 13).

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие зависимостей от длительности и возраста начала лечения и индексом HOMA-IR, выявил положительную корреляцию 0,397 ($p=0,03$) между

Таблица 12

Толщина комплекса «интима-медиа» у детей, получающих антиретровирусную терапию, по данным УЗДГ

Table 12

IMT in children receiving ART, according to ultrasound Doppler data

Показатель	АРТ на основе ИП, M±m (ДИ)	АРТ на основе ННИОТ, M±m (ДИ)	P
ОХ, ммоль/л	5,4±0,1 [5,2–5,7]	4,9±0,19 [4,4–5,3]	p<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,03 [1,3–1,4]	1,4±0,09 [1,2–1,6]	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,1 [2,9–3,3]	2,6±0,16 [2,2–2,9]	p<0,05
ТГ, ммоль/л	1,7±0,06 [1,6–1,8]	1,2±0,16 [0,8–1,5]	p<0,001
ИА	3,1±0,1 [2,9–3,3]	2,6±0,2 [2,1–3,0]	p<0,05
тКИМ, мм	0,48±0,008 [0,45–0,49]	0,51±0,02 [0,47–0,56]	p<0,05

В скобках приведены границы 95% доверительного интервала.

The 95% confidence interval limits are given in brackets.

Таблица 13

Определение индекса HOMA-IR у детей, получающих антиретровирусную терапию

Table 13

Determination of the HOMA-IR index in children receiving ART

Показатель	АРТ на основе ИП, M±m (ДИ)	АРТ на основе ННИОТ, M±m (ДИ)	p
ОХ, ммоль/л	5,2±0,1 [4,9–5,5]	4,8±0,16 [4,5–5,2]	p=0,13
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,07 [1,2–1,5]	1,6±0,1 [1,4–1,8]	p=0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,1 [2,7–3,1]	2,5±0,1 [2,3–2,7]	p=0,01
ТГ, ммоль/л	1,7±0,09 [1,5–1,9]	1,0±0,1 [0,7–1,3]	p=0,00008
ИА	2,8±0,1 [2,5–3,1]	2,1±0,1 [1,7–2,4]	p=0,0012
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,07 [4,3–4,6]	4,9±0,1 [4,6–5,2]	p=0,0046
Инсулин, мМЕ/л	6,2±0,77 [4,6–7,8]	7,5±1,2 [4,7–10,3]	p=0,34
Индекс HOMA-IR, усл. ед.	1,25±0,16 [0,9–1,6]	1,65±0,3 [1,0–2,3]	p=0,2

В скобках приведены границы 95% доверительного интервала.

The 95% confidence interval limits are given in brackets.

возрастом на момент обследования и индексом HOMA-IR: с увеличением возраста детей показатель HOMA-IR повышается, независимо от наличия АРТ. Зависимости от пола индекса HOMA-IR также не выявлено (χ^2 1,67, p=0,2).

Модель оказания комплексной медицинской помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией. По результатам исследования предложен алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям при возникновении у ребенка такого НЯ АРТ, как дислипидемия (рис. 4).

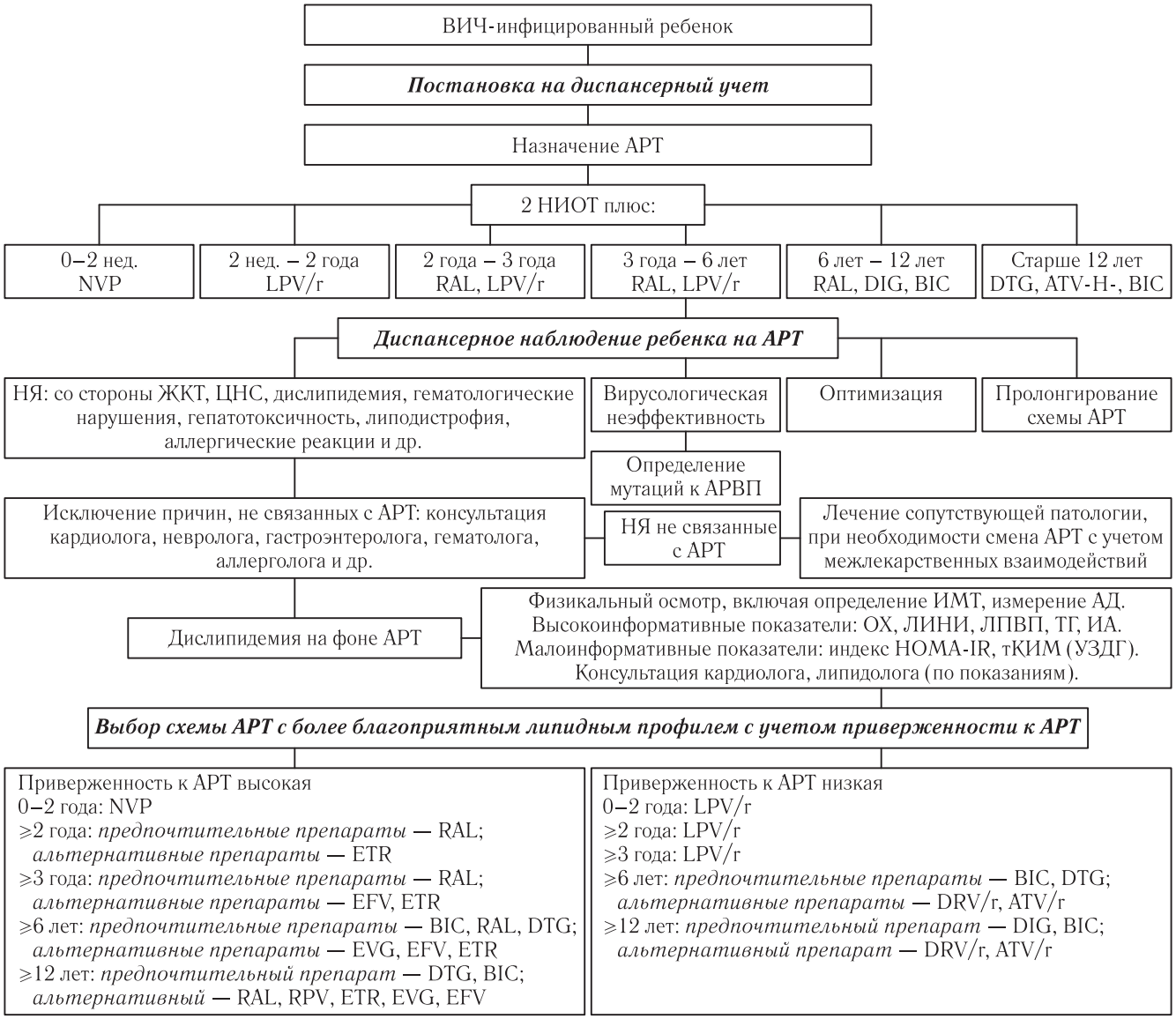

Рис. 4. Алгоритм оказания помощи ВИЧ-инфицированным детям с дислипидемией
Fig. 4. Algorithm for aiding HIV-infected children with dyslipidemia

Первый этап — при постановке на диспансерный учет с диагнозом ВИЧ-инфекция ребенок проходит клинико-лабораторное и инструментальное обследование с консультацией специалистов согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» МЗ РФ 2024 года. Все дети с ВИЧ-инфекцией должны получать АРТ. При назначении АРВП детям необходимо учитывать возраст ребенка и приверженность к лечению, а также предыдущую историю АРТ и наличие (или предполагаемое наличие) резистентных штаммов ВИЧ, сопутствующую патологию и доступность АРПВ у детей.

Второй этап — диспансерное наблюдение ребенка с ВИЧ-инфекцией на фоне АРТ с обязательным психосоциальным сопровождением. В процессе диспансерного наблюдения при наличии показаний ребенку проводится смена АРТ. Основными причинами смены АРТ у детей являются нежелательные явления, резистентность ВИЧ, оптимизация схемы лечения. При изменении схемы АРТ в связи с нежелательными явлениями необходимо

исключение причин, не связанных с АРТ: консультация кардиолога, гастроэнтеролога, гематолога, невролога, аллерголога и др. При наличии дислипидемии на фоне АРТ проводится физикальный осмотр с определением ИМТ, измерение АД (с использованием ширины манжеты в соответствии возрасту ребенка). Высокоинформативные показатели для установления дислипидемии у ребенка, получающего АРТ (при исключении причин, не связанных с АРТ), являются показатели ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ИА. Расчет индекса HOMA-IR, определение тКИМ (УЗДГШ) следует рекомендовать по показаниям, при наличии факторов риска, особенно у детей с поздним началом АРТ. Кроме того, целесообразно в свете современных представлений о влиянии АРТ на эндотелиальную функцию проведение следующих исследований с определением уровней: VEGFA, IL-6, IL-10, IL-18, TNF-α, MCP-10, D-димера.

В случае отсутствия эффекта после смены АРТ дети с дислипидемией должны консультироваться кардиологом, диетологом и другими специалистами (по показаниям).

Третий этап — выбор схемы АРТ с более благоприятным липидным профилем с учетом приверженности к АРТ у законных представителей и/или подростка.

Предложенный алгоритм оказания помощи детям с ВИЧ-инфекцией и дислипидемией позволяет оптимизировать процесс подбора лечения ВИЧ-инфекции у детей с учетом возникновения дислипидемии и приверженности к лечению у законных представителей и/или подростка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глобальные стратегии сектора здравоохранения соответственно по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. cdn.who.int›media/docs/default-source/hq-hiv, дата обращения 15.10.2024. [Global health sector strategies for HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, respectively, for 2022–2030. cdn.who.int›media/docs/default-source/hq-hiv, date of access 15.10.2024 (In Russ.)].
2. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2024, 176 с. [HIV infection in children. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation / National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. 2024, 176 p. (In Russ.)]
3. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach / World Health Organization. 2021, 594 p.
4. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv. Accessed (08.01.2023).
5. EACS Guidelines version 11.1, October 2022.
6. Глухов Н.В., Чубриева С.Ю., Рассохин В.В. Метаболический синдром при ВИЧ-инфекции. Введение в проблему // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2009. Т. 1, № 2. С. 38–49. [Gluhov N.V., Chubrieva S.Yu., Rassohin V.V. Metabolic syndrome in HIV infection. Introduction to the problem. *HIV infection and immunosuppression*, 2009, Vol. 1, No. 2, pp. 38–49 (In Russ.)].
7. Bloetzer C., Bovet P., Suris J.C. et al. Screening for cardiovascular disease risk factors beginning in childhood // *Public Health Reviews*. 2015. Vol. 36. P. 9. doi: 10.1186/s40985-015-0011-2.
8. Александров А.А., Балыкова Л.А., Бубнова М.Г. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2012. Т. 17, № 6 S1. С. 1–39. [Aleksandrov A.A., Balykova L.A., Bubnova M.G. et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Cardiology Journal*, 2012, Vol. 17, No. 6 S1, pp. 1–39 (In Russ.)].
9. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2023 г.» Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. [9. Certificate «HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2023» Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (In Russ.)]
10. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть III. Соматические заболевания и расстройства / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с.: илл. [Comorbid conditions in HIV infection. Part III. Somatic diseases and disorders. N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2019. 252 p.: ill., 252 p. ill. (In Russ.)].
11. Newell M.L., Coovadia H., Cortina-Borja M. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis // *Lancet*. 2004. Vol. 364, No. 9441. P. 1236–1243. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17140-7.
12. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утвержденной Приказом Минздравсоцразвития

России от 17 марта 2006 г. № 166. [Clinical classification of HIV infection. Appendix to the Instructions for filling out the annual form of state federal statistical observation No. 61 «Information on contingents of patients with HIV infection», approved by Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated March 17, 2006, No. 166 (In Russ.)]

13. Бобкова М.Р. Стратегии излечения ВИЧ-инфекции: основные методологические подходы и проблемы их реализации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 22–31. [Bobkova M.R. HIV Infection cure strategies: basic methodological approaches and difficulties of their implementation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 22–31 (In Russ.). https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-22-31.
14. Katusiime M.G., Van Zyl G.U., Cotton M.F., Kearney M.F. HIV-1 Persistence in Children during Suppressive ART // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 6. P. 1134. https://doi.org/10.3390/v13061134.
15. Самарина А.В., Ястребова Е.Б., Лисицина З.Н., Дементьева Н.Е., Воропаева Е.Н., Сизова Н.В., Рассохин В.В., и др. Успешная профилактика ВИЧ-инфекции после переливания эритроцитарной взвеси, инфицированной вирусом // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 3. С. 87–96. [Samarina A.V., Yastrebova Ye.B., Lisitsyna Z.N., Dement'Yeva N.Ye., Voropayeva Ye.N., Sizova N.V., Rassokhin V.V., Panteleyeva O.V., Koltsova O.V., Abramova I.A., Dmitriyev A.V., Belyakov N.A. Case report about successful hiv prevention after transfusion of HIV-infected erythrocyte suspension. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 87–96 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-87-96.
16. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D. et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection // *AIDS*. 2003. Vol. 17. P. 1871–1879.
17. Leyre L., Kroon E., Vandergeeten C. et al.; RV254/SEARCH010, RV304/SEARCH013, SEARCH011 study groups. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV infection // *Sci. Transl. Med*. 2020. Mar 4; Vol. 12 (533). P. eaav3491. doi: 10.1126/scitranslmed.aav3491.
18. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv. Accessed (08.01.2023).
19. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [Human immunodeficiency virus — medicine. Ed N. A. Belyakov, A. G. Rahmanova. St. Petersburg: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2010, 752 p. (In Russ.)].
20. Arenas-Pinto A., Grund B., Sharma S. et al. Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 67, No. 3. P. 420–429. doi: 10.1093/cid/ciy051.
21. Ford N., Shubber Z., Pozniak A. et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015. Vol. 69, No. 4. P. 422–429. doi:10.1097/QAI.0000000000000606.
22. Гордон Е.О., Ястребова Е.Б., Подымова А.С. Нежелательные явления на фоне антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 40–49. [Gordon E.O., Yastrebova E.B., Podymova A.S. Adverse events underlying antiretroviral therapy in children with HIV infection. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2022. Vol. 14, No. 2, pp. 40–49 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-40-49.
23. Sculier D., Gayet-Ageron A., Battegay M. et al. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17. P. 476. doi:10.1186/s12879-017-2579-2.
24. Briand C., Dollfus C., Faye A. et al. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017. Vol. 72, No. 3. P. 837–843. doi: 10.1093/jac/dkw464.
25. Ciccullo A., Baldin G., Borghi V. et al. Overall Tolerability of Integrase Inhibitors in Clinical Practice: Results from a Multicenter Italian Cohort // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021. Vol. 37, No. 1. P. 4–10. doi: 10.1089/AID.2020.0078.
26. Carter R.J., Wiener J., Abrams E. J. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999–2004: a longitudinal analysis // *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006. Vol. 41, No. 4. P. 453–460. doi: 10.1097/01.qai.0000218344.88304.db.
27. Echeverría P., Bonjoch A., Puig J. et al. Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia // *HIV Medicine*. 2017. Vol. 18, No. 10. P. 782–786. doi: 10.1111/hiv.12530.
28. Molina J.M., Ward D., Brar I. et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet HIV*. 2018. Vol. 5, No. 7. P. 357–365. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4.
29. Wegzyn C.M., Fredrick L.M., Stubbs R.O. et al. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants // *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*. 2012. Vol. 11, No. 4. P. 252–259. doi: 10.1177/1545109712442984.

30. Bienczak A., Denti P., Cook A. et al. Determinants of virological outcome and adverse events in African children treated with paediatric nevirapine fixed-dosecombination tablets // *AIDS*. 2017. Vol. 31, No. 7. P. 905.
31. Wu P.Y., Cheng C.Y., Liu C.E. et al. Multicenter study of skin rashes and hepatotoxicity in antiretroviral-naive HIV-positive patients receiving non-nucleoside reversetranscriptase inhibitor plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in Taiwan // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 2. e0171596. doi: 10.1371/journal.pone.0171596.
32. European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Safety of zidovudine/lamivudine scored tablets in children with HIV infection in Europe and Thailand // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 73, No. 4. P. 463–468. doi: 10.1007/s00228-016-2182-2.
33. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases / edited by I. I. Dedov and V. A. Peterkova. Moscow: Publishing House Praktika, 2014. 442 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-89816-133-0.
34. Blázquez D., Ramos-Amador J.T., Saínz T. et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults // *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. P. 119. doi: 10.1186/s12879-015-0853-8.
35. Lewis W., Day B.J., Copeland W.C. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. Vol. 2, No. 10. P. 812–822. doi: 10.1038/nrd1201.
36. Улюкин И.М., Орлова Е.С., Шуклина А.А. Токсичность антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ инфекции // *Российский биомедицинский журнал*. 2020. Т. 21, № 1. С. 819–828. [Ulyukin I.M., Orlova E.S., Shuklina A.A. Toxicity of antiretroviral drugs for the treatment of HIV infection. *Russian Biomedical Journal*, 2020, Vol. 21, No. 1, pp. 819–828 (In Russ.)].
37. Beng H., Rakhmanina N., Moudgil A. et al. HIV-Associated CKDs in Children and Adolescents // *Kidney International Reports*. 2020. Vol. 5, No. 12. P. 2292–2300. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.001.
38. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. [Osteoporosis / edited by O. M. Lesnyak, L. I. Benevolenskaya. 2nd ed, revised and enlarged. Moscow: Publishing House GEOTAR-Media, 2009. 272 p. (In Russ.)].
39. Mallon P.W. HIV and bone mineral density // *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010. Vol. 23, No. 1. P. 1–8. doi: 10.1097/QCO.0b013e328334fe9a.
40. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C., Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008. Vol. 62, No. 5. P. 879–888. doi: 10.1093/jac/dkn292.
41. Davis C.M., Shearer W.T. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121, No. 4. P. 826–832. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.021.
42. Smith C., Sabin C.A., Lundgren J.D. et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 10. P. 1537–1548. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833a0918.
43. Mataramvura H., Bunders M.J., Duri K. Human immunodeficiency virus and antiretroviral therapy-mediated immune cell metabolic dysregulation in children born to HIV-infected women: potential clinical implications // *Front. Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1182217. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182217.
44. Kanmogne G.D. HIV Infection, Antiretroviral Drugs, and the Vascular Endothelium // *Cells*. 2024. Vol. 13, No. 8. P. 672. https://doi.org/10.3390/cells13080672.
45. Bots M. L., Evans G.W., Tegeler C.H., Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials // *Chinese Medical Journal*. 2016. Vol. 129, No. 2. P. 215–226. doi: 10.4103/0366-6999.173500.
46. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Сластникова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 5. С. 152–154. [Sadykova D.I., Galimova L.F., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S. Estimation of the thickness of the intima-media complex in children with familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, Vol. 63, No. 5, pp. 152–154 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-152-154.
47. Giuliano Ide C., de Freitas S.F., de Souza M., Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study // *Coronary Artery Disease*. 2008. Vol. 19, No. 3. P. 167–172. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f6dfb.
48. McComsey G.A., O'Riordan M., Hazen S.L. et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children // *AIDS*. 2007. Vol. 21, No. 8. P. 921–927. doi: 10.1097/QAD.0b013e328133f29c.
49. Kanmogne G.D. HIV Infection, Antiretroviral Drugs, and the Vascular Endothelium. MDPI and ACS Style. *Cells*. 2024. Vol. 13. P. 672. https://doi.org/10.3390/cells13080672.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *19.02.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон*. Вклад в сбор данных — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон*. Вклад в анализ данных и выводы — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг*. Вклад в подготовку рукописи — *В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг*.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, 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-код 3390–9457;

Ястребова Елена Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, 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: elena_yastrebova@inbox.ru; SPIN-код 3088–5654;

Гордон Евгения Олеговна — кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Свердловской области; 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, стр. 46; e-mail: gordonevgeniya@mail.ru; ORCID 0000–0002–4174–9144;

Розенберг Владимир Яковлевич — кандидат медицинских наук, главный врач федерального казенного учреждения «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 196645, Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3; 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; ORCID 0000–0002–4966–9691.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ORIGINAL RESEARCH

УДК 618.146-006.6-071:578.827.1
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

[1]О. П. Логинова[*], [1]Н. И. Шевченко, [1]А. В. Воропаева, [2]Е. Л. Гасич
[1]Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь
[2]Республиканский центр гигиены и общественного здоровья, Минск, Республика Беларусь

Цель: определить вклад и генетическое разнообразие ВПЧ ВКР при интраэпителиальных поражениях шейки матки различной степени тяжести у женщин (на примере Гомельской области).

Материалы и методы. Комплексно в 2018–2021 гг. в Гомельской области обследовано 11 146 женщин на маркеры рака шейки матки (РШМ) методами жидкостной цитологии и полимеразной цепной реакции на наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ ВКР. Для идентификации ВПЧ 16 и ВПЧ 18 использовали набор реагентов «Abbott RealTime hrHPV» с детекцией на приборе Abbott m2000sp, выявление 12 дополнительных типов ВПЧ hrHPV и их дальнейшее генотипирование проводилось с применением набора реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL» (Россия). Материал — соскобы из цервикального канала.

Результаты и их обсуждение. Дисплазия высокой степени (HSIL) установлена в 1,0% случаев, дисплазия низкой степени (LSIL) — в 1,3%, и атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) — в 1,8% случаев. Установлена значимая связь ВПЧ и цервикальной дисплазии различной степени. При тяжелой степени дисплазии шейки матки (ШМ) в 69,2% случаев идентифицирован 16 тип ВПЧ ($p=0,027$). При легкой степени в 18% случаев детектировали 45 тип ($p=0,001$) и в 22,0% — 56 тип ВПЧ ($p=0,010$). Доля ВПЧ 18 (18,5%) была существенно выше в группе женщин с нормальной цитограммой ($p<0,001$). Статистически значимых различий в частоте встречаемости остальных генотипов ВПЧ ВКР не выявлено. У женщин Гомельской области при различной степени дисплазии ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы α9, при этом в группе женщин с HSIL их доля была максимальной — 82,4%. ВПЧ-ассоциированные дисплазии ШМ в 51,0% случаев выявлялись у женщин репродуктивного возраста ($p<0,001$).

Заключение. Продемонстрирована взаимосвязь ВПЧ высокого канцерогенного риска и развития и прогрессирования цервикальной интраэпителиальной дисплазии ШМ. Установлено, что генетический пейзаж доминирующих вариантов ВПЧ отличается у женщин с разной степенью выраженности дисплазией шейки матки. Среди женщин с дисплазией ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы α9, максимально представленной в группе с HSIL. ВПЧ-скрининг и жидкостная цитология являются важными компонентами программы раннего выявления неопластических процессов, направленными на предотвращение заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, генотип вируса папилломы человека

[*] Контакт: *Логинова Ольга Павловна, loginovaolga81@mail.ru*

HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

[1]V. P. Lohinava[*], [1]N. I. Shevchenko, [1]A. V. Voropayeva, [2]E. L. Gasich
[1]Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus
[2]Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

The aim: to assess the prevalence and genetic diversity of high-risk human papillomavirus (hrHPV) in intraepithelial lesions of the cervix of varying severity in women (using the Gomel region as an example).

Materials and methods. Cytological examination and testing for HPV were carried out from 2018 to 2021 using the Abbott RealTime hrHPV kit for high-risk HPV on the Abbott m2000sp device. This test separately detects HPV 16, HPV 18 and a pool of 12 additional hrHPV types, further genotyping was carried out using the AmpliSens hR HPV genotype-FL reagent kit (Russia). Material — scrapings from the cervical canal. 11 146 women from the Gomel region were examined.

Results. According to the results of the studies, high-grade dysplasia (HSIL) was noted in 1.0% of cases, low-grade dysplasia (LSIL) — in 1.3% and atypical squamous cells of unknown significance (ASC-US) — in 1.8% of samples. A significant relationship between HPV and cervical dysplasia of varying degrees was established. In severe cervical dysplasia, HPV type 16 was identified in 69.2% of cases ($p=0.027$). In mild cases, type 45 was detected in 18% ($p=0.001$) and type 56 in 22.0% ($p=0.010$). The proportion of HPV 18 (18.5%) was significantly higher in the group of women with a normal cytogram ($p<0.001$). No statistically significant differences in the frequency of occurrence of other HPV genotypes were found. In women of the Gomel region, with varying degrees of dysplasia, the dominance of HPV of the phylogenetic group α9 was noted, while in the group of women with HSIL, their share was maximum — 82.4%. HPV-associated dysplasia of the cervix was detected in 51% of women of reproductive age ($p<0.001$).

Conclusion. The relationship between high-risk carcinogenic HPV and the development and progression of cervical intraepithelial dysplasia of the cervix has been demonstrated. It has been established that the genetic landscape of dominant HPV variants differs in women with different degrees of cervical dysplasia. Among women with cervical dysplasia, the dominance of HPV of the phylogenetic group α9 was noted, which was maximally represented in the group with HSIL. HPV screening and liquid cytology are important components of the program for early detection of neoplastic processes aimed at preventing cervical diseases caused by HPV.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus genotype

* Contact: *Loginova Volga Pavlovna, loginovaolga81@mail.ru*

© Логинова О.П. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Логинова О.П., Шевченко Н.И., Воропаева А.В., Гасич Е.Л. Вирус папилломы человека при цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 31–41, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41.

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

For citation: Lohinava V.P., Shevchenko N.I., Voropayeva A.V., Gasich E.L. Human papilloma virus in cervical intraepithelial neoplasia // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 31–41, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-31-41.

Введение. В последние годы у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской местности, в Республике Беларусь отмечается тенденция роста заболеваемости раком шейки матки (РШМ). Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2022 по всем регионам страны составил 10,8 (10–11,7)‰, в Гомельской области — 11,1 (9,1–13,9)‰. За последние 15 лет произошло смещение пика заболеваемости РШМ в Гомельской области в группу 35–49 лет (24,5 (21,2–28,1)‰), при этом среди женщин сельской местности он сместился еще к более молодой группе — 25–34 года (36,9 (24,9–52,7)‰) [1].

Текущий уровень знаний по этой проблеме позволяет на основании ряда факторов прогнозировать возможные исходы развития болезни. Основным из них является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). ВПЧ ВКР обладает способностью к длительной персистенции в многослойном эпителии, интеграции в геном клетки-хозяина, что нарушает регуляцию клеточных циклов, изменяет экспрессию генов и способствует развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (Cervical Intraepithelial Neoplasia — CIN) [2]. При CIN происходит изменение многослойного плоского эпителия шейки матки, и в зависимости от степени его замены аномальными

клетками выделяют три степени — CIN1, CIN2 и CIN3 [3]. Для описания результатов цитологического исследования мазка с шейки матки принято использовать классификацию Bethesda, которая включает три основные группы: отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественных процессов (NILM), низкая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (LSIL, соответствует CIN1); высокая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (HSIL, соответствует в зависимости от степени выраженности изменений CIN2, CIN3) [4].

В настоящее время выявлено более 200 типов ВПЧ, однако развитию CIN и РШМ почти всегда предшествует персистирующая инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ), при этом примерно 70% случаев инвазивного РШМ обусловлены высокорискованными типами ВПЧ 16 и 18 (ВПЧ-16, ВПЧ-18) [5]. Считается, что именно длительное инфицирование одним или несколькими ВПЧ ВКР является необходимой причиной для возникновения цервикальной неоплазии, а риск развития CIN у женщин с ВПЧ-инфекцией в 10 раз выше по сравнению с группой неинфицированных [6]. ВПЧ ВКР классифицируются на основе полных геномных различий и филогенетической топологии и представлены филогенетическими группами Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-7 (19, 39, 45, 59), Alpha-9 (16, 31, 33, 35, 52, 58), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) и Alpha-3 (HPV61) [7].

ВПЧ-ассоциированные предопухолевые поражения ШМ различной степени имеют вероятность как регрессии, так и прогрессии до следующей степени, вплоть до инвазивного рака. Количество времени, необходимое для регресса высокодифференцированных поражений до низкодифференцированных/нормальных, зависит от типа ВПЧ [8]. Регресс поражений, вызванных онкогенными типами ВПЧ, занимает больше времени, чем вызванных неонкогенными типами. Вероятность регрессии до нормы происходит у 47% женщин при LSIL, однако при HSIL обратный процесс отмечается только у 35%. Напротив, прогрессия HSIL на стадиях CIN2/CIN в РШМ зарегистрировали в 1,44% наблюдений, при LSIL стадии CIN1 неблагоприятное развитие событий отмечалось в 10 раз реже и составило 0,15% [10]. Необходимо отметить, что регрессия CIN1 является результатом спонтанной элиминации ВПЧ и более характерна для женщин молодого возраста [9]. Длительная персистенция ВПЧ ВКР способствует не только развитию РШМ, но и поражению других локусов — вульвы, влагалища или ануса [11].

Современные стратегии выявления ранних маркеров РШМ основываются на параллельном тестировании ВПЧ/жидкостная цитология либо на ВПЧ-тестировании с последующим цитологическим исследованием классическим методом [2, 11–15]. В России в национальных клинических рекомендациях в качестве ранжирующего метода для выявления ВПЧ-позитивных женщин рекомендуется использовать цитологическое исследование [2, 16]. В руководствах стран Европы и Америки ВПЧ-тестирование определяется как тест первой линии при скрининге РШМ с интервалом не менее 3 лет [12, 15]. Для того чтобы избежать гипердиагностики, цитологическое исследование у ВПЧ-позитивных женщин выполняется на втором этапе. При отсутствии атипичных клеток по результатам цитологического исследования ВПЧ-позитивные женщины повторно обследуются через 12 месяцев [12].

Проблема РШМ остается актуальной для нашей страны, в связи с чем одна из важных задач — это выявление маркеров ВПЧ ВКР у здоровых женщин или на ранних стадиях развития предопухолевой патологии, что позволит сформировать группы повышенного риска развития РШМ. Все эти мероприятия позволят улучшить вторичную профилактику РШМ, сохранить репродуктивную функцию женщины и снизить смертность от данной патологии.

В Республике Беларусь приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1505 (от 30.11.2021 г.) внесены изменения в действующий приказ от 28.07.2017 № 830 «Об организации скрининга и ранней диагностики рака» и утверждена «Инструкция о порядке проведения скрининга РШМ», которая определяет порядок проведения скрининга РШМ. Согласно Инструкции, скрининг РШМ проводится у женщин от 30 до 60 лет путем выполнения тестирования на ВПЧ методом ПЦР[1].

Цель: определить вклад и генетическое разнообразие ВПЧ ВКР при интраэпителиальных поражениях шейки матки различной степени тяжести у женщин (на примере Гомельской области).

[1] Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.07.2017 г. № 830 «Об организации скрининга и ранней диагностики рака» (с изменениями от 30.11.2021 № 1505) https://www.bsmu.by/upload/docs/universitet/lech/2021-2/12-21/10-12/prikaz-1505.pdf.

Материалы и методы. В скрининговое исследование (2018–2021 гг.) включены 11 146 женщин Гомельской области (Ветковский, Чечерский, Хойникский и Добрушский районы). Материалом послужили соскобы цервикального канала, которые забирались врачом акушером-гинекологом в виалу с транспортной средой для жидкостной цитологии, который в дальнейшем использовался для выполнения цитологического и молекулярно-генетического исследований.

Цитологическое исследование проводилось с окраской по Папаниколау на автоматическом стейнере. Препараты готовили с применением технологии BD SurePath и BD PrepStain. Результаты цитологического исследования интерпретировали согласно классификации по Bethesda 2014 г. (NILM — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют, ASC-US — атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, LSIL — интраэпителиальные изменения низкой степени, HSIL — интраэпителиальные изменения высокой степени) [4].

Обнаружение и типирование ВПЧ ВКР 16, 18 и других генотипов высокого онкогенного риска выполняли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием наборов реагентов Abbott Real Time hR HPV (США) и набора АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL (РФ). Исследования выполнены в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм скрининговых мероприятий по раннему выявлению рака шейки матки» (№ государственной регистрации 20180787 от 01.06.2018).

В исследовании применены общепринятые методы выражения результатов с применением статистического пакета R, версия 4.1. (R Core Team (2023)) и офисного пакета EXCEL 10.

Возраст в исследовании представлен средним и среднеквадратичным отклонением в виде M±SD. Качественные показатели представлены частотой и процентами (%) в соответствующих группах. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Для упорядоченных категорий использовался тест трендов (Cochran–Armitage test for trend)[1]. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного цитологического исследования, позволяющего выявить предраковые изменения и РШМ на ранних стадиях, предопухолевые изменения шейки матки выявлены у 4,1% респондентов (n=456) (табл. 1). С учетом классификации Bethesda на основании степени поражения эпителия были установлены следующие результаты: HSIL (1,0%, n=107), LSIL (1,4%, n=144) и ASC-US (1,8%, n=205). Анализ повозрастной структуры демонстрирует, что доля лиц репродуктивного возраста в этой группе была максимальной — 92,1% (420/456).

Таблица 1

Распределение патологических результатов цитологического исследования, абс. (%)

Table 1

Distribution of pathological results of cytological examination, n (%)

Результат цитологии по Bethesda	Район				Всего (n=11 146)
	Добрушский (n=4794)	Чечерский (n=1640)	Хойникский (n=2800)	Ветковский (n=1912)	
HSIL	31 (0,6)	25 (1,5)	33 (1,2)	18 (0,9)	107 (1,0)
LSIL	64 (1,3)	22 (1,3)	38 (1,4)	20 (1,0)	144 (1,3)
ASC-US	73 (1,5)	33 (2,0)	56 (2,0)	43 (2,2)	205 (1,8)
NILM	4626 (96,5)	1560 (95,1)	2673 (95,5)	1831 (95,8)	10 690 (95,9)

Максимальное количество женщин с HSIL идентифицировано в Хойникском районе — 1,2%, (n=33), LSIL чаще регистрировалось в Хойникском, Добрушском и Чечерском районах — 1,4% (n=38), 1,3% (n=64) и 1,3% (n=33) соответственно. Доля пациенток без патологических изменений ШМ варьировалась в пределах 95,1% (Чечерский район) до 96,5% (Добрушский район). Средний возраст женщин с патологическими изменениями ШМ по районам не различался и составил при HSIL — 36±9 лет, при LSIL — 33±9 лет, при ASC-US — 34±10 лет. Во всех районах Гомельской области

[1] Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies // Biometrics. 1955. Vol. 11, No. 3. P. 375–386.

средний возраст пациенток с патологическими изменениями приходится на репродуктивный возраст.

Полученные результаты указывают на более высокий риск возникновения предопухолевой патологии и РШМ в этой возрастной группе и необходимость разработки ряда мероприятий, направленных как на проведение ранних вмешательств, так и на предупреждение развития РШМ. Аналогичные данные опубликованы J. C. Possati-Resende и соавт. [17]. Авторы показали, что средний возраст женщин с интраэпителиальными поражениями высокой степени составил 36,4 года и предопухолевые поражения шейки матки в 55,2% случаев ассоциировались с ВПЧ.

В проведенных нами исследованиях у всех обследованных женщин ВПЧ ВКР был детектирован в 955 (8,6%) образцах. У женщин репродуктивного возраста встречаемость ВПЧ в целом не отличалась от общей популяции — ВПЧ выявлен в 892 (9,3%) образцах из 9614 обследованных женщин (рис. 1). Однако прослеживалась связь между ВПЧ и наличием поражения эпителия ШМ. Так, в группе с дисплазией ШМ ВПЧ встречался в 51,0% (214/420), а при нормоцитограмме ВПЧ обнаружен только в 7,4% (678/9194) случаев (p<0,001). Следовательно, у женщин репродуктивного возраста с дисплазией ШМ удельный вес ВПЧ-позитивных образцов был в 6,9 раза выше (51% и 7,4% соответственно), чем в группе с нормоцитограммой (7,4%).

При детальном изучении частоты встречаемости ВПЧ в группах женщин с различными результатами цитологического исследования установлена максимальная представленность ВПЧ ВКР у женщин с HSIL — 64,5% (табл. 2). При интраэпителиальных поражениях низкой степени (LSIL) у 55,6% женщин идентифицирован ВПЧ, при ASC-US вирус детектировался в 35,1% случаев.

При отсутствии патологических изменений ВПЧ определялся только у 6,9% обследованных женщин (p<0,001). Следовательно, HSIL и LSIL чаще ассоциировались с ВПЧ ВКР, которые и являются одной из ключевых причин возникновения дисплазии ШМ высокой и низкой степеней. Схожие результаты отражены в исследовании J. C. Possati-Resende и соавт. [17]. Так, у 90,8% женщин с HSIL и у 65,4% женщин с LSIL идентифицированы разные типы ВПЧ ВКР, что подтверждает роль ВПЧ как одного из основных этиологических факторов предопухолевой патологии ШМ.

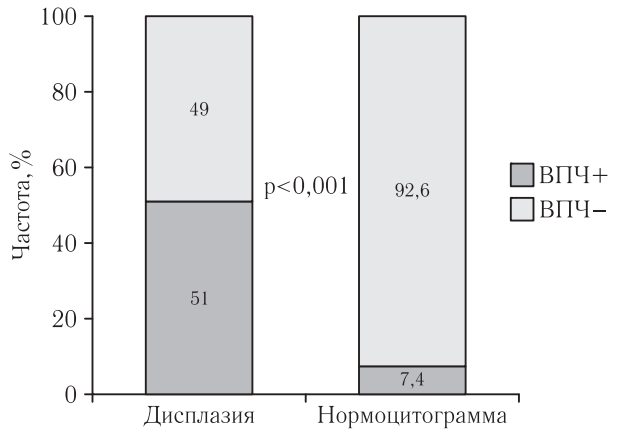

Рис. 1. Частота ВПЧ-позитивных и ВПЧ-негативных образцов у женщин репродуктивного возраста с дисплазией и с нормоцитограммой.

Примечание: ВПЧ+ — вирус папилломы человека обнаружен, ВПЧ– — вирус папилломы человека не обнаружен

Fig. 1. Frequency of HPV-positive and HPV-negative samples in women of reproductive age with dysplasia and normocytogram.

Note: HPV+ — human papillomavirus detected, HPV– — human papillomavirus not detected

Таблица 2

Распределение ВПЧ-отрицательных и ВПЧ-положительных образцов у женщин с различными результатами цитологического исследования, абс. (%)

Table 2

Distribution of HPV-negative and HPV-positive samples in women with different cytological results, n (%)

Результат цитологии по Bethesda	HSIL n=107	LSIL n=144	ASC-US n=205	NILM n=10 690	p
ВПЧ не обнаружен	38 (35,5)	64 (44,4)	133 (64,9)	9956 (93,1)	<0,001*
ВПЧ обнаружен	69 (64,5)	80 (55,6)	72 (35,1)	734 (6,9)	

Примечание: * Статистически значимые различия наблюдались между всеми группами, за исключением отсутствия различий в группах HSIL-LSIL (с поправкой Хольма на множественные сравнения).

Note: * Statistically significant differences were observed between all groups except no differences in the HSIL-LSIL groups (with Holm's correction for multiple comparisons).

Обращает на себя внимание факт, что в группе с разными степенями дисплазии в 51,8% случаев не определялась ДНК ВПЧ ВКР, доля таких пациентов при HSIL составила 35,5%, при LSIL — 44,4%.

Объяснением полученных данных могут быть как чувствительность используемых диагностических тестов, так и возможное влияние других факторов. Согласно данным I. Nicolás и соавт., при использовании самых чувствительных методов обнаружения ВПЧ около 5–7% всех случаев РШМ являются ВПЧ-отрицательными [18]. Существует мнение, что ВПЧ-отрицательный РШМ показал худшую выживаемость и сохранится в эпоху вакцинации [19]. Можно предположить, что наряду с вирусными факторами необходимо рассматривать и другие причины, влияющие на развитие дисплазии ШМ, возможно невирусного характера. Эти результаты делают необходимым проведение дальнейших исследований по поиску и оценке возможных этиологических невирусных причин и факторов возникновения предопухолевой патологии ШМ, в том числе и факторов со стороны хозяина [20].

При изучении возрастной структуры встречаемости дисплазии ШМ в зависимости от возраста установлен статистически значимый тренд (p<0,001) снижения частоты возникновения дисплазии ШМ у женщин с его увеличением (рис. 2). В раннем репродуктивном возрасте частота дисплазии составила 5,9% (n=249 из 4244), в позднем — 3,2% (n=171 из 5370). На основании полученных данных можно утверждать, что у женщин раннего репродуктивного возраста дисплазия развивается чаще.

Следует отметить, что вклад ВПЧ ВКР при дисплазии ШМ более существенен для женщин раннего репродуктивного возраста и он снижается в старших возрастных группах (p=0,045). Так, в возрастных группах 25–29 лет и 30–34 года CIN/ВПЧ+ составили 31,1% и 26% соответственно. В группе 18–24 года сочетание дисплазии с ВПЧ ВКР встречалось у 24,2% женщин (табл. 3).

Схожие результаты представлены в исследовании R. Chen и соавт., которые обнаружили четкую тенденцию более высокого риска развития предрака ШМ у молодых ВПЧ-положительных женщин по сравнению с ВПЧ-положительными женщинами в возрасте 50 лет и старше [21]. Молодые женщины с ВПЧ-инфекцией с выявляемыми генетическими вариантами ВПЧ ВКР на исходном уровне имели более высокий 3-летний кумулятивный риск CIN2+, чем женщины старшего возраста [26,55% (95% ДИ 21,8–31,92%) против 18,28% (95% ДИ 14,11–23,34%), p=0,019]. И поэтому при проведении профилактических мероприятий следует уделить особое внимание когорте женщин раннего репродуктивного возраста.

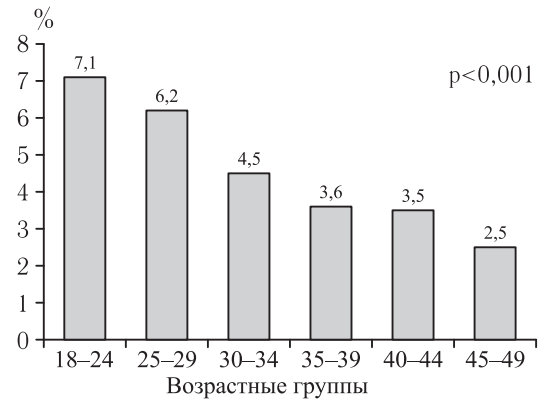

Рис. 2. Частота встречаемости дисплазии у женщин репродуктивного возраста
Fig. 2. Frequency of occurrence of dysplasia in women of reproductive age

Таблица 3

Распределение частоты ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных CIN у женщин репродуктивного возраста

Table 3

Distribution of the frequency of HPV-positive, HPV-negative CIN in women of reproductive age

Показатель	Возрастные группы						p
	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	
	n/%						
Число обследованных	1163	1072	1447	1549	1723	1768	0,017
CIN/ВПЧ–	36 (3,1)	30 (2,8)	34 (2,3)	34 (2,2)	42 (2,4)	30 (1,7)	
Число обследованных	269	147	146	121	107	102	0,045
CIN/ВПЧ+	65 (24,2)	46 (31,3)	38 (26)	26 (21,5)	22 (20,6)	17 (16,7)	

Примечание: ВПЧ– — отрицательные на ВПЧ ВКР образцы; ВПЧ+ — положительные на ВПЧ ВКР образцы.

Note: HPV– — samples negative for hrHPV, HPV+ — samples positive for hrHPV.

При сопоставлении степени тяжести дисплазии ШМ и количеством генотипов ВПЧ между группами женщин нами не установлено значимых различий (p=0,326) (рис. 3). Тем не менее детальный анализ по группам показал, что для группы HSIL в 92,3% выявлялся только один генетический

вариант ВПЧ, сочетание двух генотипов было более характерно для ASC-US и LSIL, доля которых составила 22,2% и 20,0% соответственно. Одновременное выявление трех типов ВПЧ установлено в 1,9% при HSIL и в 4,8% при NILM. Четыре и более генотипа детектировали преимущественно при LSIL — 4%.

Одним из важных вопросов является оценка непосредственно типов ВПЧ, анализ их представленности и идентификация доминирующих вариантов в группах женщин при разных степенях дисплазии ШМ и в норме. Анализ данных структуры генетических вариантов ВПЧ при HSIL показал преобладание 16 типа (29,9%) и других генотипов ВПЧ (28%). При LSIL лидировали другие генотипы (38,2%), 16 тип детектировался в 2,3 раза реже по сравнению с группой HSIL, и его доля составила 12,5%. При ASC-US 16 тип встречался в 9,8%, а другие генотипы — в 23,9% случаев (табл. 4).

У женщин с нормальной цитограммой в 4,2% образцов идентифицировали другие генотипы ВПЧ ВКР, при этом ВПЧ 16 детектирован в 1,7%, что почти в 20 раз ниже по сравнению с группой HSIL. Получены убедительные данные об ассоциации дисплазии с ВПЧ ВКР.

Результаты генотипирования 593 образцов женщин с разной степенью тяжести дисплазий позволили установить ряд отличий в спектре доминирующих генетических вариантов. Так, в группе женщин с HSIL преобладали 16 тип (69,2%), 31 тип (9,6%), 18 тип (7,7%), с одинаковой частотой встречались 33 и 56 генотипы (5,8%). При дисплазии низкой степени лидировали 16 тип (48%), 56 тип (22%) и 45 тип (18%). У женщин с ASC-US чаще детектированы 16 тип (42,6%), 31 и 33 типы (14,8%), 45 и 51 типы (11,1%) (табл. 5).

Анализ ретроспективных данных и полученных нами результатов показал, что с течением времени

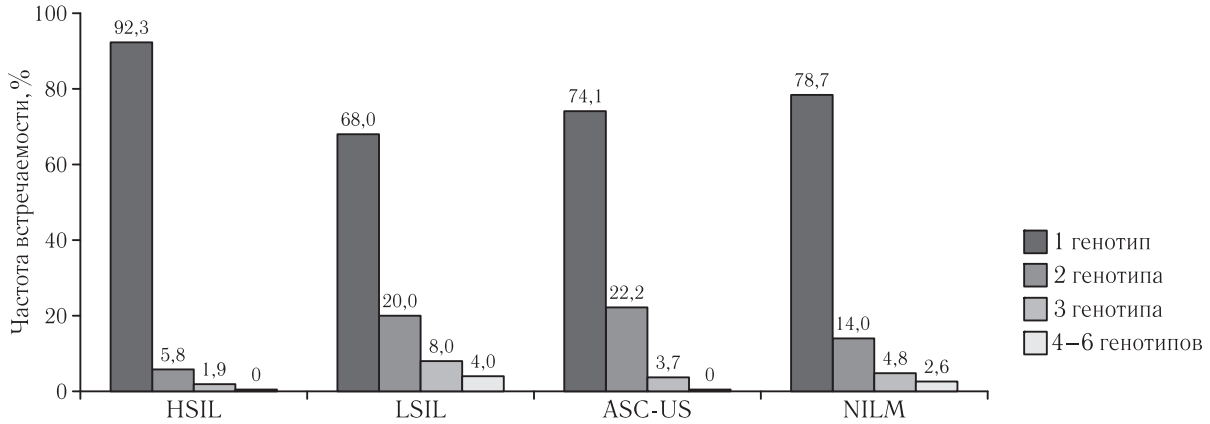

Рис. 3. Распределение инфицирования одним и несколькими генотипами в зависимости от степени тяжести патологических изменений шейки матки

Fig. 3. Distribution of infection with one and several genotypes depending on the severity of pathological changes in the cervix

Таблица 4

Частота выявления основных генотипов ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)

Table 4

Frequency of detection of the main HPV genotypes with different cytological results, n (%)

Тип ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda				Всего
	HSIL	LSIL	ASC-US	NILM	
Число обследованных	107	144	205	10 690	11 146
16 тип	32 (29,9)	18 (12,5)	20 (9,8)	177 (1,7)	247 (2,2)
18 генотип	3 (2,8)	0	0	55 (0,5)	58 (0,5)
16 и 18 генотипы	1(0,9)	1 (0,7)	1 (0,5)	6 (0,1)	9 (0,1)
16 и другие генотипы	3 (2,8)	5 (3,5)	2 (1)	25 (0,2)	35 (0,3)
18 и другие генотипы	0	1(0,7)	0	14 (0,1)	15 (0,1)
16, 18 и другие генотипы	0	0	0	6 (0,1)	6 (0,1)
Другие генотипы	30 (28,0)	55 (38,2)	49 (23,9)	451 (4,2)	585 (5,3)
Не обнаружено	38 (35,5)	64 (44,4)	133 (64,9)	9956 (93,1)	10 191 (91,4)

структура генотипов ВПЧ ВКР при дисплазии ШМ значительно изменилась. Так, в Гомельской области в 2005–2006 гг. В. Н. Беляковским и соавт. [22] было показано, что при HSIL доминировали 16 (57,9±5,1%), 33 (14,7±3,6%), 35 (13,7±3,5%), 56 (11,6±3,3%) генотипы ВПЧ, а при LSIL — 16 (42,8±7,1%), 35 (24,5±6,1%), 45 (14,3±5,0%) и 58 (12,2±4,7%) генотипы. В настоящее время частота 16 генотипа увеличилась до 69,2%, но в структуре генотипов он по-прежнему занимает лидирующую позицию. Если посмотреть по степени тяжести дисплазии ШМ и типам ВПЧ, то при HSIL частота 16 типа увеличилась на 11,3% с 2006 г., при LSIL — на 5,2%. Отмечено увеличение частоты встречаемости 56 (22%), 33 (10%) и 45 (18%) генотипов при LSIL в сравнении с данными, полученными ранее [22]. Показано снижение частоты инфицированности 31 (9,6%) и 18 (7,7%) генотипами при HSIL и 18 (4,0%), 58 (6%), 35 (4%) генотипами при LSIL. Распределение частот лидирующих генотипов ВПЧ ВКР в Гомельской области соответствует спектру генотипов стран Восточной Европы. Согласно данным эпидемиологических исследований [23], условно выделяют «европейские» генотипы ВПЧ ВКР — 16, 18, 31, 33, 45 генотипы, которые и в Гомельской области выявлены нами как доминирующие.

По результатам исследования, в Гомельской области значимо чаще при HSIL обнаруживался ВПЧ 16 типа — 69,2% (p=0,027), при LSIL — 45 тип — 18% (p=0,001) и 56 тип — 22% (p=0,010), у женщин с нормоцитограммой чаще встречался 18 тип ВПЧ — 18,5% (p<0,001). Этот факт важен для оценки рисков развития дисплазии и рака ШМ с учетом онкогенного потенциала отдельных генотипов ВПЧ. Преобладающие при дисплазии ШМ в Гомельской области генотипы ВПЧ 16, 45, 56, 33 и 59 по классификации Международного агентства по изучению рака [24] отнесены к группе 1 — высокого канцерогенного риска. Статистически значимых различий в частоте встречаемости остальных генотипов ВПЧ ВКР не выявлено. В исследовании, проведенном R. Adcock и соавт. [25], отмечается схожая тенденция по генотипам ВПЧ. Авторами показано, что при дисплазии высокой степени доминирующими генотипами ВПЧ также являлись 16, 33, 31, 18, 35 и 45.

При оценке полученных данных с применением филогенетической классификации ВПЧ установлено, что при различных цитологических результатах доминирует филогенетическая группа ВПЧ α9. С наибольшей частотой ВПЧ α9 были представлены у женщин с HSIL — 82,4% (табл. 6). Другие филогенетические группы ВПЧ распределились

Таблица 5

Частота распределения генотипов ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)

Table 5

Frequency of distribution of HPV genotypes with different cytological results, n (%)

Тип ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda				p
	HSIL (n=52)	LSIL (n=50)	ASC-US (n=54)	NILM (n=437)	
16	36 (69,2)*	24 (48,0)	23 (42,6)	214 (49)	0,027
18	4 (7,7)	2 (4,0)	1 (1,9)	81 (18,5)*	<0,001
31	5 (9,6)	5 (10,0)	8 (14,8)	35 (8)	0,415
33	3 (5,8)	5 (10,0)	8 (14,8)	25 (5,7)	0,070
35	1 (1,9)	2 (4)	1 (1,9)	10 (2,3)	0,874
39	0	2 (4)	1 (1,9)	14 (3,2)	0,543
45	1 (1,9)	9 (18)*	6 (11,1)	21 (4,8)	0,001
51	2 (3,8)	4 (8)	6 (11,1)	51 (11,7)	0,335
52	1 (1,9)	4 (8)	2 (3,7)	41 (9,4)	0,169
56	3 (5,8)	11 (22)*	5 (9,3)	35 (8)	0,010
58	1 (1,9)	3 (6)	3 (5,6)	13 (3)	0,494
59	0	0	4 (7,4)	12 (2,7)	0,060
66	0	1 (2)	2 (3,7)	20 (4,6)	0,369
68	0	3 (6)	0	9 (2,1)	0,103

Примечание: * представлены значимые различия для соответствующего генотипа в группах сравнения (HSIL, LSIL, ASC-US, NILM).

Note: * significant differences for the corresponding genotype in the comparison groups (HSIL, LSIL, ASC-US, NILM) are shown.

следующим образом: α7>α6>α5 при HSIL, LSIL, ASC-US и NILM соответственно.

По результатам проведенного исследования оценен вклад и охарактеризован спектр генотипов ВПЧ ВКР при цервикальной дисплазии различной степени тяжести. С учетом того, что в Республике Беларусь в 2025 г. начинается вакцинация против ВПЧ-инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок[1] девочек, которым в 2025 г. исполняется 11 лет, и по эпидемическим показаниям девочек и женщин в возрасте от 11 до 45 лет с ВИЧ-инфекцией, ранее не привитых против ВПЧ-инфекции, полученные данные лягут в основу оценки эффективности программы вакцинации против ВПЧ ВКР и усовершенствования программ скрининга.

Таблица 6

Частота выявления филогенетических групп ВПЧ ВКР при различных цитологических результатах, абс. (%)

Table 6

Frequency of detection of phylogenetic groups of HPV VCR with different cytological results, n (%)

Филогенетическая группа ВПЧ	Результат цитологии по Bethesda			
	HSIL, n=52	LSIL, n=50	ASC-US, n=54	NILM, n=437
α9	47 (82,4)	43 (57,3)	45 (64,3)	338 (58,2)
α7	5 (8,8)	16 (21,4)	12 (17,1)	137 (23,6)
α6	3 (5,3)	12 (16)	7 (10)	55 (9,5)
α5	2 (3,5)	4 (5,3)	6 (8,6)	51 (8,7)
Всего генотипов*	57	75	70	581

Примечание: * микст-генотипы детектированы в 593 генотипированных образцах.

Note: * mixed genotypes were detected in 593 genotyped samples.

Заключение.

1. По результатам проведенного цитологического исследования интраэпителиальная неоплазия разной тяжести установлена в 4,4% и 4,1% у лиц репродуктивного возраста и в общей популяции соответственно. В общей популяции доля женщин с HSIL составила 0,96%, LSIL — 1,29% и ASC-US — 1,84%.

2. Показано, что в исследуемой выборке в 48,5% случаев ВПЧ ассоциировался с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, у женщин репродуктивного возраста с ВПЧ ВКР этот показатель был выше и составил 51%.

3. При тяжелой степени дисплазии ШМ в 69,2% случаев идентифицирован 16 тип ВПЧ (p=0,027). При легкой степени в 18% детектировали 45 тип (p=0,001) и в 22,0% 56 тип ВПЧ (p=0,010). Доля пациенток с ВПЧ — 18 (18,5%) типа была существенно выше в группе женщин с нормальной цитограммой (p<0,001). Статистически значимых различий в частоте встречаемости других генотипов ВПЧ ВКР не установлено. Среди женщин с различной степенью дисплазии ШМ отмечено доминирование ВПЧ филогенетической группы α9. С наибольшей частотой (82,4%) ВПЧ этой группы были представлены у женщин с HSIL.

4. В 35,5% случаев при HSIL получены отрицательные результаты на ВПЧ ВКР. Необходимо дополнительно наряду с вирусными факторами рассматривать влияние других факторов на развитие дисплазии ШМ и проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

5. С учетом высокой частоты предопухолевой патологии ШМ у женщин репродуктивного возраста необходимо проведение ряда мероприятий, направленных как на раннее выявление дополнительных маркеров опухолевой трансформации с целью сохранения репродуктивной функции женщины и ее здоровья в целом, так и на специфическую иммунопрофилактику.

* * *

Исследование выполнено в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм скрининговых мероприятий по раннему выявлению рака шейки матки» (номер государственной регистрации 20180787 от 01.06.2018).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Логинова О.П., Шевченко Н.И., Веялкин И.В. Гасич Е.Л. Эпидемиологические аспекты распространенности рака шейки матки в Гомельской области // *Здоровье и окружающая среда*. 2024. № 34. С. 340–346. [Lohinava O.P., Shevchenko N.I., Veyalkin I.V. Gasich E.L. Epidemiological aspects of the prevalence of cervical cancer in the Gomel region. *Health and Environment,* 2024, No. 34, pp. 340–346 (In Russ.)].

2. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М., 2020. 59 с. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Moscow, 2020. 59 p. (In Russ.)].
3. Swain M. Update on the pathological classification of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer // *Journal of Colposcopy and Lower Genital Tract Pathology*. 2023. No. 1 (2). P. 56–63. https://dx.doi.org/10.4103/JCLGTP.JCLGTP_17_23.
4. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda // *Cancer Cytopathol*. 2015. Vol. 123, No. 5. P. 271–281. https://dx.doi.org/10.1002/cncy.21521.
5. Bruni L., Albero G., Serrano B. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. [cited 2020 Aug 17; Farzaneh F., Mohammadi S., Ghaffari E., Hosseini A., Younesi S., Taheri Amin M.M. Frequency of HR-HPV Types in Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) // *J. Obstet. Gynecol. Cancer Res*. 2021. No. 6 (3). P. 122–127. https://doi.org/10.30699/jogcr.6.3.122.
6. Качалина Е.Д. Выявление папилломавирусной инфекции в соскобах с шейки матки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раке: цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование // *Новости клинической цитологии России*. 2016. Т. 20, № 1–2. С. 20–22. [Kachalina E.D. Detection of papillomavirus infection in scrapings from the cervix of women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer: cytological examination and HPV testing. *News of clinical cytology of Russia*, 2016, Vol. 20, No. 1–2, pp. 20–22 (In Russ.)].
7. Chen Z., Schiffman M., Herrero R. et al. Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61) // *Virology*. 2018. Vol. 516. P. 86–101. https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.01.002.
8. Loopik D.L., Bentley H.A., Eijgenraam M.N. et al. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis // *J. Low Genit. Tract. Dis*. 2021. Vol. 1, No. 25 (3). P. 221–231. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604.
9. Zhang X., Bai J., Yuan C. Long L., Zheng Z., Wang Q., Chen F., Zhou Y. Bioinformatics analysis and identification of potential genes related to pathogenesis of cervical intraepithelial neoplasia// *J. Cancer*. 2020. Vol. 11, No. 8. P. 2150–2157. https://dx.doi.org/10.7150/jca.38211.
10. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека // *РМЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2, № 3. С. 237–242. [Venediktova M.G., Sarantsev A.N., Morozova K.V., Orudzhova K.F. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*, 2019, Vol. 2, No. 3, pp. 237–242 (In Russ.)].
11. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer // *J. Obstet. Gynaecol*. 2020. Vol. 40, No. 5. P. 602–608. https://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030.
12. Ronco G., Rossi G.P. Role of HPV DNA testing in modern gynaecological practice // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2018. No. 47. P. 107–118. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002.
13. Clarke M.A., Cheung L.C., Castle P.E. Schiffman M., Tokugawa D., Poitras N., Lorey T., Kinney W., Wentzensen N. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women // *JAMA Oncol*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 181–186. https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270.
14. Li Y.C., Zhao Y.Q., Li T.Y. et al. The performance of immunocytochemistry staining as triaging tests for high-risk HPV-positive women: A 24-month prospective study // *J. Oncol*. 2020. Vol. 2020. P. 6878761. https://dx.doi.org/10.1155/2020/6878761.
15. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K. et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA*. 2018. Vol. 320, No. 7. P. 674–686. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.10897.
16. Сметанина О.В., Кузьминых Д.А., Сметанина С.В., Гамаюнов С.В., Ускова Е.Ю. Скрининг рака шейки матки: к вопросу об организации // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 4. С. 143–149. [Smetanina O.V., Kuzminykh D.A., Smetanina S.V., Gamayunov S.V., Uskova E.Yu. Cervical cancer screening: on the issue of organization. *Obstetrics and Gynecology*, 2021, No. 4, pp. 143–149. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.143-149 (In Russ.)].
17. Possati-Resende J.C., Fritsch T.Z., Souza K.C.B. Risk Profile of High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Considering the Combination of Cytology, HPV Genotype, and Age among Women Undergoing Colposcopy // *Rev. Bras Ginecol Obstet*. 2023. Vol. 45, No. 11. P. 689–698. https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-1772483.
18. Nicolás I., Marimont L., Barnadas E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix // *Mod. Pathol*. 2019. No. 32 (8). P. 1189–1196. https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1.
19. Yoshida H., Shiraishi K., Kato T. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers // *Cancers (Basel)*. 2021. No. 13 (24). P. 6351. https://doi.org/10.3390/cancers13246351.

[1] Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.05.2018 № 42 «О профилактических прививках» (в редакции от 01.07.2024). https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_2024_111.pdf.

20. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity // *Tumour Virus Res*. 2023. No. 15. P. 200258. https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258.
21. Chen R., Li Y., Li X. Wang X., Lü W., Fu Y. Age-specific 3-year risk of cervical precancer among HPV-positive women attending screening: a post hoc analysis from a retrospective cohort // *Infect Agents Cancer*. 2024. Vol. 19, No. 53. https://doi.org/10.1186/s13027-024-00614-2.
22. Беляковский В.Н., Воропаев Е.В. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. *Проблемы здоровья и экологии*. 2006. № 4. С. 18–23. [Belyakovsky V.N., Voropaev E.V. Papillomavirus infection and cervical cancer. *Problems of health and ecology*, 2006, No. 4, pp. 18–23 (In Russ.)]. https://doi.org/10.51523/2708-6011.2006-3-4-3.
23. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе материала // *Гинекология*. 2017. № 19 (1). С. 56–62. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples. *Gynecology*, 2017, No. 19 (1), pp. 56–62 (In Russ.)].
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents // *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012. 100 (Pt B). P. 1–441. PMID: 23189750.
25. Adcock R., Cuzick J., Hunt W.C., McDonald R.M. New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019. No. 28 (11). P. 1816–1824. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0239.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *16.06.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *О. П. Логинова, Н. И. Шевченко*. Вклад в сбор данных — *О. П. Логинова, А. В. Воропаева*. Вклад в анализ данных и выводы — *О. П. Логинова, Е. Л. Гасич*. Вклад в подготовку рукописи — *О. П. Логинова*.

Сведения об авторах:

Логинова Ольга Павловна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: loginovaolga81@mail.ru; ORCID 0000–0001–7189–3799; SPIN-код 5050–0303;

Шевченко Наталья Ивановна — кандидат биологических наук, доцент, врач-лаборант (заведующий) лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: shevchenkoni@bk.ru; ORCID 0000–0003–0579–6215; SPIN-код 8174–8299;

Воропаева Алла Викторовна — кандидат биологических наук, доцент, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь; 246040, Гомель, ул. Ильича, д. 290; e-mail: allo4ka3665@mail.ru; ORCID 0000–0001–7189–3799; SPIN-код 8605–3913;

Гасич Елена Леонидовна — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций государственного учреждения «Республиканский центр гигиены и общественного здоровья»; Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Филимонова, д. 23; e-mail: elena.gasich@gmail.com; ORCID 0000–0002–3662–3045; SPIN-код 1709–2136.

УДК 616.981.21/.958.7:615.036:578.54
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-42-53

ПРИОБРЕТЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АРТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

[1,2]Н. Э. Монахов[*], [1]Э. А. Шарипова, [1]С. В. Лапунова, [1]Т. Н. Виноградова, [2,3]Д. А. Лиознов
[1]Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия
[2]Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия
[3]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценка количественных и качественных показателей лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, не ответивших на АРТ первой линии.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные показатели и результаты молекулярно-генетического исследования ВИЧ у 964 пациентов с вирусологическим прорывом антиретровирусной терапии (АРТ) в 2018–2022 гг. на базе СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний».

С помощью метода ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру были исследованы фрагменты гена *pol*, кодирующего ключевые ферменты ВИЧ. Идентификация мутаций резистентности и оценка показателей лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ проводилась с использованием алгоритмов Стэнфордского университета HIVDB Version 9.4.1.

Динамика фармакорезистентности ВИЧ среди получающих АРТ в Санкт-Петербурге оценивалась путем сопоставления результатов двух исследований: ретроспективного (2006–2011 гг.) и текущего (2018–2022 гг.).

Результаты и их обсуждение. У 76,5% пациентов вирусологический неуспех терапии ассоциировался с развитием мутаций ЛУ ВИЧ. В подавляющем большинстве случаев (93,9%) мутации резистентности обнаруживались у больных, получавших АРТ первой линии. Наиболее часто применялись режимы терапии, включающие комбинацию 2НИОТ+ННИОТ (72,1%), где доля препаратов первого поколения ННИОТ составила 58,7%.

Согласно результатам анализа резистентности ВИЧ, у большинства пациентов развилась устойчивость к препаратам класса НИОТ (90,6%) и ННИОТ (78,3%), реже ее регистрировали к ИП (3,8%) и ИИ (0,9%). У 74,2% пациентов выявлена ЛУ к двум классам препаратов, преимущественно к НИОТ+ННИОТ (71,3%). Распространенность множественной ЛУ к трем классам препаратов (НИОТ+ННИОТ+ИП) остается на низком уровне, лишь в 1,3% случаев.

Анализ динамики ЛУ к антиретровирусным препаратам среди пациентов с ВИЧ-инфекцией за периоды 2006–2011 и 2018–2022 гг. выявил существенное повышение резистентности к НИОТ (с 79,8% до 90,6%) и ННИОТ (с 60,4% до 78,3%). При этом отмечалось уменьшение числа пациентов с резистентностью к ИП (с 19,9% до 3,8%).

Заключение. Показано, что в период 2018–2022 гг. основной причиной вирусологического неуспеха АРТ стала приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ. Большинство случаев резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам регистрировали у пациентов, принимавших терапию первой линии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости модернизации схем АРТ первой линии, в том числе более широком внедрении в клиническую практику препаратов с высоким генетическим барьером резистентности, таких как современные ингибиторы интегразы второго поколения или ингибиторы протеазы. Выбор схемы АРТ следует основывать на анамнестической информации о применяемых ранее препаратах и показателях устойчивости ВИЧ. При выборе нового режима терапии больных ВИЧ-инфекцией с множественной ЛУ необходимо использовать по меньшей мере два или три препарата (обычно из разных классов), к которым отсутствуют мутации резистентности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; приобретенная резистентность ВИЧ; вирусологическая неэффективность АРТ; лекарственная устойчивость; АРТ первой линии

[*] Контакт: *Монахов Никита Эдуардович, kitt_898989@mail.ru*

ACQUIRED DRUG RESISTANCE OF HIV IN PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE OF FIRST-LINE ART

[1,2]N. E. Monakhov*, [1]E. A. Sharipova, [1]S. V. Lapunova, [1]T. N. Vinogradova, [2,3]D. A. Lioznov
[1]Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia
[2]Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia
[3]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Aim of the study: to assess quantitative and qualitative indicators of HIV drug resistance to antiretroviral drugs in patients with virological failure of first-line ART.

Materials and methods. Clinical and laboratory parameters and results of HIV molecular genetic testing were analyzed in 964 patients with virological failure of antiretroviral therapy (ART) in 2018–2022 at the St. Petersburg AIDS Center.

Fragments of the *pol* gene encoding HIV enzymes were examined by PCR and Sanger sequencing. Identification of HIV drug resistance mutations to antiretroviral therapy was performed using the Stanford University HIVDB algorithm Version 9.4.1.

The dynamics of HIV resistance prevalence among ART recipients were assessed by comparing the results of two studies: a retrospective study (2006–2011) and a current study (2018–2022) in St. Petersburg.

Results and discussion. Virological failure was associated with the development of HIV resistance mutations in 76.5% of patients. HIV resistance mutations were found in the majority of cases (93.9%) in patients receiving first-line ART. Regimens consisting of 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) + non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) combination were more frequently used (72.1%), the proportion of first-generation NNRTI class drugs was 58,7%.

According to the results of HIV resistance testing, resistance to the NRTI (90.6%) and NNRTI (78.3%) classes was more common than to protease inhibitors (PI) (3.8%) and integrase strand transfer inhibitors (INSTI) (0.9%). HIV resistance to two drug classes was found in 74,2% of patients, most frequently to the NRTI+NNRTI classes (71.3%). Multidrug resistance to three drug classes (NRTI+NNRTI+PI) was rarely detected, only in 1.3% of patients.

Analysis of HIV resistance to antiretroviral drugs in patients over time showed an increase in resistance to NRTIs (from 79.8% to 90.6%) and NNRTIs (from 60.4% to 78.3%), comparing the periods 2006–2011 and 2018–2022. There was also a decrease in the number of patients with resistance to PIs (from 19.9% to 3.8%).

Conclusion. Our study shows that acquired HIV drug resistance was the leading cause of virological ineffectiveness of antiretroviral therapy between 2018 and 2022. Importantly, the majority of HIV drug resistance was observed in patients receiving first-line therapy.

These findings highlight the need to modernize first-line ART regimens, including the wider introduction into clinical practice of drugs with a high genetic barrier to resistance. These include modern integrase inhibitors or protease inhibitors. The choice of ART regimen should be based on the patient's previous drug history and HIV resistance indicators. When selecting a new regimen plan for patients with multidrug-resistant HIV, it is essential to use at least two or three medications (typically from different classes) that do not have any resistance mutations.

Keywords: HIV infection; acquired HIV resistance; virological failure of ART; antiretroviral drug resistance; first-line ART

© Монахов Н.Э. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Монахов Н.Э., Шарипова Э.А., Лапунова С.В., Виноградова Т.Н., Лиознов Д.А. Приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ первой линии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 42–53, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-42-53.

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

For citation: Monakhov N.E., Sharipova E.A., Lapunova S.V., Vinogradova T.N., Lioznov D.A. Acquired drug resistance of HIV in patients with virological failure of first-line art // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 42–53, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-42-53.

* Contact: *Monakhov Nikita Eduardovich, kitt_898989@mail.ru*

Введение. Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) значительно увеличило продолжительность жизни и улучшило ее качество у больных ВИЧ-инфекцией. В настоящее время показанием к назначению АРТ является сам факт наличия инфекции, независимо от клинических проявлений или лабораторных показателей. Лечение должно начинаться как можно скорее после подтверждения диагноза, что способствует улучшению прогноза заболевания и снижению распространения ВИЧ среди населения, благодаря подавлению вирусной нагрузки [1–3].

Целевые показатели ЮНЭЙДС и ВОЗ до 2030 года предполагают активные меры, направленные на то, чтобы 95% всех ВИЧ-положительных людей знали о своем статусе, 95% из них начали АРТ и 95% получающих противовирусные препараты имели подавленную вирусную нагрузку (ВН). Согласно имеющимся оценкам на конец 2023 года, 86% людей [69–98%] в мире знали о своем ВИЧ-статусе, из них 77% [61–89%] получали АРТ, и у 71% [65–80%] наблюдался неопределяемый уровень ВН ВИЧ [1, 4].

В Санкт-Петербурге за весь период наблюдения зарегистрировано 65 913 ВИЧ-инфицированных лиц, включая умерших. Каждый год растет количество пациентов, состоящих на диспансерном учете и получающих АРТ, по состоянию на конец 2024 года в СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний» состояло 36 193 человека, охват АРТ составил 87,0% [5].

При выявлении определяемой ВН на фоне АРТ требуется повторное количественное определение РНК ВИЧ и контроль приверженности больного [1, 3, 6]. Основной причиной вирусологического неуспеха является формирование штаммов ВИЧ, устойчивых к АРТ. Приобретенная лекарственная устойчивость (ЛУ) возникает под действием селективного давления антиретровирусных препаратов (АРП) и в большинстве случаев связана с несоблюдением режима терапии. Считается, что риск развития резистентности ВИЧ к АРТ появляется при уровне приверженности менее 95% [6–9]. Длительное сохранение виремии на фоне неуспешного приема АРТ может привести к развитию множественной ЛУ, что существенно ограничивает терапевтические возможности в будущем [6, 7]. Кроме того, в клетках-мишенях при репликации резистентных вариантов ВИЧ формируется латентный резервуар, содержащий провирусную ДНК с мутациями устойчивости, что создает архив резистентных вирусных вариантов [6, 10].

В случае развития вирусологического неуспеха терапии необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций резистентности ВИЧ к АРП. Данный метод позволяет обнаружить специфические мутации, оценить устойчивость ВИЧ к АРТ и определить эффективные препараты для разработки нового плана лечения [6, 11, 12].

Распространенность приобретенной ЛУ в мире различается в зависимости от региона, года сбора образцов и выборки исследования [13–15]. В РФ доля приобретенной резистентности у ЛЖВ по ряду исследований варьирует от 52% до 84% среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ [16–20].

В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» представлены данные, согласно которым среди пациентов, имеющих определяемую ВН на фоне АРТ, 60,6% имели ЛУ ВИЧ: 49,4% — к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, 47,3% — к препаратам класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и 6,4% — к препаратам класса ингибиторов протеазы [21].

Рост приобретенной ЛУ среди больных ВИЧ-инфекцией может привести к увеличению распространения передающейся (первичной) лекарственной устойчивости ВИЧ к АРТ. В связи с этим ВОЗ разработала специальные стратегии для эпидемиологического надзора и мониторинга ЛУ вируса иммунодефицита человека [11, 22].

В рамках государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции до 2030 года предусмотрено применение современных генетических исследований и диагностических тест-систем, позволяющих своевременно назначать и изменять схемы АРТ с учетом ЛУ ВИЧ [23].

Регулярный мониторинг, обновление информации о новых мутациях и оценка их значимости способствуют улучшению программных алгоритмов для более точной интерпретации результатов ЛУ.

Целью нашего исследования стала оценка количественных и качественных показателей лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, не ответивших на АРТ первой линии.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных данных и результатов молекулярно-генетического исследования ВИЧ у 964

пациентов с вирусологическим прорывом АРТ в 2018–2022 гг., наблюдавшихся на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Критерием вирусологического неуспеха считали повторные случаи определения РНК ВИЧ (более 200 копий/мл) с интервалом 3–4 недели у больных, ранее имевших неопределяемый уровень, или случаи недостаточного снижения ВН у начинающих АРТ (менее чем в 10 раз через 4 недели, более 400 коп/мл через 12 недель и более 50 коп/мл через 24 недели лечения).

Анализ фрагментов гена *pol*, кодирующего ферменты интегразу, обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу проводили с использованием наборов реагентов для выявления мутаций устойчивости ВИЧ-1 к АРП в образцах плазмы крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов амплификации АмплиСенс HIV-Resist-Seq (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) и ViroSeq HIV-1 («Abbott», США).

Детекция нуклеотидных последовательностей проводилась методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI 3500xl («Applied Biosystems Inc.» США), после чего выполнялась идентификация мутаций резистентности и оценка потенциальной восприимчивости ВИЧ к АРП с помощью автоматического интерфейса базы данных Стэнфордского университета HIVDB Version 9.4.1 (https://hivdb.stanford.edu/) [12].

Программа HIVDB анализирует результаты секвенирования и определяет потенциальный уровень устойчивости ВИЧ к основным классам препаратов АРТ: нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторам протеазы (ИП) и ингибиторам интегразы (ИИ). Показатель прогнозируемой ЛУ определяется путем присвоения баллов за обнаруженные мутации и их комбинации в соответствующем гене вируса. Каждой мутации присваивается балл (кратный 5), отражающий ее влияние на уровень устойчивости: от –15 (указывает на повышенную чувствительность к препарату) до 60 (указывает на клинически значимую резистентность к препарату).

Алгоритм предлагает пять вариантов прогностической ЛУ — чувствительный, общий балл <10; потенциально-низкий уровень — 10–14 баллов; низкий — 15–29; промежуточный — 30–59 баллов и высокий уровень резистентности — 60 и более. Количество баллов менее 15 баллов свидетельствует о потенциально низкой вероятности развития устойчивости и условно принято за восприимчивый уровень (согласно мнению экспертов ВОЗ). Результаты проведенного исследования были показаны для актуальных препаратов АРТ, исключая ddI, d4T, DPV, IDV, FPV, NFV, SQV, TPV.

Все клинико-лабораторные данные и нуклеотидные последовательности, полученные в ходе исследования, были зарегистрированы в официальной Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (RuHIV, https://ruhiv.ru).

Динамика фармакорезистентности ВИЧ среди получающих АРТ в Санкт-Петербурге оценивалась путем сопоставления результатов анализа нуклеотидных последовательностей, полученных в ходе текущего исследования (2018–2022 гг., n=692), с ретроспективными данными аналогичного исследования (2006–2011 гг., n=297) [24, 25].

Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics 26. Нормальность количественных переменных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат или точного теста Фишера, для непрерывных переменных — критерия Уилкоксона (для двух выборок) и медианного критерия или Краскела–Уоллиса (для нескольких выборок). Корреляционный анализ по методу Спирмена использовали для определения степени взаимосвязи между двумя переменными. Статистическую значимость определяли при $p \leqslant 0{,}05$.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и их обсуждение. Из 964 пациентов вирусологический неуспех АРТ, ассоциированный с мутациями лекарственной устойчивости, регистрировали в 76,5% случаев (737 чел.), из них 93,9% больных (692 чел.) принимали АРТ первой линии и 6,1% (45 чел.) — второй и третьей линии (рис. 1).

В итоговый анализ вошли 692 пациента с мутациями ЛУ к АРТ первой линии. Демографические и клинико-лабораторные характеристики больных представлены в табл. 1.

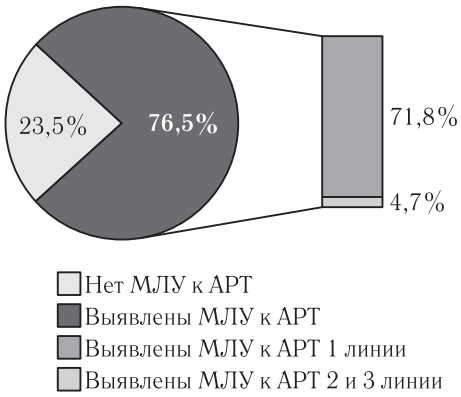

Рис. 1. Распределение результатов тестирования генотипической резистентности ВИЧ к АРТ у пациентов, n=964
Fig. 1. Distribution of HIV genotypic resistance to ART in patients, n=964

Медиана возраста больных на момент регистрации вирусологического неуспеха АРТ составила 39 лет (IQR, 35–43), превалировали мужчины — 66,5%. По данным опроса пациентов, половой путь инфицирования ВИЧ отмечен у 52,2%, преимущественно через гетеросексуальные контакты. Доля потребителей инъекционных наркотиков составила 45,2%, вертикальная передача ВИЧ — 2,6% случаев.

Предположительная длительность течения ВИЧ-инфекции у 70,4% больных — 5 и более лет, медиана давности заболевания — 8 лет (IQR, 3–13).

У 97,3% больных на момент проведения анализа ЛУ была диагностирована клиническая стадия вторичных заболеваний, согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что у 60,7% пациентов зарегистрированы поздние стадии заболевания (4Б и 4В).

Медиана CD4-лимфоцитов составила 228 кл/мкл (IQR, 95–389), при этом количество клеток было в широком диапазоне — от 3 до 1792 кл/мкл. Доля пациентов с тяжелым иммунодефицитом (CD4 <200 кл/мкл) оказалась самой большой — 46,1% (p<0,001).

Таблица 1

Демографическая и клинико-лабораторная характеристика больных с мутациями лекарственной устойчивости ВИЧ к АРТ первой линии

Table 1

Demographic, clinical, and laboratory characteristics of patients with HIV drug resistance mutations on first-line ART

Показатель	Количество пациентов	
	абс.	%
1	2	3
Пол		
мужской	232	33,5
женский	460	66,5
Возраст, лет		
<18	16	2,3
18–29	30	4,3
30–45	521	75,3
>45	125	18,1
min–max	1–79	
Me (IQR)	39 (35; 43)	
Длительность течения ВИЧ-инфекции, лет		
менее 5	205	29,6
5–10	211	30,5
более 10	276	39,9
min–max	0–26	
Me (IQR)	8 (3; 13)	
Путь передачи		
парентеральный	313	45,2
гетеросексуальный	318	46,0
гомосексуальный	43	6,2
вертикальный	18	2,6
Стадия ВИЧ-инфекции		
субклиническая (3 ст.)	19	2,7
4А	253	36,6
4Б	130	18,8
4В	290	41,9

Окончание таблицы 1

1	2	3
Количество CD4 (ЛУ), кл/мкл		
<200	319	46,1
200–349	164	23,7
350–499	95	13,7
>500	114	16,5
min–max	3–1792	
Me (IQR)	228 (95; 389)	
Уровень РНК ВИЧ (ЛУ), копий/мл		
201–1000	89	12,9
1001–10 000	223	32,2
10 001–100 000	224	32,4
>100 000	156	22,5
min–max, lg	2,1–6,9	
Me (IQR), lg	4,2 (3,3–4,9)	
min–max	118–7 501 613	
Me (IQR)	14 158 (1964; 85 496)	

Медиана ВН на момент забора образцов для проведения теста ЛУ составила 14 158 копий/мл (IQR, 1964–85 496). Уровень виремии значительно варьировал — от 118 до 7 501 613 копий/мл.

У 55,9% пациентов мутации устойчивости были выявлены после многократной смены схем АРТ в рамках первой линии (от 2 до 8 коррекций). В остальных случаях (44,1%) мутации, ассоциированные с ЛУ, были обнаружены уже при приеме первой схемы АРТ.

Общая длительность АРТ до возникновения признаков ее неэффективности значительно различалась (от нескольких месяцев до 17 лет). Медиана составила 2 года (IQR, 0–5), при этом треть больных (33,5%) находилась на терапии менее года.

Медиана продолжительности «*неуспешного*» режима АРТ (схемы, на фоне приема которой проводился анализ ЛУ) составила 41 неделю (IQR, 20–91). У 9,8% пациентов резистентность развилась в течение 12 недель, у 21,2% — в течение 12–24 недель, у 23,0% — на 24–48-й неделе, у 46,0% больных — после 48 недель лечения.

Данные о схемах АРТ и применяемых препаратах у больных с лекарственной устойчивостью ВИЧ представлены на рис. 2 и в табл. 2. В большинстве случаев (72,1%) схема «*неуспешного*» режима АРТ включала два НИОТ в сочетании с одним ННИОТ. При этом в 58,7% случаев пациенты получали ННИОТ первого поколения и в 13,4% — ННИОТ второго поколения.

В случаях, когда применение предпочтительных или альтернативных схем было невозможно вследствие индивидуальных противопоказаний или побочных эффектов в анамнезе, использовались нестандартные режимы (НР). Например, такие схемы включали сочетания: ННИОТ+ИИ или ИП+ИИ (без основы НИОТ). Доля НР среди пациентов с подтвержденной ЛУ ВИЧ составила всего 1,0% (7 чел.).

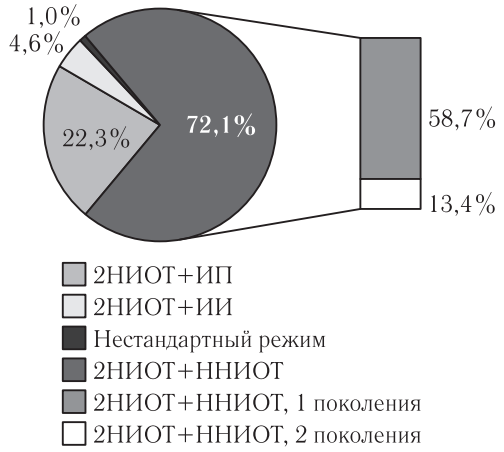

Рис. 2. Схемы АРТ первой линии у больных с лекарственной устойчивостью ВИЧ
Fig. 2. First-line ART regimens for drug-resistant HIV patients

При сравнении эффективности АРТ было установлено, что время до наступления вирусологического неуспеха и развития ЛУ значительно различалось в зависимости от схемы лечения.

Как представлено на рис. 3, наименьшая длительность (Me 5 мес, p<0,001) применения АРП до развития ЛУ установлена для комбинации 2НИОТ+ННИОТ второго поколения в сравнении с другими режимами терапии. В свою очередь, у пациентов, получавших комбинацию 2НИОТ+ИП, вирусологический неуспех регистрировали в более поздние сроки (Me 15 мес, p<0,001).

Таблица 2

Комбинация препаратов АРТ первой линии у больных с лекарственной устойчивостью ВИЧ

Table 2

First-line ART combination for drug-resistant HIV patients

Вариант АРТ	Число пациентов	
	Абс.	%
ННИОТ-содержащий режим		
TDF+3TC+EFV	277	40,0
TDF+3TC+NVP	33	4,8
TDF+3TC+ESV	62	9,0
TDF+3TC+ETR	17	2,5
TDF+FTC+RPV	12	1,7
ABC+3TC+EFV	30	4,3
ABC+3TC+ETR	2	0,3
AZT/PhAZT+3TC+EFV	54	7,8
AZT/PhAZT+3TC+NVP	8	1,2
Другие	4	0,6
ИП-содержащий режим		
TDF+3TC+ATV/r	42	6,1
TDF+3TC+LPV/r	21	3,0
TDF+3TC+DRV/r	11	1,6
ABC+3TC+ATV	17	2,5
ABC+3TC+ATV/r	10	1,4
ABC+3TC+LPV/r	15	2,2
ABC+3TC+DRV/r	2	0,3
AZT/PhAZT+3TC+ATV	6	0,9
AZT/PhAZT+3TC+ATV/r	7	1,0
AZT/PhAZT+3TC+LPV/r	13	1,9
AZT/PhAZT+3TC+DRV/r	3	0,4
Другие	7	1,0
ИИ-содержащий режим		
TDF+3TC+RAL	7	1,0
TDF+3TC+DTG	3	0,4
ABC+3TC+RAL	6	0,9
ABC+3TC+DTG	2	0,3
AZT/PhAZT+3TC+RAL	11	1,6
AZT/PhAZT+3TC+DTG	2	0,3
3TC+DTG	1	0,1
Нестандартный режим		
NVP+RAL	1	0,1
ETR+RAL	3	0,4
ETR+DRV/r	1	0,1
RAL+DRV/r	1	0,1
RAL+LPV/r	1	0,1

Примечание: 3TC — ламивудин; ABC — абакавир; ATV — атазанавир; ATV/r — атазанавир/ритонавир; AZT — зидовудин; DOR — доравирин; DRV/r — дарунавир/ритонавир; DTG — долутегравир; EFV — эфавиренз; ESV — элсульфавирин; ETR — этравирин; FTC — эмтрицитабин; LPV/r — лопинавир/ритонавир; NVP — невирапин; PhAZT — фосфазид; RAL — ралтегравир; RPV — рилпивирин; TDF — тенофовир.

Note: 3TC — Lamivudine, ABC — Abacavir, ATV — Atazanavir, ATV/r — Atazanavir/Ritonavir, AZT — Zidovudine, DOR — Doravirin, DRV/r — Darunavir/Ritonavir, DTG — Dolutegravir, EFV — Efavirenz, ESV — Elsulfavirin, ETR — Etravirine, FTC — Emtricitabine, LPV/r — Lopinavir/Ritonavir, NVP — Nevirapine, PhAZT — Phosfazide, RAL — Raltegravir, RPV — Rilpivirine, TDF — Tenofovir.

Частота развития ЛУ при назначении АРТ первой линии различалась как между разными классами препаратов, так и среди отдельных представителей внутри каждого класса.

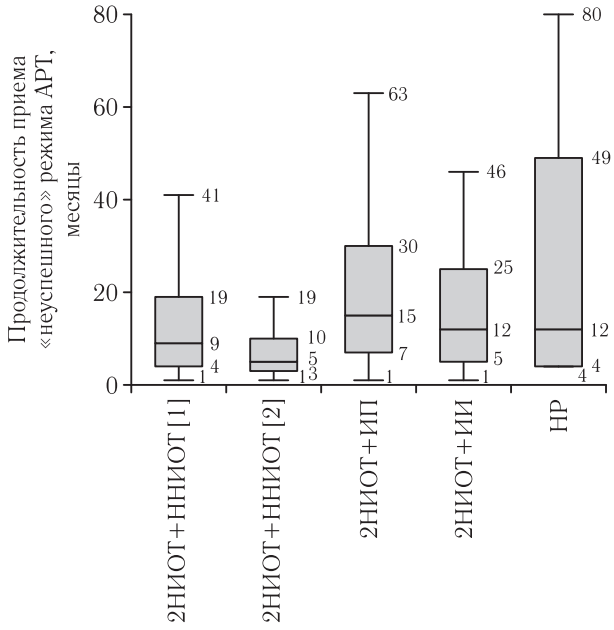

Рис. 3. Продолжительность приема схемы АРТ до развития лекарственной устойчивости в зависимости от комбинации препаратов

Fig. 3. Duration of ART regimen before development of drug resistance in dependence of drug combination

Согласно результатам генотипического тестирования, у значительного числа пациентов (96,7%, 669 чел.) выявлена резистентность к препаратам схемы АРТ, обусловленная мутациями в геноме ВИЧ (мутационный балл >15).

В 3,3% (23 чел.) случаев возбудитель содержал мутации, связанные с потенциально сниженной восприимчивостью вируса к препаратам, при этом не достигнув значимого уровня ЛУ (мутационный балл <15). Тем не менее сохранение текущих схем терапии привело бы к дальнейшему накоплению мутаций и было признано нецелесообразным.

У большинства пациентов развилась устойчивость к препаратам классов — НИОТ и ННИОТ (90,6% и 78,3% соответственно), реже ее регистрировали к ИП (3,8%) и ИИ (0,9%). Как видно из данных рис. 4, резистентность только к одному классу препаратов АРТ наблюдали у 21,1% больных, при этом чаще к группе НИОТ (15,1%). Устойчивость ВИЧ к двум классам препаратов сформировалась у 74,2% пациентов, преимущественно к НИОТ и ННИОТ — 71,3%. Полирезистентность ВИЧ к трем классам препа-

ратов (НИОТ, ННИОТ и ИП) зарегистрировали в 1,3% случаев.

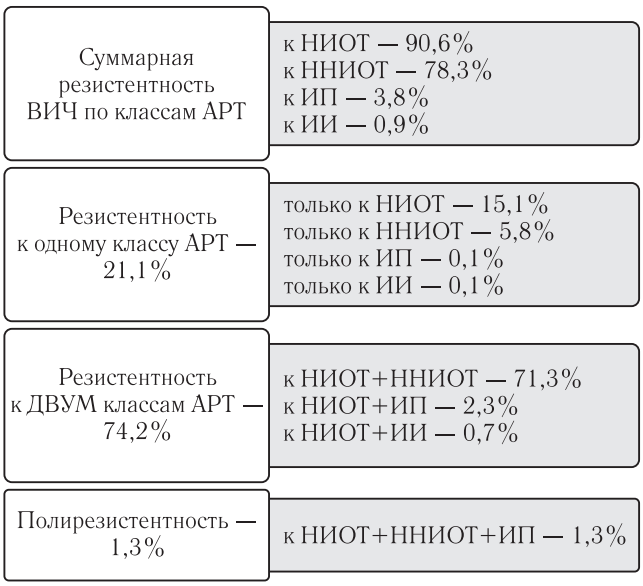

Рис. 4. Частота резистентности ВИЧ к разным классам препаратов АРТ у больных ВИЧ-инфекцией
Fig. 4. Frequencies of HIV resistance to different classes of ART drugs in people living with HIV

p<0,001), а также к двум классам препаратов (с 55,2% до 74,3%, p<0,001) на фоне снижения частоты выявления устойчивости только к одному классу АРТ (с 41,1% до 21,1%, p<0,001).

В динамике увеличивается число больных, имеющих резистентность к нескольким классам препаратов. Так, резистентность к двум и трем классам препаратов имели 58,9% и 75,6% в 2006–2011 гг. и в 2018–2022 гг. соответственно.

Высокую распространенность устойчивости к ННИОТ (78,3%) на современном этапе (2018–2022 гг.) и увеличение доли устойчивости одновременно к НИОТ+ННИОТ (с 42,1% до 71,3%, p<0,001) следует связать с активным использованием схем терапии, включающих два НИОТ и один ННИОТ первого или второго поколения. Несмотря на то, что эти режимы рекомендованы как предпочтительные и альтернативные схемы на протяжении многих лет, они имеют низкий генетический барьер для развития устойчивости к АРП.

Уменьшение частоты обнаружения мутаций устойчивости к ингибиторам протеазы (с 19,9% до 3,8% случаев, p<0,001) и изолированное

Таблица 3

Динамика фармакорезистентности ВИЧ среди получающих антиретровирусную терапию в 2006–2011 гг. и 2018–2022 гг. в Санкт-Петербурге

Table 3

The dynamics of HIV drug resistance in patients receiving antiretroviral therapy 2006–2011 and 2018–2022 in St. Petersburg

Показатель	2006–2011 гг. n=297, абс. (%)	2018–2022 гг. n=692, абс. (%)	p-value
Структура резистентности ВИЧ по классам препаратов АРТ			
Мутации к НИОТ	237 (79,8)	627 (90,6)	p<0,001
Мутации к ННИОТ	190 (64,0)	542 (78,3)	p<0,001
Мутации к ИП	59 (19,9)	26 (3,8)	p<0,001
Мутации к ИИ	—	6 (0,9)	p=0,245
Резистентность только к одному классу препаратов	122 (41,1)	146 (21,1)	p<0,001
только к НИОТ	62 (20,9)	104 (15,1)	p=0,031
только к ННИОТ	54 (18,2)	40 (5,8)	p<0,001
только к ИП	6 (2,0)	1 (0,1)	p=0,005
только к ИИ	—	1 (0,1)	—
Резистентность к двум классам препаратов	164 (55,2)	514 (74,3)	p<0,001
к НИОТ+ННИОТ	125 (42,1)	493 (71,3)	p<0,001
к НИОТ+ИП	39 (13,1)	16 (2,3)	p<0,001
к НИОТ+ИИ	—	5 (0,7)	p=0,328
Полирезистентность (к трем классам препаратов)	11 (3,7)	9 (1,3)	p=0,027
к НИОТ+ННИОТ+ИП	11 (3,7)	9 (1,3)	p=0,027

Сравнительный анализ полученных результатов с ретроспективными данными 2006–2011 гг. представлен в таблице 3. Установлен рост числа пациентов с общей устойчивостью к НИОТ (с 79,8% до 90,6%, p<0,001) и ННИОТ (с 64,0% до 78,3%, уменьшение к классу НИОТ (с 20,9% до 15,1%, p=0,031), вероятно, связано со снижением доли пациентов, получавших схемы АРТ, включающие 2НИОТ+ИП, в 2018–2022 гг. по сравнению с 2006–2011 гг. (22,3% и 54,7% соответственно).

Анализ данных по Ленинградской области (ЛО) (2016–2018 гг.) выявил аналогичную структуру резистентности с преобладанием устойчивости к двум классам АРП. Более высокая частота полирезистентности к трем классам (8,0%) в ЛО может быть связана с активным назначением ИП-содержащих режимов пациентам с историей смены терапии [25].

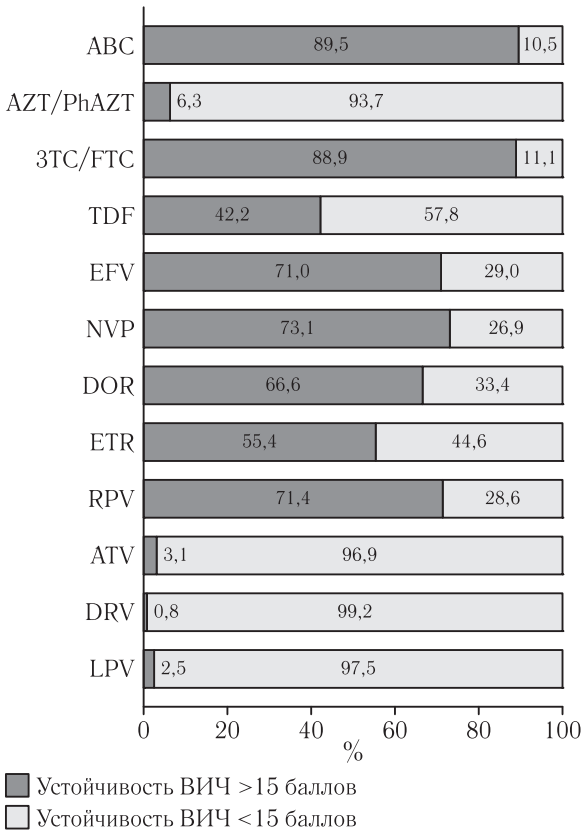

Рис. 5. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам среди пациентов с опытом АРТ первой линии

Fig. 5. Prevalence of HIV drug resistance to antiretroviral drugs among patients with first-line ART experience

На рис. 5 представлен анализ нуклеотидных последовательностей с помощью базы данных устойчивости Стэнфордского университета. Установлено, что показатель устойчивости более 15 баллов чаще выявляли к препаратам класса НИОТ (ABC — 89,5%, 3TC/FTC — 88,9%, TDF — 42,2%, AZT/PhAZT — 6,3%) и ННИОТ (NVP — 73,1%, RPV — 71,4%, EFV — 71,0%, DOR — 66,6%, ETR — 55,4%). В большинстве случаев (93,7%) не регистрировали резистентность ВИЧ к препаратам AZT и PhAZT.

Высокая частота обнаружения устойчивости к ННИОТ (более 50,0% к каждому препарату), хотя и с разной степенью снижения чувствительности к ВИЧ, связана с явлением кросс-резистентности. Это обусловлено тем, что почти все мутации устойчивости к ННИОТ находятся в одном домене ОТ, где расположен участок связывания с активным компонентом препарата. Общая распространенность перекрестной резистентности к препаратам первого (EFV, NVP) и второго (DOR, ETR, RPV) поколения ННИОТ составила 69,5%.

Корреляционный анализ Спирмена выявил высокую степень взаимосвязей между устойчивостью ВИЧ к EFV и NVP (r=0,94), имеющих схожий профиль мутаций в гене ОТ. Высокую и умеренную корреляционную связь демонстрировала резистентность ВИЧ среди препаратов ННИОТ второго поколения (DOR с RPV, r=0,73; ETR с RPV, r=0,71; ETR с DOR, r=0,67). С другой стороны, у пациентов с резистентностью к EFV и NVP была выявлена умеренная корреляция с устойчивостью к RPV (r=0,66; r=0,70) и ETR (r=0,62; r=0,66), препаратам второго поколения.

Следовательно, когда у пациентов с ВИЧ-инфекцией была документально подтверждена устойчивость к одному препарату класса ННИОТ, возможности применения других лекарственных средств данного класса существенно ограничивались ввиду высокого риска развития перекрестной резистентности.

Высокий уровень резистентности ВИЧ (>60 баллов), при котором наблюдается самый слабый вирусологический ответ на фоне приема АРТ, был достоверно ниже к AZT/PhAZT (2,0%, p<0,001), чем к ABC (29,9%), к 3TC/FTC (72,4%), к TDF (19,5%) среди нуклеотидных/нуклеозидных аналогов (рис. 6).

Для ННИОТ устойчивость высокого уровня формировалась ко всем препаратам группы, и частота встречаемости варьировала от наименьшей (19,4%, p<0,001) для ETR до наибольшей (67,5%) для NVP, что препятствовало их применению при составлении схем АРТ второй линии.

Резистентность ВИЧ к ингибиторам протеазы регистрировалась значительно реже (от 0,8% к DRV до 3,1% к ATV, p<0,001) по сравнению с устойчивостью к классам НИОТ и ННИОТ, несмотря на относительно высокую частоту применения ИП в схемах терапии первой линии среди участников исследования (157 чел.— 22,7%).

Высокий уровень устойчивости ВИЧ к ИП, как и общая распространенность мутаций в ферменте протеаза, регистрировались у единичного числа больных (ATV — 1,7%, LPV — 0,7%). При этом

препарат DRV полностью сохранил свою эффективность у 99,2% пациентов, что позволяет включать его в состав новых режимов у ЛЖВ.

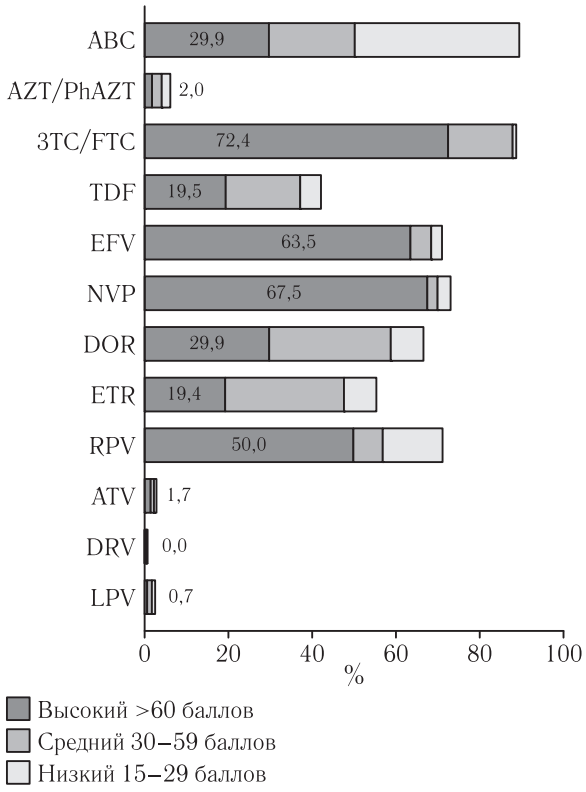

Рис. 6. Показатель лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам АРТ первой линии

Примечание. * Доля пациентов в процентах (%) показана для высокого уровня ЛУ (>60 баллов) к препаратам АРТ

Fig. 6. Rates of HIV drug resistance to the first-line drugs of ART

Note: * Percentage of patients (%) with high levels of resistance (>60 points) to ART drugs

Заключение. В последние годы определение резистентности ВИЧ становится все более доступным, что делает его важным инструментом коррекции терапии при выявлении признаков вирусологической неэффективности АРТ. Помимо этого, изучение геномных характеристик возбудителя и мониторинг распространения ЛУ ВИЧ открывают дополнительные возможности для совершенствования методов молекулярной диагностики и позволяет определить новые и актуальные терапевтические стратегии.

Нами показано, что в период 2018–2022 гг. основной причиной вирусологического неуспеха АРТ стала приобретенная ЛУ ВИЧ (76,5%). Большинство случаев резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (93,9%) регистрировали у пациентов, принимавших терапию первой линии, в составе которых преобладали режимы 2НИОТ+ННИОТ (72,1%). Применение схем, включающих 2НИОТ+ННИОТ второго поколения, было ассоциировано с формированием мутаций резистентности ВИЧ в более короткие сроки по сравнению с другими режимами терапии. Напротив, устойчивость ВИЧ при назначении схем 2НИОТ+ИП наблюдалась в более поздние сроки.

Установлено, что среди пациентов, принимавших терапию первой линии, регистрировался высокий уровень кросс-резистентности ВИЧ к классу ННИОТ, в том числе между препаратами первого и второго поколения (69,5%).

Сравнительный анализ данных 2006–2011 гг. и 2018–2022 гг. продемонстрировал увеличение числа случаев множественной лекарственной устойчивости ВИЧ. В основном это касалось двух классов АРТ — НИОТ и ННИОТ. Резистентность к классу ИП встречалась значительно реже. Важно отметить, что несмотря на увеличение охвата АРТ, полирезистентность, затрагивающая три класса препаратов, снизилась с 3,7% до 1,3% случаев.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости модернизации схем АРТ первой линии, в том числе более широком внедрении в клиническую практику препаратов с высоким генетическим барьером резистентности, таких как современные ингибиторы интегразы второго поколения или ингибиторы протеазы. Такой подход особенно важен при работе с пациентами из группы риска по развитию лекарственной устойчивости, поскольку он позволит повысить эффективность терапии в долгосрочной перспективе. При выборе нового режима терапии больных ВИЧ-инфекцией с множественной ЛУ необходимо использовать по меньшей мере два или три препарата (обычно из разных классов), к которым отсутствуют мутации резистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps 2024, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240097872 (accessed: 15.01.2025).

2. INSIGHT START Study Group; Lundgren J.D., Babiker A.G., Gordin F. et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection // *N. Engl. J. Med*. 2015. Aug 27; Vol. 373, No. 9. P. 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20.
3. HIV 2023/2024. Edited by Christian Hoffmann and Jürgen K. Rockstroh, 2023. 730 p. URL: https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/11/HIV2023-24E_online.pdf.
4. UNAIDS Global AIDS update 2023. URL: https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet (accessed: 15.01.2025).
5. Виноградова Т.Н., Бембеева Н.А., Пирогова А.В., Пискарев И.Г. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2025 г. Информационный бюллетень. URL: https://www.hiv-spb.ru/lsn/informaczionnyie-byulleteni.html (дата обращения: 13.04.2025). [Vinogradova T.N., Bembeeva N.A., Pirogova A.V., Piskarev I.G. HIV infection in St. Petersburg as of 01.01.2025. Information Bulletin. URL: https://www.hiv-spb.ru/lsn/informaczionnyie-byulleteni.html (accessed: 13.04.2025) (In Russ.)].
6. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Москва: Человек, 2014. 288 с. [Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moscow: Publishing House Human, 2014, 288 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906131-42-3.
7. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 3. С. 193–205. [Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Vopr. Virusol.*, 2022, Jul. 13, Vol. 67, No. 3, pp. 193–205 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-113. PMID: 35831962.
8. Aung S., Novitsky V., Steingrimsson J. et al. Acquired Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance in Rhode Island, USA, 2004–2021 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2024. Vol. 230, Issue 6, 15 December. P. 1422–1433. https://doi.org/10.1093/infdis/jiae344.
9. Bangsberg D.R., Charlebois E.D., Grant R.M. et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations // *AIDS*. 2003 Sep 5. Vol. 17, No. 13. P. 1925–1932. doi: 10.1097/00002030-200309050-00011. PMID: 12960825.
10. Sanjuán R., Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation // *Cell Mol. Life Sci*. 2016 Dec; Vol. 73, No. 23. P. 4433–4448. doi: 10.1007/s00018-016-2299-6. Epub 2016 Jul 8.
11. Sharma A., Vardhan G., Dhamija P., Kumar V. Navigating the Antiretroviral Therapy Switch Conundrum: Unveiling the Dilemma of Drug Resistance and Disease Progression in HIV/AIDS // *Cureus*. 2024. Mar 19. Vol. 16, No. 3. e56441. doi: 10.7759/cureus.56441.
12. Liu T.F., Shafer R.W. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation // *Clin. Infect. Dis*. 2006. Jun 1; Vol. 42, No. 11. P. 1608–1618. doi: 10.1086/503914. Epub 2006 Apr 28.
13. Zou X., He J., Zheng J. et al. Prevalence of acquired drug resistance mutations in antiretroviral-experiencing subjects from 2012 to 2017 in Hunan Province of central South China // *Virol*. 2020. Mar 17; Vol. 17, No. 1. P. 38. doi: 10.1186/s12985-020-01311-3.
14. Miranda M.N.S., Pingarilho M., Pimentel V. et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe from 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-Late Presenters // *Front Microbiol*. 2022. Apr 13; Vol. 13. P. 846943. doi: 10.3389/fmicb.2022.846943. PMID: 35495657; PMCID: PMC9044068.
15. Sanaubarova A., Pujol-Hodge E., Dzissyuk N. et al. High-Level Drug-Resistant Mutations among HIV-1 Subtype A6 and CRF02_AG in Kazakhstan // *Viruses*. 2023. Jun 21; Vol. 15, No. 7. P. 1407. doi: 10.3390/v15071407.
16. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Покровский В.В. и др. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021. № 3. С. 53–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.3.53-62. [Kirichenko A.A., Kireev D.E., Pokrovsky V.V. et al. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on ART in Russia in 2013–2021. *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2021, Vol. 11, No. 3, pp. 53–62 (In Russ.)].
17. Peksheva O., Kuzovatova E., Parfenova O., Zaytseva N. Prevalence and Structure of HIV-1 Drug Resistance to Antiretrovirals in the Volga Federal District in 2008–2019 // *Viruses*. 2022. Aug. 27. Vol. 14, No. 9. P. 1898. doi: 10.3390/v14091898. PMID: 36146704; PMCID: PMC9503045.
18. Кириченко А.А. Совершенствование эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов вируса иммунодефицита человека 1 типа с помощью анализа кластеров передачи вируса: дис. ... канд. мед. наук / Кириченко Алина Алексеевна, 2024. 187 с. EDN DXOPDF. [Kirichenko A.A. Improving epidemiological surveillance of the spread of drug-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1 through analysis of virus transmission clusters: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / Kirichenko Alina Alekseevna. 2024. 187 p. EDN DXOPDF (In Russ.)].
19. Ожмегова Е.Н. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.: дис. ... канд. биол. наук / Ожмегова Екатерина Никитична, 2023. 163 с. EDN QFSBFP. [Ozhmegova E.N. Drug resistance of HIV-1 in the Russian Federation in the period from 2002 to 2020: dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences / Ozhmegova Ekaterina Nikitichna. 2023. 163 p. EDN QFSBFP (In Russ.)].
20. Лебедева Н.Н. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулировавших на территории Московской области в 2011–2016 гг., и анализ мутаций лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам: дис. ... канд. мед. наук / Лебедева Наталья Николаевна, 2021. 124 с. EDN UYAKPC. [Lebedeva N.N. Molecular and genetic characteristics of HIV-1 variants circulating in the Moscow region in 2011–2016 and analysis of drug resistance mutations to antiretroviral drugs: dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences / Lebedeva Natalia Nikolaevna. 2021. 124 p. EDN UYAKPC (In Russ.)].

21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024. 364 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-7508-2132-7.
22. World Health Organization. HIV drug resistance. 2024. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance (accessed: 15.01.2025).
23. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р). [State Strategy for Countering the Spread of HIV Infection in the Russian Federation for the Period up to 2030 (Approved by Order of the Government of the Russian Federation № 3468-r dated December 21, 2020) (In Russ.)].
24. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Беляков Н.А. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // *Медицинский академический журнал*. 2012. Т. 12, № 2. С. 97–104. [Dement'yeva N.Y., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Belyakov N.A. Molecular and epidemiologic characteristic of HIV infection in Saint-Petersburg. *Medical academic journal*, 2012, Vol. 12, No. 2, pp. 97–104 (In Russ.)]. doi: 10.17816/MAJ12297-104.
25. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3, № 4. С. 34–43. [Dement'eva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Maklakova V.A., Krutitskaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and drug resistance variants circulating in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 34–43 (In Russ.)].
26. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В. и др. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99, № 1. С. 28–37. [Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Y.V. et al. Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2022, Vol. 99, No. 1, pp. 28–37. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-216.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *26.04.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, Т. Н. Виноградова*. Вклад в сбор данных — *Н. Э. Монахов, Э. А. Шарипова, С. В. Лапунова*. Вклад в анализ данных и выводы — *Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, Э. А. Шарипова*. Вклад в подготовку рукописи — *Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, Т. Н. Виноградова*.

Сведения об авторах:

Монахов Никита Эдуардович — заведующий поликлиническим инфекционным отделением № 3 — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; аспирант 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: kitt_898989@mail.ru; SPIN-код 8724–9325; ORCID 0000–0001–8935–7863;

Шарипова Эльвира Азатовна — заведующий поликлиническим отделением хронических вирусных гепатитов — врач-инфекционист 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: easharipova@bk.ru; ORCID 0009–0004–7199–4927;

Лапунова Светлана Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики 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: svetlanalapunova@mail.ru; ORCID 0009–0005–7602–0045;

Виноградова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач 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: vino75@mail.ru; SPIN-код 5330–6400; ORCID 0000–0003–1995–4755;

Лиознов 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.

УДК 615.015.8:616.981.21/.958.7
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64

ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН

[1]А. А. Кириченко[*], [1]Д. Е. Киреев, [1]А. В. Кравченко, [1]И. А. Лаповок, [2]Н. В. Сизова, [2]Н. Э. Монахов, [2]А. И. Ермаков, [3]М. В. Питерский, [3]А. В. Семенов, [4]М. Р. Бобкова, [1]В. Г. Акимкин

[1]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

[2]Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

[3]Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

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

Цель. Определить профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с установленной вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В качестве исследуемой группы были использованы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 (фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы) от 179 ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, и не принимавших ранее другие ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Выявление мутаций резистентности и определение лекарственной устойчивости ВИЧ-1 проводили с использованием базы данных HIVdb (v. 9.8).

Результаты и их обсуждение. У 88,3% пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, были обнаружены мутации ВИЧ-1, ассоциированные с резистентностью вируса к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Ранее описанные профили резистентности ВИЧ-1 к элсульфавирину были обнаружены лишь у 5,1% обследуемых пациентов. Всего обнаружено 29 мутаций, наиболее распространенные: V106I (46,9%), E138K (38,5%), H221Y (34,6%), E138Q (20,7%), F227C (12,3%), Y181C (11,7%), K101E (11,2%) и E138A (10,6%). Было обнаружено 87 различных паттернов мутаций ВИЧ-1, при этом преобладали (70,9%) комбинации из двух и более мутаций. Основные обнаруженные паттерны включали комбинации мутаций V106I/M, E138K/Q/G и H221Y ± K101E, F227C, G190S и M230L. Высокий уровень резистентности ВИЧ-1 у обследуемых пациентов был чаще всего обнаружен к рилпивирину (60,9%), что ограничивает его успешное применение у пациентов, принимавших элсульфавирин, и реже всего к доравирину (22,9%) и этравирину (9,5%), что позволяет рассматривать их в качестве вариантов для переключения.

Заключение. В ходе настоящего исследования были определены основные мутации, ассоциированные с неуспехом терапии, содержащей элсульфавирин, возможные пути развития резистентности ВИЧ-1 к препарату, перекрестная лекарственная устойчивость ВИЧ-1 с другими препаратами класса. При этом большинство выявленных в настоящем исследовании паттернов не было описано ранее, что указывает на необходимость актуализации данных о профиле резистентности ВИЧ-1 к элсульфавирину.

Ключевые слова: ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, элсульфавирин, лекарственная устойчивость, вирусологический неуспех

[*] Контакт: *Кириченко Алина Алексеевна, kirichenko@cmd.su*

HIV-1 DRUG RESISTANCE PROFILE IN PATIENTS WITH INEFFICIENT ANTIRETROVIRAL THERAPY CONTAINING ELSULFAVIRINE

[1]A. A. Kirichenko[*], [1]D. E. Kireev, [1]A. V. Kravchenko, [1]I. A. Lapovok, [2]N. V. Sizova, [2]N. E. Monakhov, [2]A. I. Ermakov, [3]M. V. Pitersky, [3]A. V. Semenov, [4]M. R. Bobkova, [1]V. G. Akimkin

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

[2]Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

[3]Institute of Viral Infections «Virom», Ekaterinburg, Russia

[4]Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim. To determine the HIV-1 drug resistance profile in patients with virological failure to elsulfavirine-containing antiretroviral therapy in a real-world clinical setting.

Materials and methods. The study group consisted of HIV-1 nucleotide sequences (*pol* gene fragments encoding protease and part of reverse transcriptase) from 179 HIV-infected patients with virological failure of elsulfavirine-containing antiretroviral therapy and who had not previously received other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Resistance mutations were identified and HIV-1 drug resistance was determined using the HIVdb database (v. 9.8).

Results and discussion. HIV-1 mutations associated with viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were detected in 88.3% of patients with virological failure of elsulfavirine-containing antiretroviral therapy. Previously described HIV-1 resistance profiles to elsulfavirine were detected in only 5.1% of the studied patients. A total of 29 mutations were detected, the most common being V106I (46.9%), E138K (38.5%), H221Y (34.6%), E138Q (20.7%), F227C (12.3%), Y181C (11.7%), K101E (11.2%), and E138A (10.6%). A total of 87 different HIV-1 mutation patterns were detected, with combinations of two or more mutations predominating (70.9%). The main patterns detected included combinations of mutations V106I/M, E138K/Q/G, and H221Y±K101E, F227C, G190S, and M230L. High levels of HIV-1 resistance in the studied patients were most frequently detected to rilpivirine (60.9%), which limits its successful use in patients taking elsulfavirine, and least frequently to doravirine (22.9%) and etravirine (9.5%), which allows them to be considered as options for switching.

Conclusion. This study identified the main mutations associated with elsulfavirine-containing therapy failure, potential pathways for the development of HIV-1 resistance to the drug, and HIV-1 cross-drug resistance to other drugs in class. However, most of the patterns identified in this study have not been previously described, indicating the need to update data on the HIV-1 resistance profile to elsulfavirine.

Keywords: HIV-1, antiretroviral therapy, elsulfavirine, drug resistance, virological failure

© Кириченко А.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Лаповок И.А., Сизова Н.В., Монахов Н.Э., Ермаков А.И., Питерский М.В., Семенов А.В., Бобкова М.Р., Акимкин В.Г. Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с неэффективной антиретровирусной терапией, содержащей элсульфавирин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 54–64, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64.

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

For citation: Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Lapovok I.A., Sizova N.V., Monakhov N.E., Ermakov A.I., Pitersky M.V., Semenov A.V., Bobkova M.R., Akimkin V.G. HIV-1 drug resistance profile in patients with inefficient antiretroviral therapy containing elsulfavirine // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 54–64, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64.

Введение. Антиретровирусная терапия (АРТ) является ключевым инструментом в борьбе с ВИЧ-инфекцией как на индивидуальном уровне, позволяя улучшить клиническое состояние людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), так и на популяционном уровне, значительно снижая риск передачи вируса [1]. Основную угрозу эффективности АРТ представляет лекарственная устойчивость (ЛУ) ВИЧ-1, распространенность которой неуклонно растет по мере расширения охвата антиретровирусными препаратами (АРВП) ЛЖВ [2]. Своевременное выявление ЛУ ВИЧ-1 и последующая оптимальная модификация схемы АРТ позволяют предотвратить формирование новых мутаций резистентности и восстановить эффективность лечения.

В России основным и единственным зарегистрированным методом, применяемым для определения ЛУ ВИЧ-1, является генотипирование вируса с последующей интерпретацией полученных результатов в базе данных ЛУ ВИЧ-1 Стэнфордского университета (США) (https://hivdb.stanford.edu/) [3]. На сегодняшний день ЛУ ВИЧ-1 с помощью данного подхода нельзя определить только к одному из применяемых в России АРВП — элсульфавирину (ESV, Элпида®), что связано с его отсутствием в алгоритме прогнозирования резистентности ВИЧ-1 вышеупомянутой базы.

ESV является отечественным препаратом класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) второго поколения, разработанным

в партнерстве с компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) и зарегистрированным в России в 2017 г. Препарат включен в рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции в составе комбинированной схемы с двумя препаратами класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в качестве режима 1-й линии АРТ, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [4]. В 2022 г. зарегистрирована фиксированная комбинация доз ESV/тенофовир (TDF)/эмтрицитабин (FTC) (Элпида Комби®), которая в 2023 г. вошла в перечень ЖНВЛП. Кроме того, была показана эффективность инъекционной формы ESV (VM-1500A-LAI), успешно завершившей II стадию клинических исследований [5].

Использование ESV в схемах комбинированной АРТ продемонстрировало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима [5], в том числе при лечении больных острой ВИЧ-инфекцией [6], в лечении пациентов, ранее не получавших АРВП [7], а также среди пациентов, переведенных на схему с ESV с других схем АРТ [8].

Следует отметить возрастающую значимость ESV как ключевого компонента лечения ВИЧ-инфекции в России, что проявляется экспоненциальным ростом объемов закупок: с 61 курса в 2017 г. до 54,2 тыс. курсов в 2022 г. [9].

Согласно результатам доклинических исследований [10], механизм формирования резистентности ВИЧ-1 к активному метаболиту ESV (RO-0335, VM-1500A) *in vitro* характеризуется сложным паттерном, требующим комбинации как минимум двух мутаций, что может свидетельствовать о более высоком генетическом барьере устойчивости по сравнению с ННИОТ первого поколения — эфавирензом (EFV) и невирапином (NVP). Исключением являлась мутация Y188L, которая самостоятельно снижала чувствительность вируса к препарату в 26 раз по сравнению с «диким» вариантом. Было продемонстрировано два пути развития резистентности *in vitro*: основной (V106A/I+F227C совместно с одной или несколькими мутациями A98G, V108I, E138K, M230L, P236L) и альтернативный (V106I+Y188L совместно с одной или несколькими мутациями L100I, E138K, Y181C). Показана широкая противовирусная активность препарата *in vitro* против штаммов ВИЧ-1 субтипа B (HXB2), резистентных к другим ННИОТ. VM-1500A эффективно ингибировал вирусы, содержащие изолированные мутации V106A, G190A, а также комбинации мутаций L100I/K103N и K103N/Y181C, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к NVP и EFV [11]. Также было установлено, что единичные мутации, характерные для ННИОТ первого поколения, такие как L100I, K103N, V106A, Y181C, G190A, M230L, практически не влияли на чувствительность к активному метаболиту ESV [10]. В отношении рекомбинантных вирусов, полученных от 50 пациентов с предшествующим опытом приема ННИОТ, противовирусная активность VM-1500A снижалась лишь на 8%, в то время как EFV вообще не проявлял ингибирующего действия, а этравирин (ETR) был эффективен лишь в 62% случаев [11]. Однако следует учитывать, что данные *in vitro* не всегда полностью коррелируют с клиническими наблюдениями [10], в связи с чем необходима комплексная оценка профиля ЛУ ВИЧ-1, включающая данные, полученные в доклинических исследованиях и в реальной клинической практике.

До настоящего момента было опубликовано только два исследования, посвященных изучению профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV *in vivo*. Первое исследование [12], проведенное среди пациентов, впервые начинающих АРТ, содержащую ESV, продемонстрировало важность предварительного тестирования ЛУ ВИЧ-1. В результате 24-недельного наблюдения у пациентов, которым проводили тестирование ЛУ ВИЧ-1 перед назначением АРТ и назначали ESV при отсутствии специфических мутаций, не было зарегистрировано случаев вирусологического неуспеха и развития резистентности к ESV, тогда как среди пациентов, которым тест на ЛУ ВИЧ-1 не проводили в 5,3% случаев наблюдался вирусологический неуспех терапии. Также были выявлены две мутации (K101E и H221Y), не описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, которые предположительно вносят вклад в формирование резистентности к данному препарату. В результате второго исследования [13], включавшего пациентов с неэффективной АРТ 1-й линии, содержащей ESV, в 63,8% случаев были обнаружены ранее охарактеризованные мутации, ассоциированные с резистентностью к препарату, при этом чаще всего (29,1%) была обнаружена одна из основных мутаций (V106I, F227C, Y188L), изолированно или в комбинации с дополнительными мутациями (A98G, E138K, Y181C, M230L, P236L) (20,0%), что не согласуется с данными, полученными в доклинических исследованиях, о необходимости

более двух мутаций резистентности для значимого снижения восприимчивости вируса к препарату. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV в реальных условиях клинической практики.

В связи с этим целью настоящего исследования является определение профиля ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с установленной вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. *Исследуемая выборка*. Проанализированы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253–3368 н.п. относительно референсного штамма HXB2, GenBank #K03455) от 179 ВИЧ-инфицированных пациентов с установленным вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV, и не принимавших ранее другие ННИОТ. Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 были получены в рамках рутинного тестирования ЛУ ВИЧ-1 в период 2021–2024 гг. в Центральном НИИ эпидемиологии (Москва), Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург) и Федеральном НИИ вирусных инфекций «Вором» (Екатеринбург). Вирусологическим неуспехом АРТ считалось значение вирусной нагрузки более 1000 коп/мл после достижения недетектируемого значения. Приверженность АРТ оценивали со слов пациентов, выделяя высокую (более 95% предписанных доз), умеренную (70–95% предписанных доз) и низкую (менее 70% предписанных доз). Поскольку пациенты основной группы до начала АРТ не были обследованы на наличие мутаций резистентности, в качестве контрольной группы были использованы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 из Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП (https://ruhiv.ru/) от 1774 ВИЧ-инфицированных пациентов, не имевших опыта приема АРВП, полученные в Центральном НИИ эпидемиологии (Москва). Выборка была нормализована по следующим характеристикам: дата постановки диагноза ВИЧ-инфекция, дата забора крови, генетические варианты ВИЧ-1.

Определение генетических вариантов ВИЧ-1. Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили с использованием онлайн инструмента COMET (https://comet.lih.lu/index.php?cat=hiv1).

Определение ЛУ ВИЧ-1. Выявление мутаций резистентности и определение прогностической ЛУ ВИЧ-1 (15 и более баллов) к доравирину (DOR), эфавирензу (EFV), этравирину (ETR), невирапину (NVP) и рилпивирину (RPV) проводили с использованием базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 9.8) (https://hivdb.stanford.edu). Для оценки профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV учитывали все мутации к ННИОТ.

Статистический анализ. Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel. Для расчета статистической значимости различий (p-value) использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Центрального НИИ эпидемиологии, протокол № 152 от 03.07.2025.

Результаты и их обсуждение. *Характеристика исследуемой выборки*. Среди 179 обследуемых пациентов преобладали лица мужского пола (64,2%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 69 лет, среднее значение составило 40,6 года. Основным путем передачи ВИЧ-1 был половой (120; 67,1%) посредством гетеросексуального контакта (81; 45,3%), гомосексуального контакта (16; 8,9%) или без уточнения (23; 12,8%). В 22,9% случаев (n=41) был установлен парентеральный (при приеме наркотиков) путь передачи ВИЧ-1. Для 18 пациентов (10,1%) путь передачи ВИЧ-1 не был установлен.

Пациенты принимали одну из шести схем 1-й линии АРТ, содержащих ESV: TDF+3TC+ESV (147; 82,1%), ABC+3TC+ESV (15; 8,4%), PhAZT+3TC+ESV (7; 3,9%), ZDV+3TC+ESV (7; 3,9%), TDF+FTC+ESV (2; 1,1%), ABC++TDF+ESV (1; 0,6%). У 82 пациентов (45,8%) было отмечено нарушение приверженности АРТ: у 57 пациентов (31,8%) установлена умеренная приверженность и у 25 (14,0%) — низкая приверженность. Длительность приема ESV на момент забора крови для проведения исследования на ЛУ ВИЧ-1 значимо варьировала от 1 до 60 месяцев, в среднем составив 9 месяцев.

Генетические варианты ВИЧ-1. Установлено, что пациенты были инфицированы ВИЧ-1 основных генетических вариантов, распространенных в России: суб-субтипа A6 (147; 82,1%), CRF02_AG (14; 7,8%), субтипа B (10; 5,6%), CRF03_A6B (5; 2,8%) и CRF63_02A6 (3; 1,7%).

Мутации ВИЧ-1. В ходе анализа когорты пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, у 158 человек (88,3%) были

выявлены мутации ВИЧ-1, ассоциированные с резистентностью вируса к ННИОТ. Общее количество мутаций составило 29, 10 из которых были ранее описаны в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, согласно результатам доклинических исследований (рис. 1) [10].

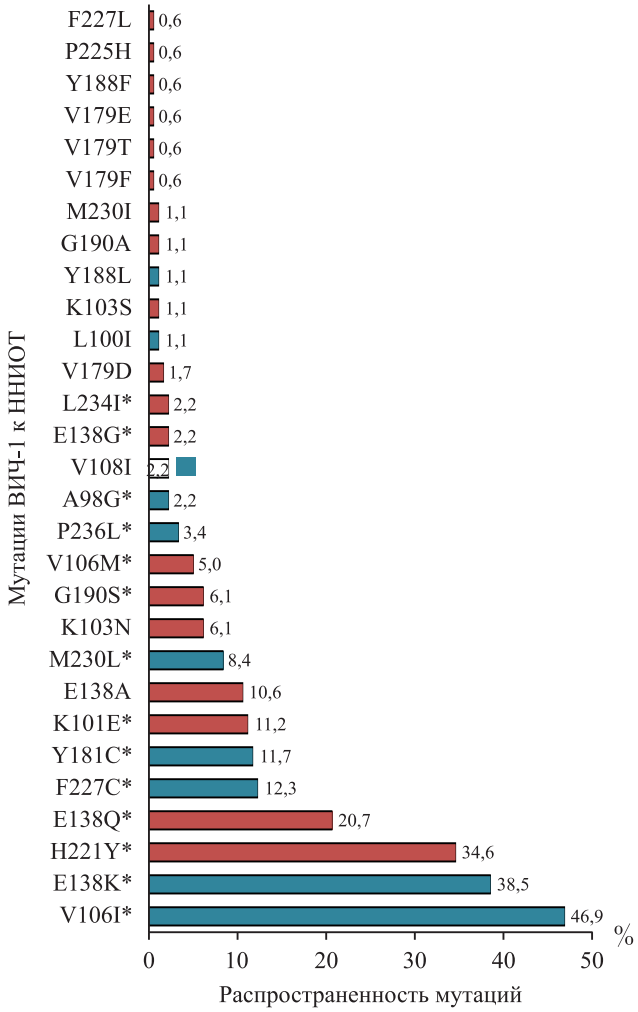

Рис. 1. Распространенность мутаций ВИЧ-1 к ННИОТ среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV. Синие столбики — мутации, описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV [10]; красные столбики — мутации, не описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV; * мутации, распространенность которых статистически значимо отличалась ($p<0,05$) от распространенности среди пациентов без опыта АРТ

Fig. 1. Prevalence of HIV-1 NNRTI mutations among patients with virological failure of ART containing ESV. Blue bars — mutations described in the HIV-1 DR profile to ESV [10]; red bars — mutations not described in the HIV-1 DR profile to ESV; * mutations whose prevalence was statistically significantly different ($p<0.05$) from the prevalence among ART-naive patients

Для исключения влияния первичной (передаваемой) ЛУ ВИЧ-1 и полиморфизмов, не связанных с АРТ, проведен сравнительный анализ частоты встречаемости выявленных мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ и у пациентов без опыта АРТ. Статистически значимые различия обнаружены для 14 из 29 мутаций (48,3%), что подтверждает их потенциальную роль в развитии резистентности к ESV (см. рис. 1, табл. 1).

Наиболее распространенной оказалась мутация **V106I**, выявленная у 46,9% пациентов (95% ДИ 39,8–54,2%). Несмотря на включение в профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV по данным доклинических исследований, степень ее влияния на чувствительность к препарату не установлена [10]. Эта замена классифицируется как дополнительная мутация, оказывающая незначительное влияние на восприимчивость к ННИОТ, однако ее комбинация с другими мутациями может существенно снижать вирусологический ответ на АРТ. Следующей по распространенности была мутация **E138K** (38,5%; 95% ДИ 31,7–45,8%), которая *in vitro* двукратно снижает чувствительность к ESV относительно «дикого» варианта вируса [10]. Также снижает восприимчивость ВИЧ-1 к RPV в 2 раза. В ряде исследований показан интересный феномен, который заключается в том, что сочетание E138K с мутациями к препаратам класса НИОТ M184I/V снижает восприимчивость ВИЧ-1 трехкратно к RPV и чуть менее выраженно к ETR [14]. Примечательно, что каждая из индивидуальных мутаций в 138 и 184 положениях снижает фитнес вируса, однако, когда они встречаются в комбинации, репликационная активность вируса восстанавливается [14].

Мутация **H221Y**, выявленная у 34,6% пациентов (95% ДИ 28,0–41,9%), не описана в профиле ЛУ к ESV. Характеризуется как дополнительная, с минимальным влиянием на чувствительность ко всем ННИОТ (максимально выраженным для NVP и RPV) [15].

Еще одной часто встречаемой заменой, не описанной в доклинических исследованиях ESV, является **E138Q** (20,7%; 95% ДИ 15,3–27,2%), которая представляет собой дополнительную мутацию, снижающую восприимчивость вируса к RPV в 2 раза.

Мутация **F227C**, обнаруженная у 12,3% пациентов (95% ДИ 8,2–18,0%), *in vitro* снижает чувствительность вируса к ESV в пять раз [10]. Преимущественно обнаруживается в паттернах с V106I/M, что приводит к умеренной резистентности ко всем ННИОТ и высокой — к DOR.

Мутация **Y181C** была выявлена у 11,7% пациентов (95% ДИ 7,8–17,3%), ассоциирована с ЛУ ВИЧ-1 среднего и высокого уровней ко всем ННИОТ, кроме DOR. В исследованиях *in vitro* самостоятельно не снижала восприимчивость

Таблица 1

Распространенность мутаций ВИЧ-1 к ННИОТ со статистически значимыми различиями (p<0,05) среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, принимавших ESV, и пациентов без опыта приема АРВП

Table 1

Prevalence of HIV-1 mutations to NNRTIs with statistically significant differences (p<0.05) among patients with virological failure of ART taking ESV and ART -naive patients

Мутация	Частота встречаемости мутации среди пациентов, принимавших ESV (n=179), абс. (%)	Частота встречаемости мутации среди пациентов без опыта приема АРВП (n=1774), абс. (%)	p
A98G	4 (2,2)	7 (0,4)	0,0221
K101E	20 (11,2)	16 (0,9)	<0,0001
V106I	84 (46,9)	26 (1,5)	<0,0001
V106M	9 (5,0)	0	0,0001
E138G	4 (2,2)	8 (0,5)	0,0415
E138K	69 (38,5)	0	<0,0001
E138Q	37 (20,7)	2 (0,1)	<0,0001
Y181C	21 (11,7)	4 (0,2)	<0,0001
G190S	11 (6,1)	17 (1,0)	0,001
H221Y	62 (34,6)	0	<0,0001
F227C	22 (12,3)	0	<0,0001
M230L	15 (8,4)	0	<0,0001
L234I	4 (2,2)	0	0,0037
P236L	6 (3,4)	0	0,0002

вируса к ESV, однако включена в профиль ЛУ ВИЧ-1 к препарату как дополнительная [10].

В 11,2% (95% ДИ 7,3–16,7%) случаев была обнаружена мутация **K101E**. Она не описана в доклинических исследованиях ESV, однако выявлена в клиническом исследовании у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV [12]. Обычно встречается в комбинации с другими мутациями, способна самостоятельно снизить восприимчивость вируса ко всем препаратам класса ННИОТ [16].

Следующая по распространенности мутация **E138A** (10,6%; 95% ДИ 6,8–16,1%) является естественным полиморфизмом ВИЧ-1 суб-субтипа A6 [15], в связи с чем статистически значимые отличия в сравнении с пациентами без опыта АРТ отсутствовали (10,6% против 6,7%; p=0,7738). Эта замена ассоциирована с низкой ЛУ ВИЧ-1 к RPV, а в сочетании с другими мутациями вызывает снижение вирусологического ответа на АРТ, содержащую ETR [17]. Не описана в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

Мутация **M230L** обнаружена у 8,4% (95% ДИ 5,0–13,4%) обследуемых. Согласно исследованиям *in vitro*, самостоятельно не влияет на чувствительность вируса к ESV, однако в сочетании с другими мутациями (V106A, F227C, Y181I) снижает восприимчивость вируса в 3–50 раз [10]. Также M230L снижает репликацию вируса и ассоциирована с ЛУ ВИЧ-1 (среднего-высокого уровней) ко всем препаратам класса ННИОТ [18].

Выявленная в настоящем исследовании мутация **K103N** в 6,1% (95% ДИ 3,3–10,1%) случаев является ключевой в механизме развития резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ первого поколения — NVP и EFV, при этом не оказывает влияния на восприимчивость к ННИОТ второго поколения RPV, ETR или DOR [15]. Согласно исследованиям *in vitro*, мутация не снижала восприимчивость вируса к ESV по сравнению с «диким» вариантом [10]. Кроме того, распространенность K103N в исследуемой выборке не имела достоверных различий с распространенностью среди наивных пациентов (6,1% против 3,7%; p=0,214), что, вероятно, объясняется тем, что она является наиболее часто передаваемой мутацией [19] и связана с первичной ЛУ ВИЧ-1, а не возникла под действием ESV.

Мутация **G190S** обнаружена у 6,1% (95% ДИ 3,3–10,1%) пациентов. Описано, что эта мутация часто возникает у пациентов с вирусом суб-субтипа A6, потому что для её возникновения требуется замена только одного нуклеотида (G A) [20]. Снижает восприимчивость ко всем препаратам класса ННИОТ и не включена в профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV. Еще одна обнаруженная замена в 106 положении, **V106M** (5,0%; 95% ДИ 2,5–9,4), не была описана в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV. Является основной мутацией, ассоциированной

с ЛУ ВИЧ-1 (среднего-высокого уровней) к DOR, EFV, NVP [15]. При этом мутация **V106A**, описанная в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV как одна из основных, не была обнаружена ни у одного обследуемого пациента ESV [10]. Вероятно, эти отличия объясняются тем, что доклинические исследования были проведены с использованием вируса субтипа B, а пациенты в настоящем исследовании преимущественно были инфицированы ВИЧ-1 суб-субтипа A6.

Остальные 17 мутаций (см. рис. 1) были обнаружены с частотой менее 5%, 13 из которых не имели статистически значимых различий с распространенностью среди АРТ-наивных пациентов, что позволяет предположить их незначительную роль в развитии резистентности ВИЧ-1 к ESV.

Паттерны мутаций ВИЧ-1. Было обнаружено 87 различных паттернов мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью к ННИОТ. Преобладающими являлись паттерны из двух и более мутаций, которые были обнаружены у 127 пациентов (70,9%) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение паттернов мутаций резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ по количеству мутаций

Table 2

Distribution of HIV-1 NNRTI resistance mutation patterns by number of mutations

Количество мутаций	Распространенность, абс. (%)
0	21 (11,7)
1	31 (17,3)
2	55 (30,7)
3	36 (20,1)
4	24 (13,4)
5	11 (6,1)
7	1 (0,6)

Наиболее распространенной единичной мутацией являлась E138K, которая была определена у 10,6% (n=19) пациентов, что свидетельствует о её значительном вкладе в формирование резистентности к ESV.

Анализ парных комбинаций мутаций выявил четыре наиболее частые пары: V106I+H221Y (24,6%; n=44), V106I+E138K (21,2%; n=38), V106I+E138Q (15,1%; n=27), E138K+H221Y (12,8%; n=23). Данные комбинации встречались как изолированно, так и в составе более сложных паттернов, что может указывать на синергический эффект между этими мутациями.

В качестве ключевых (основных) мутаций для формирования комплексных паттернов выделялись мутации V106I/M, E138K/Q, H221Y и M230L, в то время как мутации K101E, Y181C, G190S, F227C и P236L преимущественно обнаруживались в составе редких и сложных паттернов, выполняя, вероятно, роль вспомогательных.

Определены два основных пути формирования резистентности ВИЧ-1 к ESV, общим для которых являлось наличие комбинаций мутаций в 106 и 138 кодонах. Первый путь характеризовался наличием комбинации V106I/M и E138A/K/Q/G. Данный паттерн был обнаружен у 38 пациентов (21,2%). В 12,3% случаев (n=22) он встречался изолированно, а в остальных случаях — в комбинации с одной или несколькими мутациями, включающими: K101E (2,2%; n=5), M230L (2,2%; n=4), F227C/L (1,1%; n=2), G190A/S (1,1%; n=2), P236L (1,1%; n=2), V108I (0,6%; n=1), Y181C (0,6%; n=1). Второй путь представлял собой более сложный паттерн, включающий комбинацию V106I, E138A/K/Q/G и H221, и был выявлен у 33 обследуемых пациентов (18,4%). Он регистрировался изолированно в 7,3% случаев (n=13), а также в сочетании с одной или несколькими мутациями: F227C (6,1%; n=11), Y181C (2,2%; n=4), K101E (1,7%; n=3), G190S (1,1%; n=2), A98G (0,6%; n=1), M230L (0,6%; n=1), P236L (0,6%; n=1), L234I (0,6%; n=1).

Помимо основных, были обнаружены альтернативные, менее распространенные пути формирования резистентности. К ним относятся комбинации: E138A/K/Q/G+H221Y (7,3%; n=13), V106I+ +H221Y (6,2%; n=11), а также двойные паттерны с участием мутации M230L в сочетании с E138A/K/Q (2,2%; n=4), V106I/M (1,1%; n=2) или F227C (1,1%; n=2).

Если исключить из паттернов те мутации, которые не имели достоверных отличий от пациентов без опыта АРТ, то можно выделить следующие паттерны мутаций, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ESV: 1) V106I/M+E138K/Q/G±(K101E, Y181C, G190S, F227C, M230L, P236L); 2) V106I+E138K/Q/G+H221Y±(A98G, K101E, Y181C, G190S, F227C, M230L, L234I, P236L); 3) H221Y+(V106I или E138K/Q/G); 4) M230L+ +(V106I/M или E138K/Q или F227C).

С учетом данных о клинической значимости комбинации мутаций в 184 и 138 кодонах обратной транскриптазы для резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ второго поколения RPV и ETR, также была проведена оценка их распространенности. Мутация M184I/V была обнаружена у 95% (n=113) из 119 пациентов

с мутацией E138A/K/Q/G, наиболее часто в комбинации E138K+M184I/V (34,6%; n=62), что объясняется наличием в схемах АРТ 3TC или FTC.

Важно отметить, что паттерны мутаций, описанные в инструкции к ESV [11] согласно результатам доклинических исследований [10] как значимо снижающие восприимчивость вируса к препарату, были обнаружены лишь у 9 (5,1%) обследуемых пациентов. Так, у 8 пациентов была выявлена комбинация мутаций V106I и F227C совместно с одной из мутаций E138K (n=5), P236L (n=2) и A98G (n=1) и комбинация мутаций V106I и Y188L совместно с мутацией E138K (n=1).

Перекрестная ЛУ ВИЧ-1. Проведена оценка потенциальной эффективности других АРВП класса ННИОТ, зарегистрированных в России, у пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV. Наиболее часто резистентность ВИЧ-1 была обнаружена к RPV (153 чел.; 85,5%), в том числе высокого уровня — в 60,9% случаев, что ограничивает его успешное применение у пациентов, принимавших ESV (рис. 2). Устойчивость к EFV и NVP была выявлена у 70,4% и 73,7% пациентов, причем высокий уровень ЛУ ВИЧ-1 наблюдался в 31,8% и 40,8% случаев соответственно. В свою очередь, ЛУ ВИЧ-1 к DOR и ETR отмечалась реже всего — у 53,6% и 66,5% пациентов соответственно, при этом доля ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня составила 22,9% для DOR и лишь 9,5% для ETR, что указывает на сохраняющийся терапевтический потенциал этих препаратов при условии обязательного предварительного тестирования на ЛУ ВИЧ-1.

Затем была проанализирована перекрестная ЛУ ВИЧ на основании известных данных об основных мутациях к ННИОТ (https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NNRTI/) и данных о статистически значимых мутациях ВИЧ-1 к ESV, полученных в настоящем исследовании (рис. 3).

Профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV был во многом схож с профилями других ННИОТ второго поколения, однако отмечались и отличия. В частности, мутации K103N/S, характерные для ННИОТ первого поколения, не были определены в настоящем исследовании как ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ESV, в то время как мутации в 138 кодоне, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ETR и RPV, были

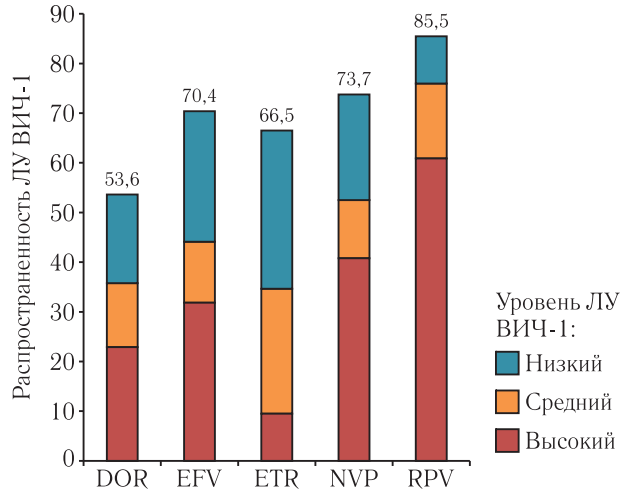

Рис. 2. Распространенность ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ННИОТ среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV

Fig. 2. Prevalence of HIV-1 DR to NNRTI drugs among patients with virological failure of ESV-containing ART

определены как ключевые в развитии резистентности к ESV. Различия отмечались и в мутациях в 106 кодоне. Так, V106I была описана только для ESV, а V106A для EFV, NVP и DOR.

Следует отметить, что в настоящем исследовании описаны мутации, возникшие у пациентов с неуспехом АРТ, содержащей ESV, и, вероятно, перечень мутаций, которые могут вызвать резистентность к препарату, шире описанного. Для определения всех паттернов мутаций, снижающих восприимчивость ВИЧ-1 к ESV, а также для оценки степени снижения восприимчивости вируса с паттернами мутаций к ESV требуется проведение фенотипического теста, основой для которого могут послужить результаты, полученные в настоящем исследовании.

	L	K	K	V	E	Y	Y	G	F	M
	100	101	103	106	138	181	188	190	227	230
EFV	I	E P	N S	A M		C I V	L	A S E	C L	L
NVP	I	E P	N S	A M		C I V	L	A S E	C L	L
DOR	I	E		A M		I V	L	A S E	C L	L
ETR	I	E P			A G K Q	C I V	L	A S E	C L	L
RPV	I	E P			A G K Q	C I V	L	A S E	C L	L
ESV		E		M I	G K Q	C		A S	C	L

Рис. 3. Основные мутации к препаратам класса ННИОТ

Fig. 3. Major mutations to NNRTI drugs

Кроме того, результаты настоящего исследования могут быть использованы для разработки алгоритма для оценки прогностической ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

Заключение. Комплексный анализ профиля ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, позволил определить, что препарат имеет более высокий генетический барьер к развитию ЛУ ВИЧ-1 по сравнению с препаратами ННИОТ первого поколения. Профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV схож с профилем к ННИОТ второго поколения, таким образом, пациенты, переключенные с неэффективной АРТ, содержащей EFV и NVP, вероятно, будут положительно отвечать на терапию ESV. DOR и ETR сохраняют клинически значимый потенциал, что позволяет рассматривать их в качестве вариантов для переключения АРТ у пациентов с вирусологической неэффективностью схем, содержащих ESV. Большинство выявленных в настоящем исследовании мутаций и комбинаций мутаций не было описано в доклинических исследованиях и инструкции к ESV, что указывает на необходимость актуализации данных о профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J.G., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I. F., Eshleman S.H., Piwowar-Manning E., Cottle L., Zhang X.C., Makhema J., Mills L.A., Panchia R., Faesen S., Eron J., Gallant J., Havlir D., Swindells S., Elharrar V., Burns D., Taha T.E., Nielsen-Saines K., Celentano D.D., Essex M., Hudelson S.E., Redd A.D., Fleming T.R., HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 9. P. 830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
2. Kireev D., Kirichenko A., Lebedev A., Bobkova M. Alarming Rise of Primary HIV Drug Resistance in Major Regions of Russia // *Curr. HIV Res.* 2023. Vol. 21, No. 6. P. 347–353. doi: 10.2174/011570162X271430231201075335.
3. Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ». М., 2017. Available online: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/f38/_-_10_04_2017_.pdf
4. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» (утв. Министерством здравоохранения РФ). М., 2024.
5. Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровская А.В. 25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023. Т. 12, № 2 (45). С. 75–82. [Kravchenko A.V., Yurin O.G., Pokrovskaya A.V. 25 years of using original domestic antiretroviral drugs in first-line HIV therapy regimens. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2023, Vol. 12, No. 2 (45), pp. 75–82 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82.
6. Ульянова Я.С., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Проворова В.В., Хохлова Н.И. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина // *Лечащий врач*. 2021. Т. 6, № 24. С. 52–55. [Ulyanova Ya.S., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Prorovova V.V., Khokhlova N.I. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with acute HIV infection using elsulfavirin in the art scheme. *Attending physician*, 2021, Vol. 6, No. 24, pp. 52–55 (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2021.24.6.011.
7. Кравченко А.В., Шимонова Т.Е., Ульянова Я.С., Кузнецова А.В., Исаева Г.Н., Сизова Н.В., Палагута А.Е., Бабурина А.Р., Шевченко В.В., Ульчиекова М.А., Фисенко Е.Г., Радзиховская М.В., Мусатов В.Б., Аноприенко Е.А., Малюгина Н.Е., Покровская А.В., Журавкова О.Л., Елистратова О.В., Волова Л.Ю., Ушакова А.А., Ломакина Е.А., Ласеева М.Г., Терехова М.В. Результаты 96 недель пострегистрационного исследования безопасности схемы АРТ, включавшей элсульфавирин, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ (ПРИБ-1) // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2024. Т. 14, № 3. С. 89–100. [Kravchenko A.V. et al. Results of 96 weeks of post-registration study of the safety of an ART regimen containing elsulfavirin in HIV-infected patients previously not receiving ART (PRIB-1). *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2024, Vol. 14, No. 3, pp. 89–100 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2024.14.3.89-100.
8. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Голиусова М.Д., Кулабухова Е.И., Канестри В.Г., Козырина Н.В., Митюрина Е.В. Эффективность и безопасность АРТ после переключения пациентов на комбинированный отечественный НИОТ фосфаладин в сочетании с элсульфавирином // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022. Т. 12, № 3. С. 84–90. [Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Goliusova M.D., Kulabukhova E.I., Canestri V.G., Kozyrina N.V., Mityurina E.V. Efficacy and safety of ART after switching patients to the combined domestic NRTI phosphaladine in combination with elsulfavirin. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2022, Vol. 12, No. 3, pp. 84–90 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2022.12.3.84-90.
9. Коалиция по готовности к лечению: Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2022 году. 2023. Available online: https://itpc-eeca.org/wp-content/uploads/2023/05/rezultaty-monitoringa-gosudarstvennyh-zakupok-arv-preparatov-v-2022-godu-1.pdf.
10. Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., Yan J.M., Russell J.D., Mankowski M.K., Hogan P.A., Hogg J.H., Vora H., Hang J.Q., Li Y., Su G., Paul A., Cammack N., Klumpp K., Heilek G. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor // *Antivir. Res.* 2010. Vol. 86, No. 2. P. 212–219. doi: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.
11. Инструкция по применению лекарственного препарата ЭЛПИДА®. Available online: http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf.

12. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Гусев Д.А., Покровский В.В. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 5. С. 29–39. [Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovsky V.V. Evaluation of HIV-1 drug resistance to elsulfavirin and its effectiveness in Russian antiretroviral-naive patients. *Journal of Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 5, pp. 29–39 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39.
13. Крикливая Н.П., Максименко Л.В., Осипова И.П. Готфрид Л.Г., Тотменин А.В., Капустин Д.В., Позднякова Л.Л., Остапова Т.С., Ященко С.В., Скударнов С.Е., Гашникова Н.М. // *Материалы IX Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с международным участием*, 3–4 октября 2024 г. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. С. 118–120. [Kriklivaya N.P., Maksimenko L.V., Osipova I.P., Gottfried L.G., Totmenin A.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Ostapova T.S., Yashchenko S.V., Skudarnov S.E., Gashnikova N.M. Development of HIV-1 resistance to elsulfavirin among infected residents of the Novosibirsk region and Krasnoyarsk territory. *IX St. Petersburg Forum on HIV Infection with International Participation*, October 3–4, 2024: abstract book. St. Petersburg: St. Petersburg Public Organization «Chelovek i ego zdorov'e», 2024, pp. 118–120 (In Russ.)].
14. Tambuyzer L., Nijs S., Daems B., Picchio G., Vingerhoets J. Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase on phenotypic susceptibility and virologic response to etravirine // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011. Vol. 58, No. 1. P. 18–22. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182237f74.
15. Melikian G.L., Rhee S.Y., Varghese V., Porter D., White K., Taylor J., Towner W., Troia P., Burack J., Dejesus E., Robbins G.K., Razzeca K., Kagan R., Liu T.F., Fessel W.J., Israelski D., Shafer R.W. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58, No. 1. P. 12–20. doi: 10.1093/jac/dkt316.
16. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Pokrovskaya A., Bobkova M., Antonova A., Kuznetsova A., Ozhmegova E., Shtrek S., Sannikov A., Zaytseva N., Peksheva O., Piterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 991. doi: 10.3390/v15040991.
17. Vingerhoets J., Tambuyzer L., Azijn H., Hoogstoel A., Nijs S., Peeters M., Béthune M.P., De Smedt G., Woodfall B., Picchio G. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 4. P. 503–514. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833677ac.
18. Xu H.T., Quan Y., Schader S.M., Oliveira M., Bar-Magen T., Wainberg M.A. The M230L nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in HIV-1 reverse transcriptase impairs enzymatic function and viral replicative capacity // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, No. 6. P. 2401–2408. doi: 10.1128/AAC.01795-09.
19. Rhee S.Y., Tzou P.L., Shafer R.W. Temporal trends in HIV-1 mutations used for the surveillance of transmitted drug resistance // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 879. doi: 10.3390/v13050879.
20. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., Bobkova M.R., Shafer R.W. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // *AIDS*. 2014. Vol. 28, No. 17. P. F1–F8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *22.09.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев*. Вклад в сбор данных — *А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, И. А. Лаповок, Н. В. Сизова, Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, М. В. Питерский, А. В. Семенов*. Вклад в анализ данных и выводы — *А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев*. Вклад в подготовку рукописи — *А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, М. Р. Бобкова, В. Г. Акимкин*.

Сведения об авторах:

Кириченко Алина Алексеевна — кандидат медицинских наук, старший 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: kirichenko@cmd.su; ORCID 0000–0002–7116–0138;

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

Кравченко Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3а; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru; ORCID 0000–0001–7857–3763;

Лаповок Илья Андреевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: lapovok@cmd.su; ORCID 0000–0002–6328–1415;

Сизова Наталия 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; e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru; SPIN 7724–0133;

Монахов Никита Эдуардович — заведующий поликлиническим инфекционным отделением No 3, врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: kitt_898989@mail.ru; ORCID 0000–0001–8935–7863;

Ермаков Алексей Игоревич — заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: ermakovspb@mail.ru; ORCID 0000–0003–3435–5881;

Питерский Михаил Валерьевич — и.о. руководителя Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирома» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: piterskiy_mv@niivirom.ru; ORCID 0000–0001–5506–2389;

Семенов Александр Владимирович — доктор биологических наук, директор федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирома» Роспотребнадзора; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: semenov_av@niivirom.ru; ORCID 0000–0003–3223–8219;

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

Акимкин Василий Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: vgakimkin@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4228–9044.

УДК 578.28:578.23
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *IFNAR1* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ю. В. Останкова[*], *В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян*
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Целью нашей работы было изучение генотипического и аллельного распределения некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка ассоциации выявленных вариантов с ВИЧ-инфекцией.
Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, полученные от ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью применяемой антиретровирусной терапии (n=378) и практически здоровых лиц (n=319). Осуществляли секвенирование всех экзонов гена *IFNAR1* с частичным охватом фланкирующих интронных последовательностей, включая анализ промоторного участка и значительного по протяженности интронного сегмента в области, предшествующей промотору, с последующим анализом полученных нуклеотидных последовательностей.
Результаты и их обсуждение. Показана статистически значимая связь с ВИЧ-инфекцией трех полиморфных вариантов гена *IFNAR1*: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (4 экзон, 18339G>C: Val168Leu), rs2856973 (10 интрон, 28767 A>T). Распределение генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов в анализируемых группах соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs2843710 — χ^2=9,624 при p=0,0081, rs2257167 — χ^2=8,623 при p=0,0134, rs2856973 — χ^2=10,447 при p=0,0054. Показана ассоциация гомозиготного генотипа C/C и минорного аллеля C локуса rs2257167 с предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, в то время как генотипы G/G (rs2843710) и T/T (rs2856973) вместе с соответствующими аллелями G и T проявляют выраженный протективный эффект.
Заключение. Настоящее исследование раскрывает взаимосвязь между полиморфизмом гена *IFNAR1* и предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, демонстрируя его значимую, но не исключительную роль в развитии заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, взаимодействие вирус-хозяин, *IFNAR1*, полиморфизм, прогностические маркеры, лабораторная диагностика

[*] Контакт: *Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru*

ANALYSIS OF SOME *IFNAR1* GENE POLYMORPHISMS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Yu. V. Ostankova, V. S. Davydenko, A. N. Schemelev, A. A. Totolian*
St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of this study was to examine the genotypic and allelic distribution of certain polymorphic variants of the *IFNAR1* gene in HIV-positive patients and evaluate their association with HIV infection.
Materials and methods. The study material consisted of whole blood samples obtained from HIV-infected individuals with virological failure of antiretroviral therapy (n=378) and apparently healthy individuals (n=319). We performed sequencing of all exons of the *IFNAR1* gene with partial coverage of flanking intronic sequences, including analysis of the promoter region and a substantial intronic segment in the pre-promoter region, followed by analysis of the obtained nucleotide sequences.
Results and discussion. We demonstrated statistically significant associations with HIV infection for three polymorphic variants of the *IFNAR1* gene: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (exon 4, 18339G>C: Val168Leu), and rs2856973 (intron 10, 28767 A>T). The genotype distribution of all studied polymorphic variants in the analyzed groups conformed to Hardy-Weinberg equilibrium. Significant differences in genotype distribution were shown between HIV-infected individuals and the control group: rs2843710 — χ^2=9.624 at p=0.0081; rs2257167 — χ^2=8.623 at p=0.0134; rs2856973 — χ^2=10.447 at p=0.0054. The homozygous C/C genotype and minor C allele of rs2257167 locus were associated with predisposition to HIV

infection, while the G/G (rs2843710) and T/T (rs2856973) genotypes along with their corresponding G and T alleles demonstrated a pronounced protective effect.

Conclusion. This study reveals an association between *IFNAR1* gene polymorphisms and a predisposition to HIV infection, demonstrating their significant, albeit non-exclusive, role in the disease development.

Keywords: HIV infection, virus-host interaction, *IFNAR1*, polymorphism, prognostic markers, laboratory diagnostics

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

© Останкова Ю.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотолян А.А. Анализ некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 65–72, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72.

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

For citation: Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Schemelev A.N., Totolian A.A. Analysis of some *IFNAR1* gene polymorphisms in HIV-infected patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 65–72, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-65-72.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться глобальной медико-социальной проблемой, представляя собой одну из наиболее значимых угроз для мирового здравоохранения. Согласно актуальным эпидемиологическим данным, общемировая численность людей, живущих с данной инфекцией, в 2024 г. превышала 40 млн [1]. Патогенетической особенностью ВИЧ-инфекции является ее способность вызывать необратимые нарушения в работе иммунной системы — вирус избирательно поражает $CD4^+$-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, что приводит к прогрессирующему угнетению клеточного иммунитета. Этот деструктивный процесс развивается поэтапно: от бессимптомной стадии до терминальной фазы заболевания, известной как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), характеризующейся глубоким подавлением защитных сил организма и развитием оппортунистических инфекций и онкологических процессов. Современные антиретровирусные препараты, хотя и позволяют контролировать репликацию вируса, не способны полностью элиминировать его из организма, что делает проблему ВИЧ-инфекции особенно актуальной для медицинской науки и практики [2].

Прогрессирование ВИЧ-инфекции определяется сложным взаимодействием вирусных факторов и индивидуальных особенностей организма хозяина, среди которых ключевую роль играют генетически обусловленные характеристики иммунного ответа [3]. Современные исследования позволили значительно расширить понимание молекулярных механизмов взаимодействия вируса с различными компонентами иммунной системы, однако задача идентификации клинически значимых полиморфных вариантов и их интеграции в комплексные прогностические модели остается актуальной научной проблемой. Выявление ассоциаций между определенными генетическими вариантами и скоростью прогрессирования заболевания (как ускоряющих, так и замедляющих развитие иммунодефицита) представляет особый интерес, поскольку такие исследования способствуют не только углублению знаний о функциональной роли конкретных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции, но и позволяют разрабатывать более точные модели прогнозирования течения заболевания. Отдельную важную задачу представляет выявление ассоциаций между полиморфными вариантами ряда генов и наличием ВИЧ-инфекции, которые вносят вклад в понимание механизмов предрасположенности к инфекции и позволяют разрабатывать модели развития эпидемии. Полученные данные могут стать основой для создания персонализированных подходов к ведению пациентов, учитывающих их генетические особенности и позволяющих оптимизировать терапевтические стратегии [4].

Феномен длительной персистенции ВИЧ в организме объясняется его уникальной способностью

эффективно избегать распознавания и элиминации иммунной системой хозяина [5, 6]. Этот вирус обладает сложным арсеналом молекулярных механизмов, включая высокую частоту мутаций, изменение антигенных детерминант и модуляцию экспрессии вирусных белков, что позволяет ему успешно противостоять как врожденным, так и адаптивным иммунным ответам [7]. В данном контексте особый научный интерес представляют эндогенные иммунологические факторы защиты организма, в частности система интерферонов, играющая ключевую роль в противовирусной защите. Как показывают исследования [8], при вирусной инвазии различные типы клеток — от профессиональных иммунокомпетентных (макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты) до структурных элементов тканей (фибробласты, эпителиоциты) — начинают активную продукцию интерферонов.

Интерферон-α типа 1 (IFN-α 1) представляет собой первую линию иммунной защиты хозяина, играет значимую роль во врожденном иммунном ответе, индуцируя синтез противовирусных белков и мобилизуя иммунные клетки на борьбу с инфекцией [9]. Однако эффективность указанного механизма напрямую зависит от работы рецептора IFN-α (IFNAR), состоящего из двух субъединиц IFNAR1 и IFNAR2, который служит «входными воротами» для интерферонового сигнала, запускающего каскад защитных реакций по пути JAK/STAT. Белок IFNAR1 протяженностью 557 аминокислот кодирует ген, расположенный на длинном плече 21 хромосомы (21q22.1) совместно с генами, кодирующими компоненты других рецепторов IFN (IFNAR2, IFNGR2 и IL10R) в кластере генов рецепторов цитокинов, что типично для функционально связанных генов. Особую важность изучение гена, кодирующего IFNAR1, приобретает в контексте ВИЧ-инфекции, поскольку вирус противодействует этой защитной системе, целенаправленно атакуя ключевые элементы JAK/STAT-пути, нарушая передачу сигнала от рецептора [10, 11].

Цель работы: изучение генотипического и аллельного распределения некоторых полиморфных вариантов гена *IFNAR1* у ВИЧ-инфицированных лиц и оценка ассоциации выявленных вариантов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом исследования служили образцы цельной крови, полученные от 378 ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) и 319 практически здоровых лиц без острых и хронических инфекционных или соматических патологий на момент обследования. Возраст обследованных в целевой группе варьировал от 18 до 73 лет и составил в среднем 38,3 года; мужчин (n=240, 63,49%) в группе было больше, чем женщин (n=138, 36,51%). В контрольной группе возраст варьировал от 18 до 60 лет и составил в среднем 38,9 лет, мужчин (n=166, 52,04%) было незначительно больше, чем женщин (n=153, 47,96%).

Важным аспектом формирования выборки являлся контроль факторов риска заражения ВИЧ. Все участники исследования (как целевой, так и контрольной группы) являются уроженцами и жителями Северо-Западного федерального округа РФ, отрицают причастность к каким-либо группам повышенного риска инфицирования ВИЧ (таким как потребители инъекционных наркотиков, работники коммерческого секса, МСМ, лица, имеющие половые контакты с представителями ключевых групп риска), а также практику рискованного полового поведения (непостоянное использование барьерной контрацепции, множественные половые связи), что предполагает общность социальной и эпидемиологической среды. Данный подход был направлен на минимизацию потенциальной систематической ошибки, связанной с неравной вероятностью встречи с вирусом в сравниваемых группах, и позволяет с большей уверенностью интерпретировать выявленные ассоциации как связанные именно с генетической предрасположенностью, а не с поведенческими факторами.

Выбор в качестве целевой группы пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ был обусловлен необходимостью гарантированно включить в анализ лиц с установленным и подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, исключив возможные ошибки или невыявленную сероконверсию. Данная когорта пациентов находится под постоянным наблюдением, что обеспечило надежность верификации диагноза и доступность необходимых биологических образцов.

Все участники были ознакомлены с целью и методологией исследования и подписали информированное согласие. На проведение данного исследования было получено положительное решение локального Этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» (протокол № 110/а от 27.11.2020 г.).

Экстракцию тотального препарата ДНК/РНК проводили с помощью комплекта реагентов

«РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) с использованием реагента «Гемолитик», согласно инструкции производителя. С применением набора «Реверта-L» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) осуществляли обратную транскрипцию, получая кДНК. Используя матрицу кДНК, проводили амплификацию фрагментов транскрипта гена *IFNAR1*, совместно фланкирующих участок протяженностью 6157 нт., как было показано ранее [12]. Параллельно, используя в качестве матрицы тотальную ДНК, осуществляли секвенирование всех экзонов гена *IFNAR1* с частичным охватом фланкирующих интронных последовательностей, включая анализ промоторного участка и значительного по протяженности интронного сегмента в области, предшествующей промотору, согласно ранее описанной методике [13] с модификацией амплификационной смеси.

Состав амплификационной смеси представлял собой буферный раствор, содержащий трис-HCl pH 8,8 (при 25° C), KCl, 6–7 мМ $MgCl_2$, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, Taq+Phusion-полимеразы. ПЦР проводили при следующих условиях: после денатурации при 95° C в течение 15 минут устанавливают 45 циклов амплификации в режиме: 95° C — 30 сек, 52–60° C — 30 сек, 72° C — 6 мин 30 сек; после 15-го и 30-го циклов элонгация при 72° C — 8 мин; затем финальная элонгация при 72° C — 10 мин. Качество амплификации определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1xTBE), окрашенном бромистым этидием, с использованием системы гельдокументации и последующим анализом на предмет наличия целевых фрагментов и их длины.

Продукты амплификации, как и в дальнейшем продукты секвенирующей реакции, очищали методом спиртового осаждения. Очищенный фрагмент с концентрацией 50–100 нг, в зависимости от нуклеотидного состава анализируемого участка, использовали для постановки секвенирующих реакций с прямых и обратных амплификационных праймеров. Секвенирующую реакцию осуществляли с использованием набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems, США), согласно инструкции производителя. Секвенировали полученные фрагменты анализируемых образцов при помощи генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензионных программ MS Excel, Prizm 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). Осуществляли проверку соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга. Для оценки статистической значимости различий использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса, расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования были выявлены полиморфные варианты как в интронных (преимущественно), так и в экзонных областях гена, однако только для трех позиций определены достоверные различия между ВИЧ-инфицированными лицами и группой контроля: rs2843710 (–654 C/G), rs2257167 (4 экзон, 18339G>C: Val168Leu), rs2856973 (10 интрон, 28767 A>T). Распределение частот генотипов и аллелей указанных полиморфных вариантов представлено в табл. 1.

Для всех указанных полиморфных вариантов проводили оценку соответствия равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1), так как выявленные отклонения от равновесия в исследуемой группе пациентов могут свидетельствовать о влиянии изучаемого генетического полиморфизма на ассоциацию с наличием ВИЧ-инфекции, тогда как аналогичные отклонения в контрольной группе, как правило, указывают либо на ошибки генотипирования, либо на наличие скрытой стратификации в исследуемой популяции. Данный анализ является важным этапом генетико-ассоциативных исследований, поскольку позволяет дифференцировать биологически значимые ассоциации от артефактов, связанных с методологическими ограничениями или особенностями структуры популяции [14].

Распределение генотипов всех исследуемых полиморфных вариантов во всех анализируемых группах соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, что подтверждает репрезентативность сформированных выборок (как целевой, так и контрольной групп) и достоверность полученных данных.

Проведен сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых полиморфных вариантов между группами. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs2843710 — $\chi^2=9,624$ при $p=0,0081$, $df=2$, rs2257167 — $\chi^2=8,623$ при $p=0,0134$, $df=2$, rs2856973 — $\chi^2=10,447$ при $p=0,0054$, $df=2$. В связи с вышесказанным оценили ассоциативную

Таблица 1

Оценка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга

Table 1

Hardy–Weinberg equilibrium assessment of genotype distributions

Полиморфизм	Генотипы, аллели	Контрольная группа (n=319)		ВИЧ-инфицированные лица (n=378)	
		Распределение генотипов, n (%), аллелей	pHWE	Распределение генотипов, n (%), аллелей	pHWE
rs2843710 (–654 C/G)	C/C	122 (38,24)	0,35	167 (44,18)	0,18
	C/G	144 (45,14)		177 (46,83)	
	G/G	53 (16,61)		34 (8,99)	
	C	0,61		0,68	
	G	0,39		0,32	
rs2257167 (G/C Val168Leu)	G/G	265 (83,07)	0,15	296 (78,31)	0,08
	G/C	54 (16,93)		73 (19,31)	
	C/C	0		9 (2,38)	
	G	0,92		0,88	
	C	0,08		0,12	
rs2856973 (28767 A>T)	A/A	105 (32,92)	0,17	149 (39,42)	0,58
	A/T	145 (45,45)		181 (47,88)	
	T/T	69 (21,63)		48 (12,7)	
	A	0,56		0,63	
	T	0,44		0,37	

Примечание: pHWE — уровень значимости при равновесии Харди–Вайнберга.

Note: pHWE is the significance level at Hardy–Weinberg equilibrium.

связь всех изучаемых полиморфных вариантов посредством расчета отношений шансов для трех альтернативных моделей наследования — рецессивной, доминантной и аддитивной, что обеспечило всесторонний анализ потенциального влияния генетических вариантов на восприимчивость к ВИЧ-инфекции (табл. 2).

В связи с нулевой частотой генотипа C/C rs2257167 в контрольной группе, что исключило возможность стандартной оценки ассоциации в рамках рецессивной модели наследования, был проведен альтернативный анализ с применением точного теста Фишера. Данный подход выявил статистически значимую ассоциацию изучаемого

Таблица 2

Оценка ассоциации полиморфных вариантов с ВИЧ-инфекцией

Table 2

Association analysis of genetic polymorphisms with HIV infection

Полиморфизм	Модель	Генотипы	OR	95% ДИ	p
rs2843710 (–654 C/G)	Доминантная	C/C	1		
		G/C–G/G	0,78	0,58–1,06	0,11
	Рецессивная	C/C–G/C	1		0,0024*
		G/G	0,5	0,31–0,79	
	Аддитивная		0,74	0,59–0,93	0,0082*
rs2257167 (G/C Val168Leu)	Доминантная	G/G	1		
		G/C–C/C	1,36	0,93–1,99	0,11
	Рецессивная	G/G–G/C	1		
		C/C	NA	0,00–NA	0,0009*
	Аддитивная		1,47	1,03–2,09	0,03*
rs2856973 (28767 A>T)	Доминантная	A/A	1		
		T/A–T/T	0,75	0,55–1,03	0,075
	Рецессивная	A/A–T/A	1		
		T/T	0,53	0,35–0,79	0,0017*
	Аддитивная		0,73	0,59–0,90	0,0038*

Примечание: * достоверная связь, NA (Not Available) — в рецессивной модели из-за нулевого значения рецессивного генотипа в контрольной группе.

Note: * significant association, NA (Not Available) — in the recessive model due to the zero value of the recessive genotype in the control group.

генотипа с ВИЧ-инфекцией (OR=16,4; 95% ДИ: 0,95–283,58; p=0,0047), что указывает на потенциальную патогенетическую значимость гомозиготного варианта C/C, редко встречающегося в общей популяции. Следует отметить, что малое число образцов, гомозиготных по C/C rs2257167, требует дополнительных исследований на независимой выборке с увеличением ее объема.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует статистически значимую ассоциацию гомозиготного генотипа C/C и минорного аллеля C полиморфного локуса rs2257167 с повышенной предрасположенностью к развитию ВИЧ-инфекции, в то время как гомозиготные генотипы G/G (rs2843710) и T/T (rs2856973) вместе с соответствующими аллелями G и T проявляют выраженный протективный эффект.

Обнаружение ассоциативной связи исследуемых SNP с заболеванием как в рецессивной, так и в аддитивной моделях наследования, свидетельствует о сложном характере влияния данных генетических вариантов на предрасположенность к заболеванию. Выявленные ассоциации в рецессивной модели, предполагающей необходимость гомозиготного состояния минорного аллеля для реализации патологического эффекта, могут отражать такие молекулярные механизмы, как полная потеря функциональной активности кодируемого белка или выраженные конформационные изменения его структуры при гомозиготном генотипе. Параллельно наблюдаемые ассоциации в аддитивной модели, демонстрирующей линейное возрастание риска заболевания с увеличением числа минорных аллелей, характерны для количественных изменений экспрессионного профиля гена и кумулятивного воздействия на соответствующие метаболические пути. Подобное сочетание генетических эффектов указывает на возможность множественных механизмов влияния исследуемых полиморфных вариантов на восприимчивость к ВИЧ-инфекции, а в дальнейшем, возможно, и на ее развитие, включая как регуляторные изменения на уровне транскрипции, так и структурные модификации кодируемого белка, а также предполагает их потенциальное взаимодействие с другими генетическими детерминантами и факторами внешней среды. Полученные данные, с одной стороны, подтверждают значимую роль полиморфных вариантов гена *IFNAR1* в восприимчивости к ВИЧ-инфекции, а с другой — подчеркивают сложную полигенную природу заболевания, где ни один генетический маркер не может рассматриваться как единственный определяющий фактор, что обосновывает необходимость комплексного подхода при изучении молекулярно-генетических основ инфицирования, а также прогрессирования данной патологии.

Хотя полиморфные варианты гена *IFNAR1* были предметом многочисленных исследований, продемонстрировавших их ассоциацию с широким спектром заболеваний, их потенциальная роль в патогенезе ВИЧ-инфекции и генетической предрасположенности к заражению ВИЧ изучена явно недостаточно, что подтверждается дефицитом научных работ по данной тематике. Проведенный анализ охватил хорошо изученные полиморфные варианты, которые широко представлены в популяции и неоднократно исследовались в контексте различных патологических состояний. Выявленная ассоциация полиморфизма rs2257167 с ВИЧ-инфекцией согласуется с данными первоначальных исследований в данной области [13], в которых гомозиготный генотип C/C данного SNP был обнаружен исключительно у пациентов с медленным прогрессированием заболевания, полностью отсутствуя как в группе быстрого прогрессирования, так и в контрольной популяции. Однако полученные результаты противоречат данным более позднего исследования, проведенного на турецкой популяции [15], где статистически значимой связи данного генетического варианта с ВИЧ-инфекцией выявлено не было. Напротив, в случае полиморфизма rs2856973 наблюдаемая в нашем исследовании протективная роль генотипа T/T находит подтверждение в данных турецких исследователей [15], продемонстрировавших его ассоциацию с более высоким уровнем $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с носителями генотипа A/A, но противоречит данным первоначального исследования, не обнаружившего значимой связи этого генетического варианта с заболеванием [13]. Подобные расхождения могут быть обусловлены комплексом методологических и популяционных факторов, включая различия в мощности исследований (объем и структура выборок), критериях формирования клинических групп, а также этногенетической специфике изучаемых популяций, что подчеркивает важность учета этих параметров при сравнительном анализе генетических ассоциаций.

Обнаруженная протективная роль генотипа G/G rs2843710, не отмечавшаяся в предыдущих исследованиях, представляет особую ценность для пони-

мания генетических механизмов устойчивости к ВИЧ-инфекции. Примечательно, что согласно имеющимся данным, указанный генотип ассоциирован со снижением транскрипционной активности [16], а также со снижением экспрессии не только гена *IFNAR1*, но и других ключевых компонентов интерферонового пути — *OAS1* и *MX1*, по сравнению с альтернативными генотипическими вариантами (C/C и C/G) [17]. Это наблюдение позволяет предположить существование сложного механизма генетической регуляции противовирусной защиты, при котором модуляция экспрессии нескольких генов интерферонового каскада может в совокупности определять устойчивость к ВИЧ-инфекции.

Экспериментальные данные, полученные на модельных системах *in vivo* с использованием лабораторных мышей, предоставляют дополнительные доказательства в поддержку этого предположения. Исследования на ВИЧ-инфицированных гуманизированных мышиных моделях продемонстрировали, что ингибирование IFNAR1 приводило к восстановлению общего количества человеческих Т-лимфоцитов, включая ВИЧ-специфические Т-клеточные клоны, несмотря на наблюдаемое усиление вирусной репликации и активацию иммунного ответа [18]. Это согласуется с данными экспериментов с использованием нокаутированных по *IFNAR1* мышей о том, что генетическое выключение IFNAR1 обеспечивает частичную защиту от нейропатологии и поведенческих нарушений, индуцированных HIVgp120 [19].

Заключение. Настоящее исследование раскрывает взаимосвязь между полиморфизмом гена *IFNAR1* и предрасположенностью к ВИЧ-инфекции, демонстрируя его значимую, но не исключительную роль в развитии заболевания. Полученные данные подчеркивают полигенную природу заболевания, где различные полиморфные варианты могут оказывать противоположные эффекты.

Результаты исследования углубляют понимание молекулярных механизмов ВИЧ-инфекции и открывают перспективы для персонализированных подходов к профилактике и лечению. Дальнейшие исследования должны быть направлены на комплексное изучение генетических взаимодействий, нелинейных патогенетических взаимосвязей и индивидуальных особенностей иммунного ответа, что позволит разработать более эффективные стратегии контроля заболевания. Особое внимание следует уделить изучению взаимодействия вирусных белков с элементами иммунной системы, что остается ключевым аспектом в исследовании инфекционной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2024 epidemiological estimates. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet (access date: 14.08.2025).
2. McMyn N.F., Varriale J., Fray E.J., Zitzmann C., MacLeod H., Lai J., Singhal A., Moskovljevic M., Garcia M.A., Lopez B.M., Hariharan V., Rhodehouse K., Lynn K., Tebas P., Mounzer K., Montaner L.J., Benko E., Kovacs C., Hoh R., Simonetti F.R., Laird G.M., Deeks S.G., Ribeiro R.M., Perelson A.S., Siliciano R.F., Siliciano J.M. The latent reservoir of inducible, infectious HIV-1 does not decrease despite decades of antiretroviral therapy // *J. Clin. Invest*. 2023. Vol. 133, No. 17. P. e171554. doi: 10.1172/JCI171554.
3. Schemelev A.N., Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Reingardt D.E., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian A.A. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024 // *Viruses*. 2024. Vol. 16. P. 1682. https://doi.org/10.3390/v16111682.
4. Ivanov S., Lagunin A., Filimonov D., Tarasova O. Network-based analysis of OMICs data to understand the HIV-host interaction // *Front. Microbiol*. 2020. Vol. 11. P. 1314. doi: 10.3389/fmicb.2020.01314.
5. Hendricks C.M., Cordeiro T., Gomes A.P., Stevenson M. The Interplay of HIV-1 and Macrophages in Viral Persistence // *Front Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 646447. doi: 10.3389/fmicb.2021.646447.
6. Delannoy A., Poirier M., Bell B. Cat and Mouse: HIV Transcription in Latency, Immune Evasion and Cure/Remission Strategies // *Viruses*. 2019. Vol. 11, No. 3. P. 269. doi: 10.3390/v11030269.
7. Balasubramaniam M., Pandhare J., Dash C. Immune Control of HIV // *J. Life Sci. (Westlake Village)*. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 4–37. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6714987/
8. Swiecki M., Colonna M. Type I interferons: diversity of sources, production pathways and effects on immune responses // *Curr. Opin Virol*. 2011. Vol. 1, No. 6. P. 463–475. doi: 10.1016/j.coviro.2011.10.026.
9. Ali S., Mann-Nüttel R., Schulze A., Richter L., Alferink J., Scheu S. Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 778. doi: 10.3389/fimmu.2019.00778.

10. Nguyen N.V., Tran J.T., Sanchez D.J. HIV blocks Type I IFN signaling through disruption of STAT1 phosphorylation // *Innate Immun*. 2018. Vol. 24, No. 8. P. 490–500. doi: 10.1177/1753425918803674.
11. Wang Y., Qian G., Zhu L., Zhao Z., Liu Y., Han W., Zhang X., Zhang Y., Xiong T., Zeng H., Yu X., Yu X., Zhang X., Xu J., Zou Q., Yan D. HIV-1 Vif suppresses antiviral immunity by targeting STING // *Cell Mol Immunol*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 108–121. doi: 10.1038/s41423-021-00802-9.
12. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Ануфриева Е.В., Басина В.В., Машков И.А., Ширшова Н.Ю., Кусевицкая М.Б., Горская О.А., Тотолян А.А. Прогностическая оценка развития гепатоцеллюлярной карциномы на основе определения полиморфизма гена человека IFNAR-1 и/или его экспрессии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024. Т. 69, № 7. С. 349–357. [Ostankova Y.V., Serikova E.N., Anufrieva E.V., Basina V.V., Mashkov I.A., Shirshova N.Yu., Kusevitskaya M.B., Gorskaya O.A., Totolian A.A. Prognostic assessment of hepatocellular carcinoma development based on the determination of human IFNAR-1 gene polymorphism and/or its expression. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2024, Vol. 69, No. 7, pp. 349–357 (In Russ.)]. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-7-349-357.
13. Diop G., Hirtzig T., Do H., Coulonges C., Vasilescu A., Labib T., Spadoni J.L., Therwath A., Lathrop M., Matsuda F., Zagury J.F. Exhaustive genotyping of the interferon alpha receptor 1 (IFNAR1) gene and association of an IFNAR1 protein variant with AIDS progression or susceptibility to HIV-1 infection in a French AIDS cohort // *Biomed Pharmacother*. 2006. Vol. 60, No. 9. P. 569–577. doi: 10.1016/j.biopha.2006.08.002.
14. Salanti G., Amountza G., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power // *Eur. J. Hum. Genet*. 2005. Vol. 13, No. 7. P. 840–848. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201410.
15. Pekkoc-Uyanik K.C., Todurga-Seven Z.G., Shahzadi A., Sonmez H., Mercan S., Mete B., Tabak F. Next-generation sequencing of CCR5, CXCR4, and IFNAR1 variants in relation to HIV-1 disease progression and ART response // *Sci. Rep*. 2025. Vol. 15, No. 1. P. 26511. doi: 10.1038/s41598-025-11843-9.
16. Mhandire D.Z., Mhandire K., Magadze M., Wonkam A., Kengne A.P., Dandara C. Genetic variation in toll like receptors 2, 7, 9 and interleukin-6 is associated with cytomegalovirus infection in late pregnancy // *BMC Med. Genet*. 2020. Vol. 21, No. 1. P. 113. doi: 10.1186/s12881-020-01044-8.
17. Zou R., Zhang G., Li S., Wang W., Yuan J., Li J., Wang Y., Lin Y., Deng Y., Zhou B., Gao G.F., Liu Y. A functional polymorphism in *IFNAR1* gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection // *Sci Rep*. 2015. Vol. 5. P. 18541. doi: 10.1038/srep18541.
18. Cheng L., Yu H., Li G., Li F., Ma J., Li J., Chi L., Zhang L., Su L. Type I interferons suppress viral replication but contribute to T cell depletion and dysfunction during chronic HIV-1 infection // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, No. 12. e94366. doi: 10.1172/jci.insight.94366.
19. Singh H., Ojeda-Juárez D., Maung R., Shah R., Roberts A.J., Kaul M. A pivotal role for Interferon-α receptor-1 in neuronal injury induced by HIV-1 // *J. Neuroinflammation*. 2020. Vol. 17, No. 1. P. 226. doi: 10.1186/s12974-020-01894-2.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: *17.08.2025 г.*

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — *А. А. Тотолян, Ю. В. Останкова*. Вклад в сбор данных — *В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, Ю. В. Останкова*. Вклад в анализ данных — *В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев*. Вклад в подготовку рукописи — *Ю. В. Останкова, В. С. Давыденко, А. А. Тотолян*.

Сведения об авторах:

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2270–8897;

Давыденко Владимир Сергеевич — 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: vladimir_david@mail.ru; ORCID 0000–0003–0078–9681;

Щемелев Александр Николаевич — кандидат биологических наук, 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;

Тотолян Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; заведующий кафедрой иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0003–4571–8799.

УДК 616.36-002.2:616-036.2:616-036.8
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-73-82

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВТОРИЧНОЙ СКРЫТОЙ ВГС-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ КУРСА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ

[1]Д. Л. Сулима, [2,3]В. В. Рассохин[*], [2,4]С. С. Сулейманова

[1]Многопрофильная медицинская клиника «Эксклюзив», Санкт-Петербург, Россия

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

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

[4]Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции, динамику развития фиброза печени и внепеченочных проявлений у пациентов после курса первичной безинтерфероновой терапии и достижения авиремии РНК ВГС.

Материалы и методы. Проведено ретро- и проспективное одноцентровое поисковое исследование с участием 125 амбулаторных пациентов с хронической ВГС-инфекцией, прошедших углубленное обследование и получивших лечение в условиях негосударственной медицинской клиники Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2024 г. Выполнена оценка динамики развития фиброза печени, клинико-лабораторных показателей, характера внепеченочных проявлений ВГС-инфекции на фоне безинтерфероновой терапии. Подтверждение эрадикации ВГС осуществлялось на основании отсутствия РНК ВГС одновременно и в плазме крови и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было показано достоверное влияние эрадикации ВГС в отношении регресса фиброзных и дистрофических изменений в печени (у 63,4% пациентов наблюдали регресс фиброза печени; $p<0,05$), а также нормализации биохимических показателей и маркеров ВГС-ассоциированного синдрома LGSI (Low Grade Systemic Inflammation; системного воспаления низкой интенсивности). У 32% пациентов после эрадикации ВГС сохранялся лабораторный феномен бессимптомной смешанной криоглобулинемии или симптомокомплекс криоглобулинемического васкулита. Распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса лечения препаратами прямого противовирусного действия (ППВД) составила 4,8%, а ее исходами явились рецидив виремии, спонтанный клиренс РНК ВГС и сохранение персистенции РНК ВГС в МЛПК. Потенциальными предикторами трансформации виремической формы хронической ВГС-инфекции во вторичную скрытую ВГС-инфекцию можно рассматривать отсутствие регресса фиброза печени, внепеченочных проявлений, нормализации уровня активности АЛТ и «воспалительных» индексов NLR, MLR, PLR на этапе оценки устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель после завершения первичной безинтерфероновой терапии.

Заключение. Таким образом, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией наряду с системным положительным влиянием курса первичной безинтерфероновой терапии и достижением авиремии РНК ВГС в ряде случаев (4,8%) наблюдается отсутствие иммунологического (неполный иммунологический ответ) и вирусологического ответа. Полученные результаты у пациентов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения представляют определенный клинико-эпидемиологический интерес, указывают на целесообразность оптимизации диспансерного наблюдения для оценки рисков и вероятности развития вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии, необходимость дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова: вирус гепатита С (ВГС), скрытая ВГС-инфекция, фиброз печени, внепеченочные проявления, лейкоцитарные индексы

[*] Контакт: *Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru*

PREVALENCE, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES OF SECONDARY LATENT HCV INFECTION AFTER A COURSE OF INTERFERON-FREE THERAPY

[1]D. L. Sulima, [2,3]V. V. Rassokhin, [2,4]S. S. Suleimanova*

[1]Multidisciplinary Medical Clinic EXCLUSIVE, St. Petersburg, Russia

[2]St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

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

[4]Clinical Infectious diseases Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg, Russia

The aim. To evaluate the prevalence of secondary latent HCV infection, as well as the dynamics of hepatic fibrosis and extrahepatic manifestations in patients who achieved HCV RNA aviremia after a course of primary interferon-free therapy.

Material and methods. A retro- and prospective single-center exploratory study was conducted with the participation of 125 patients with chronic HCV infection who underwent in-depth examination and received treatment at a non-governmental medical clinic in St. Petersburg in the period from 2015 to 2024. Changes in clinical and laboratory markers of liver fibrosis and extrahepatic manifestations were evaluated in dynamics. HCV eradication was achieved in the absence of HCV RNA in blood plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Results and discussion. The study showed a significant effect of HCV eradication on the regression of fibrotic and dystrophic changes in the liver (63.4% of patients had regression of liver fibrosis; $p<0.05$), as well as normalization of biochemical parameters and markers of HCV-associated LGSI syndrome (Low Grade Systemic Inflammation). After HCV eradication, 32% of patients retained the laboratory phenomenon of asymptomatic mixed cryoglobulinemia or a symptom complex of cryoglobulinemic vasculitis. The prevalence of secondary latent HCV infection after a course of treatment with direct antiviral drugs (DAAs) was 4.8%, and its outcomes were recurrence of viremia, spontaneous clearance of HCV RNA, and persistence of HCV RNA in PBMCs. The absence of regression of liver fibrosis, extrahepatic manifestations, and normal liver function can be considered potential predictors of the transformation of the viremic form of chronic HCV infection into a secondary latent HCV infection.

Conclusion. Thus, in patients with chronic HCV infection, along with the systemic positive effect of the course of primary interferon-free therapy and the achievement of HCV RNA aviremia, in some cases (4.8%) there is a lack of immunological (incomplete immunological response) and virological response. The results obtained in patients in the near and long-term follow-up periods are of certain clinical and epidemiological interest, indicate the expediency of optimizing outpatient follow-up to assess the risks and likelihood of developing secondary latent HCV infection after a course of interferon-free therapy, and the need for further multicenter studies.

Keywords: hepatitis C virus (HCV), latent HCV infection, liver fibrosis, extrahepatic manifestations, leukocyte indices

* Contact: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru*

© Сулима Д.Л. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сулима Д.Л., Рассохин В.В., Сулейманова С.С. Распространенность и клинико-эпидемиологические последствия вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 73–82, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-73-82.

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

For citation: Sulima D.L., Rassokhin V.V., Suleimanova S.S. Prevalence, clinical and epidemiological consequences of secondary latent HCV infection after a course of interferon-free therapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 73–82, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-73-82.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), остается глобальной проблемой общемирового и российского здравоохранения [1]. Появление эффективной и безопасной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ППДП) позволило сделать осязаемой перспекти-

ву элиминации вируса из популяции [1, 2]. Известно, что эрадикация ВГС в большинстве случаев приводит к регрессу фиброзных изменений в печени и внепеченочных проявлений ВГС-инфекции, однако сведений о последних, в том числе касающихся динамики маркеров системного воспаления низкой интенсивности, ассоциированных с ВГС, крайне мало [3, 4]. Даже после эрадикации ВГС вследствие проведения успешной противовирусной терапии (ПВТ) ПППД стойкую акриоглобулинемию регистрируют только в 50% случаев, а нормализацию или снижение уровня активности в крови ревматоидного фактора — примерно в 33% случаев [5–7]. Механизмы, лежащие в основе сохранения продукции криоглобулинов после клиренса ВГС, полностью не ясны. Есть небезосновательные предположения, что пролиферация В-клеток у HCV-пациентов с криоглобулинемическим васкулитом (КВ) может достигать автономной фазы вне зависимости от ВГС, о чем свидетельствует сохранение клонов В-клеток, положительных по t(14;18) [8].

Также в нашей стране очень мало исследований, посвященных феномену скрытой персистенции вируса в несывороточных резервуарах (мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК), гепатоцитах, клетках костного мозга) после курса ППППД, ее предикторам и клинико-эпидемиологическим последствиям [9, 10]. Существование скрытой (латентной, оккультной) формы ВГС-инфекции в течение многих лет остается спорным вопросом, однако результаты современных методов молекулярно-генетической диагностики подтверждают возможность репликации РНК ВГС в МЛПК, гепатоцитах и клетках костного мозга у пациентов с неоднократными отрицательными результатами тестирования РНК ВГС в сыворотке с помощью «чувствительной» (порог детекции 15 МЕ/мл) ПЦР [11–13]. Предполагают, что в основе развития скрытой формы инфекции лежат способность ВГС ускользать от иммунного ответа, квазивидовое разнообразие вируса в организме, а также генетическая адаптация к репликации в разных клеточных и тканевых компартментах [14–16]. Показано, что распространенность скрытой ВГС-инфекции варьирует от 5,5–12,0% у пациентов после ППППД-терапии до 20,8–57,0% у пациентов с криптогенным заболеванием печени и достигает 31% у людей с коинфекцией ВИЧ/ВГВ [17–22]. Небезынтересно, что скрытая ВГС-инфекция методом случайной выборки была выявлена у 4,8% здоровых людей из общей популяции [22]. Разброс полученных результатов в одних и тех же популяциях связан с отсутствием единой методологии исследования и разной чувствительностью используемых тест-систем: ОТ-ПЦР в реальном времени (real-time RT-PCR), «гнездная» ПЦР (nested RT-PCR), ПЦР с предшествующей митогенной стимуляцией иммунных клеток [17]. Скрытую форму ВГС-инфекции зачастую описывают как более легкую форму заболевания, вызывающую менее тяжелое повреждение печени [23]. Тем не менее, низкоуровневая репликация ВГС в несывороточных резервуарах у пациентов с авиремией РНК ВГС может способствовать не только прогрессированию печеночного фиброза и увеличению риска возникновения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), но и сохранению внепеченочных проявлений ВГС-инфекции [24, 25].

В качестве предикторов развития скрытой формы ВГС-инфекции после курса терапии ППППД описаны высокая «стартовая» концентрация РНК ВГС в крови (вирусная нагрузка), цирротическая стадия хронического воспалительного процесса в печени, предшествовавший опыт ПВТ, 1b субтип ВГС, а также отсутствие достоверной динамики нейтрофильно-лимфоцитарного индекса NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) на этапе оценки состояния УВО12 [26–28].

Цель: оценить распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции, динамику развития фиброза печени (ФП) и внепеченочных проявлений у пациентов после курса первичной безинтерфероновой терапии и достижения авиремии РНК ВГС.

Материалы и методы. В исследование были включены 125 пациентов с диагнозом «Хронический вирусный гепатит С» (хроническая ВГС-инфекция), которые проходили обследование и получали лечение в амбулаторных условиях под наблюдением врачей научно-клинического отделения инновационной гепатологии негосударственной медицинской клиники ЭКСКЛЮЗИВ (ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив»; ОГРН 5067847102846; Санкт-Петербург) в период с сентября 2015 г. по декабрь 2024 г. Критерием включения в исследование было отсутствие в анамнезе любого опыта ПВТ ВГС-инфекции, как с помощью ППППД, так и интерферон-содержащих режимов.

Обследование перед лечением включало в себя общеклинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические, серологические методы, скрининг на коинфекции, а также консультации врачей смежных специальностей

(гастроэнтеролог, эндокринолог, ревматолог, невролог, стоматолог, дерматовенеролог, акушер-гинеколог, терапевт, кардиолог, офтальмолог и др.) с целью диагностики внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции.

Для выявления РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГG использовали отечественные наборы реагентов «Вектор-Бест» и «АмплиСенс». Серологические маркеры ВГС, ВГВ, ВИЧ в крови определяли с использованием реагентов Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария); РНК ВГС в МЛПК: WBC/tf (White Blood Cells total fraction; тотальный лейкоцитарный клеточный пул) и PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells) тестировали с помощью тест-системы «АмплиСенс HCV-FL» с порогом детекции 100 МЕ/мл. Методика выделения иммунных клеток периферической крови подробно описана в предыдущих работах авторов [9, 10].

Неинвазивную оценку стадии ФП проводили комплексно, с помощью лабораторного теста FibroTest (Bio Predictive; Франция), инструментального метода вибрационно-контролируемой транзиентной эластографии (VCTE) на аппарате FibroScan 502 (Echosens; Франция), медицинских калькуляторов FIB-IV и APRI. Наличие и выраженность жировой дистрофии печени (стеатоза) оценивали с помощью лабораторного теста SteatoTest (Bio Predictive; Франция).

Для оценки активности КВ применяли Бирмингемскую шкалу BVAS 3.0 (Birmingham Vasculitis Activity Score; v.3.0). Наличие эндотелиальной дисфункции оценивали на основании результатов определения в крови уровня антигена фактора Виллебранда (VWF, antigen) с учетом групповой принадлежности крови конкретного пациента.

Также обследование пациентов включало расчет индексов системного воспаления: NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) и SII (systemic immune-inflammation index). При динамическом наблюдении за пациентами проводили оценку изменения клинико-лабораторных параметров на этапе окончания курса терапии и спустя еще 12 недель.

Схемы противовирусной терапии. Все пациенты получали оригинальные генотип-специфические (n=49; 32,2%) или пангенотипные (n=76; 60,8%) ППДП по схемам: 3D-режим PTV/r/OBV+ +DSV±RBV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+ +Dasabuvir±Ribavirin) — 36 (28,8%) пациентов; LED/SOF±RBV (Ledipasvir/Sofosbuvir±Ribavirin) — 12 (9,6%) пациентов; GZR/EBV (Grazoprevir/Elbasvir) — 1 (0,8%) пациент; DCV+SOF± ±RBV (Daclatasvir+Sofosbuvir±Ribavirin) — 24 (19,2%) пациента; VEL/SOF (Velpatasvir/Sofosbuvir) — 20 (16%) пациентов; GLE/PIB (Glecaprevir/Pibrentasvir) — 32 (25,6%) пациента. ПВТ назначали в соответствии с актуальными российскими и международными клиническими рекомендациями [29–34]. У большинства пациентов (n=100; 80%) длительность терапии составила 12 недель.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «SPSS 27.0». Критерием статистической значимости считали величину $p<0,05$, а при $0,05\leqslant p<0,1$ отмечали статистическую тенденцию. Для количественных показателей рассчитывали средние значения со стандартными отклонениями (M±SD) или медианы с квартилями *Me* (IQR). Для сравнения зависимых совокупностей количественных показателей использовали параметрический (парный T-критерий) и непараметрические (Уилкоксона, Фридмана) критерии. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Зависимость количественных переменных оценивали путем парной линейной регрессии.

Критерии эффективности ПВТ.

Вирусологический ответ. Согласно общепринятым правилам, в качестве критерия достижения состояния УВО12 (устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после завершения терапии) рассматривали лабораторный феномен авиремии РНК ВГС в плазме крови с нижним порогом детекции 15 МЕ/мл [29–34]. С учетом особенностей данной работы, предполагавших дополнительное ПЦР-тестирование РНК ВГС в МЛПК, применяли уточняющий термин — «плазменный» устойчивый вирусологический ответ (пУВО12). В случае отрицательного результата ПЦР-тестирования РНК ВГС в МЛПК использовали термин плазменно-клеточный УВО (пкУВО12), что свидетельствовало в пользу искоренения ВГС [9, 10].

Выделяли 3 варианта вирусологической неудачи ПВТ: 1) ППДП-неконтролируемая виремия РНК ВГС; 2) низкоуровневая репликация РНК ВГС в иммунных клетках PBMCs/WBC периферической крови (клиническая форма — вторичная скрытая ВГС-инфекция); 3) рецидив виремии РНК ВГС.

В качестве критерия достижения *биохимического ответа* рассматривали нормализацию уровня активности печеночно-клеточных ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП. В качестве критериев достижения

иммунологического ответа рассматривали акриоглобулинемию, регресс клинических проявлений КВ, исчезновение аутоантител, нормализацию уровня активности РФ и значения показателя антигена фактора Виллебранда. *Метаболический ответ* у пациентов с выявленными на этапе обследования нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа) и жировой дистрофией печени оценивали по динамике уровня гликемии, значений показателя индекса ИР (HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и повторному SteatoTest.

Результаты и их обсуждение. *Вирусологический ответ*. Эрадикация ВГС после успешного курса первичной безинтерфероновой терапии, подтвержденная пкУВО12, была достигнута у 118 (94,4%) из 125 пациентов, находившихся под наблюдением. У остальных 7 пациентов (5,6%) констатировали различные варианты вирусологических неудач, в том числе ПППД-неконтролируемую виремию РНК ВГС (n=1; 0,8%) и вторичную скрытую ВГС-инфекцию (n=6; 4,8%). Схожий показатель распространенности вторичной скрытой ВГС-инфекции, составивший 5,5%, в своем исследовании показала А. А. Дземова [35].

Для оценки отдаленных результатов лечения и вероятности возникновения рецидива виремии РНК ВГС пациентов со скрытой формой ВГС-инфекции наблюдали дальше конечной точки (M=15,3±8,5 нед; 95% ДИ 6,4–24,2). В ходе наблюдения зарегистрированы следующие исходы: 1) спонтанный клиренс РНК ВГС из МЛПК спустя 26 недель наблюдения (n=1); 2) стойкая персистенция РНК ВГС в МЛПК в течение 24 недель без рецидива виремии РНК ВГС (n=3); 3) рецидив виремии РНК ВГС спустя 3 и 15 недель (n=2). Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией представлена в табл. 1.

Биохимический ответ. У всех пациентов, достигших состояния полного пкУВО12, наблюдали нормализацию уровня активности АЛТ в крови (снижение *Me* с 75 до 15 Ед/л, p<0,001). У пациента с ПППД-неконтролируемой виремией РНК ВГС уровень активности АЛТ сохранялся стабильно высоким на всех этапах наблюдения. У половины (3/6) пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией, включая двух пациентов, у которых впоследствии произошел рецидив виремии РНК ВГС, и одного пациента с сохранявшейся низкоуровневой персистенцией РНК ВГС, наблюдали стойкую некровоспалительную активность в печени, уровень активности АЛТ не достигал нормальных значений. Интересно, что у другой половины «пациентов-неудачников»

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией (n=6)

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients with occult HCV infection (n=6)

Показатель	Пациенты					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	38	44	45	46	37	47
Пол	м	ж	м	м	м	м
Длительность ХГС, лет	6	5	30	2	19	10
Генотип/субтип ВГС	1b	1b	3a	1b	3a	3a/b
Количество РНК ВГС в крови, МЕ/мл	8 685 107	2 900 000	1 200 000	82 000	5 900 000	626 967
Коинфекции	HGV (HPgV)	HBV	—	HBV	—	HBV
Коморбидность	ЛГМ, НР-гастрит	—	ЖКБ, НР-гастрит	Болезнь Крона	НР-гастрит	НР-гастрит
Схема ПВТ ПППД	PrOD 12 нед	PrOD 12 нед	DCV+SOF 12 нед	LED/SOF 12 нед	DCV+SOF 12 нед	VEL/SOF 12 нед
Исход скрытой вторичной ВГС-инфекции	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Рецидив виремии РНК ВГС	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Спонтанный клиренс РНК ВГС из МЛПК	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Рецидив виремии РНК ВГС
АЛТ, ед./л (в динамике)						
Начало ПВТ	208	100	69	220	117	179
УВО12	19	177	28	19	50	70

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
Фиброз (METAVIR) (в динамике)						
Начало ПВТ	F2	F0	F3	F0	F2	F3
УВО12	F2	F0	F2	F0	F2	F3
Криокрит, %						
Начало ПВТ	0	5	0	0	6	0
УВО12	—	2	—	—	5	—

Примечания: ХГС — хронический гепатит С; ВГС — вирус гепатита С; РНК — рибонуклеиновая кислота; HGV — hepatitis G virus; HPgV — Human pegivirus; HBV — hepatitis B virus; ЛГМ — лимфогрануломатоз; НР — *Helicobacter pylori*; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); DCV+SOF — Daclatasvir + Sofosbuvir; LED/SOF — Ledipasvir/Sofosbuvir; VEL/SOF — Velpatasvir/Sofosbuvir; МЛПК — мононуклеарные лейкоциты периферической крови; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ПВТ — противовирусная терапия; УВО12 — устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после завершения противовирусной терапии.

Notes: CHC — chronic hepatitis C; RNA — ribonucleic acid; HGV — hepatitis G virus; HPgV — Human pegivirus; HBV — hepatitis B virus; LGM — lymphogranulomatosis; HP — *Helicobacter pylori*; CL — cholelithiasis; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); DCV+SOF — Daclatasvir + Sofosbuvir; LED/SOF — Ledipasvir/Sofosbuvir; VEL/SOF — Velpatasvir/Sofosbuvir; PBMCs — peripheral blood mononuclear cells; ALT — alanine aminotransferase; AVT — antiviral therapy; SVR12 — sustained virological response 12 weeks after completion of antiviral therapy.

была выявлена нормализация уровня активности АЛТ на этапе оценки УВО12 (см. табл. 1).

Динамика уровня неинвазивных маркеров фиброза печени. Исходно у 39 (31,2%) из 125 пациентов значимых фиброзных изменений в печени выявлено не было, фиброз F0–F1, F1, F1–F2 и F2 ст. диагностировали у 46 (36,8%) пациентов. «Продвинутый» ФП был диагностирован в 32% случаев: F3 и F3–F4 ст.— у 12 (9,6%) пациентов, F4 ст. (цирроз печени функционального класса Child-A) — у 28 (22,4%) пациентов.

Были установлены значимые ($p<0,001$) прямые корреляционные связи значений индексов медицинских калькуляторов FIB-IV и APRI-test как между собой, так и со значениями неинвазивного лабораторного теста FibroTest и инструментального метода VCTE/FibroScan_502 (рисунок).

Все выявленные связи имели заметную и высокую тесноту по новой шкале и шкале Чеддока. У большинства пациентов (52/82; 63,4%), достигших состояния полного пкУВО12, наблюдали достоверный регресс фиброза печени. Отсутствие значимой динамики в развитии ФП регистрировали примерно у каждого третьего больного (25/82; 30,5%). У 5 наблюдавшихся пациентов (в 6,1% случаев) ФП прогрессировал.

У одного пациента с исходным ЦП класса Child-A спустя 248 недель после эрадикации вируса был диагностирован ГЦР (гепатоцеллюлярный рак). Лишь у одного из 6 пациентов с сохранявшейся после курса первичной безинтерфероновой терапии «несывороточной» репликацией ВГС регистрировали регресс ФП.

Иммунологический ответ. Более чем у половины пациентов (77/125; 61,6%) перед началом ПВТ были выявлены различные ВГС-ассоциированные иммуноопосредованные внепеченочные проявления, в числе которых следует отметить

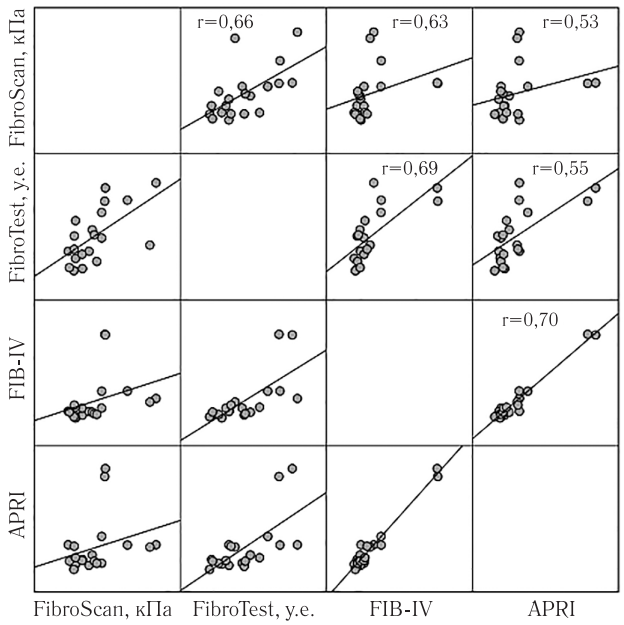

Рисунок. Корреляционные связи между значениями неинвазивных методов оценки печеночного фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С перед началом ПВТ

Figure. Correlations between the values of noninvasive methods for assessing the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C before starting antiviral therapy

криоглобулинемический васкулит (n=22), аутоиммунный тиреоидит (n=16), бессимптомную криоглобулинемию (n=14), внекритериальную серопозитивность по РФ (n=13) и антинуклеар-

ным антителам (ANA; Antinuclear Antibodies) (n=6), «сухой» синдром (n=4) и В-клеточную неходжкинскую лимфому (n=2). Почти у половины (32/77; 42%) этих пациентов наблюдали различные комбинации внепеченочных проявлений. Методом линейной регрессии была выявлена значимая прямая корреляционная связь умеренной тесноты (ρ=0,481; p=0,044) между длительностью срока инфицирования ВГС и значением показателя криокрита. Среди пациентов, достигших после курса ПВТ ПППД полного пкУВО12 и исходно имевших СК/КВ и аутоантитела (РФ, ANA), полный иммунологический ответ наблюдали у 68% (36/53), в то время как у остальных пациентов (17/53; 32%), достигших эрадикации вируса, и еще у 2 пациентов со скрытой вторичной ВГС-инфекцией и СК/КВ иммунологический ответ достигнут не был (см. табл. 1).

Динамика показателей метаболического статуса. Различные варианты нарушений углеводного обмена в виде СД 2-го типа и/или ИР были выявлены у 26% (32/125) находившихся под наблюдением пациентов. У большинства обследованных пациентов (53/85; 62,4%) имел место стеатоз печени, в том числе 1 стадия — у 22 пациентов (25,8%), 2 и 3 стадии — у 22 (25,8%) и 9 (10,5%) пациентов соответственно. Несмотря на то, что на фоне эрадикации ВГС была отмечена оптимизация эффективности лечения пациентов пероральными сахароснижающими препаратами, констатировали лишь статистическую тенденцию (p=0,072) к улучшению значения показателя индекса HOMA-IR. У абсолютного большинства пациентов (80/85; 94,1%), достигших эрадикации ВГС, регистрировали статистически значимый регресс стеатоза печени (p<0,001).

Динамика уровней прогностических лейкоцитарных индексов. У всех пациентов, достигших состояния полного пкУВО12, было отмечено изменение значений показателей расчетных лейкоцитарных индексов NLR, MLR, PLR (табл. 2).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность ПВТ оригинальными ППДП в части достижения эрадикации ВГС, купирования некровоспалительного процесса в печени, регресса ФП и жировой дистрофии печени, а также нормализации уровней лабораторных показателей системного воспаления низкой интенсивности.

Сохранение у определенной части пациентов, «освободившихся» от ВГС, метаболических и иммуноопосредованных внепеченочных проявлений

Таблица 2

Описательно-сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов с хронической ВГС-инфекцией, достигших состояния пкУВО12 (n=118)

Table 2

Descriptive and comparative analysis of the dynamics of clinical, laboratory and instrumental parameters of patients with chronic HCV infection who have achieved SVR12 (n=118)

Признаки	Начало курса ПВТ	Завершение курса ПВТ	Спустя 12 недель после окончания курса ПВТ	p-value
1	2	3	4	5
Фиброз (METAVIR)				
VCTE/FibroScan_502, кПа; n=58	14,54±7,67; 95% ДИ=7,44–21,64	—	8,95±3,14; 95% ДИ=6,04–11,86	0,021
FibroTest, у.е.; n=90	0,65±0,22; 95% ДИ=0,54–0,76	—	0,46±0,17; 95% ДИ=0,38–0,55	<0,001
FIB-IV (индекс)	1,54 [1,13–3,00]	—	1,27 [1,10–2,41]	0,009
APRI-test (индекс)	0,80 [0,50–1,35]	—	0,45 [0,36–050]	<0,001
АЛТ (Ед/л)	75 [49–129]	17 [13–22]	15 [12–21]	<0,001
Стеатоз, у.е.; n=85	0,46 [0,36–0,67]	—	0,10 [0,15–0,30]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,18 [4,78–6,23]	—	5,10 [4,65–5,59]	0,317
HOMA-IR (индекс); n=30	2,63 [1,48–5,19]	—	3,05 [2,27–5,12]	0,072
Ревматоидный фактор, МЕ/мл; n=43	38 [18–66]	18 [13–43]	14 [10–35]	<0,001
Криокрит, %; n=36	4 [2–6]	—	0 [0–2]	<0,001
Активность КВ (BVAS v.3.0), баллы; n=22	9 [3–13]	—	2 [0–6]	<0,001
Фактор Виллебранда (антиген), % нормы; n=11	205±29; 95% ДИ=185–225	—	162±58; 95% ДИ=123–201	0,006

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
ФНО-альфа, мг/мл; n=25	18,50 [11,52–43,17]	7,20 [5,87–11,67]	7,27 [5,65–7,95]	<0,001
СРБ, мг/л; n=25	5,62 [3,71–8,27]	—	1,00 [0,13–2,80]	<0,001
NLR (индекс)	1,63 [1,19–2,16]	1,42 [1,05–1,95]	1,50 [1,21–1,87]	0,019
PLR (индекс)	100,00 [77,34–142,14]	107,59 [77,89–148,85]	93,93 [68,95–137,01]	0,022
MLR (индекс)	0,27 [0,20–0,34]	0,22 [0,18–0,30]	0,23 [0,17–0,32]	0,009
SII (индекс)	315,98 [222,01–447,86]	302,54 [201,54–414,40]	285,56 [192,49–420,37]	0,344

Примечания: ПВТ — противовирусная терапия; VCTE — Vibration-Controlled Transient Elastography; ДИ — доверительный интервал; FIB-IV — Fibrosis-4; APRI — AST to Platelet Ratio Index; АЛТ — аланинаминотрансфераза; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; КВ — криоглобулинемический васкулит; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа; СРБ — С-реактивный белок; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR — platelet-to-lymphocyte ratio; MLR — monocyte-to-lymphocyte ratio; SII — systemic immune-inflammation index.

Notes: AVT — antiviral therapy; VCTE — Vibration-Controlled Transient Elastography; CI — confidence interval; FIB-IV — Fibrosis-4; APRI — AST to Platelet Ratio Index; ALT — alanine aminotransferase; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; KV — cryoglobulinemic vasculitis; TNF-alpha — tumor necrosis factor-alpha; CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR — platelet-to-lymphocyte ratio; MLR — monocyte-to-lymphocyte ratio; SII — systemic immune-inflammation index.

может указывать на необратимость глубоких системных изменений, инициированных ВГС в организме, и диктует необходимость дальнейшего наблюдения таких пациентов врачами соответствующих специальностей (ревматолог, эндокринолог, гематолог и др.).

Говоря о возможных предикторах скрытой персистенции ВГС в несывороточных резервуарах (гепатоцитах, МЛПК, клетках костного мозга), следует отметить высокое (>800 000 МЕ/мл) и сверхвысокое (>6 000 000 МЕ/мл) количество РНК ВГС в крови перед началом лечения у 4 из 6 пациентов, что согласуется с данными зарубежных исследователей [23]. В то же время ни у кого из этих пациентов не было цирротической стадии хронического гепатита и преобладания какого-то определенного генотипа/субтипа, несмотря на описание в литературе лимфотропных штаммов 1b субтипа ВГС. Обращает на себя внимание отсутствие биохимического и иммунологического ответов и регресса ФП у большинства данных пациентов. Также нельзя не отметить тот факт, что все пациенты, не добившиеся успеха в лечении, получали 12-недельные курсы ПВТ ПППД. Эти сведения указывают на необходимость более тщательной оценки достижения эрадикации ВГС, не ограниченной только отсутствием РНК ВГС в плазме крови, а ориентированной также на динамику уровня активности АЛТ, стадии ФП и маркеров внепеченочных проявлений. Говоря о лейкоцитарных индексах, следует отметить, что мы получили значимое снижение значений показателей индексов NLR, MLR и PLR у пациентов, которые достигли состояния полного пкУВО12 (см. табл. 2). С учетом объективных ограничений проведенного исследования (одноцентровое, относительно небольшая выборка) отсутствие значимой разницы индексов NLR (p=0,119), MLR (p=0,223) и PLR (p=0,135) у пациентов, не достигших успехов в ПВТ, позволяет сделать лишь осторожные предварительные выводы о прогностической роли этих индексов в отношении отсутствия эрадикации ВГС.

Таким образом, учитывая быстрорастущую группу пациентов, достигших состояния УВО12, оцененного по уровню содержания РНК ВГС в крови после курса безинтерфероновой терапии ПППД, принципиальное значение имеет установление истинной распространенности скрытой вторичной ВГС-инфекции и ее клинико-эпидемиологической значимости путем долгосрочного контроля пациентов в многоцентровых исследованиях.

Заключение. В ходе многолетнего одноцентрового ретро- и проспективного исследования был показан статистически значимый благоприятный характер влияния эрадикации ВГС в отношении воспалительного процесса в печени, ФП, жировой дистрофии печени, метаболических и иммуноопосредованных внепеченочных проявлений, эндотелиальной дисфункции и маркеров системного воспаления низкой интенсивности. Распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии оригинальными ПППД составила 4,8%, а ее исходами явились спонтанный (без повторной терапии) клиренс РНК ВГС, стойкая персистенция РНК ВГС в МЛПК и рецидив виремии РНК ВГС. Потенциальными предикторами развития вторичной скрытой ВГС-инфекции можно рассматривать

отсутствие нормализации уровня активности АЛТ в крови, отсутствие динамики в развитии ФП, внепеченочных проявлений и индексов NLR, MLR, PLR на этапе оценки состояния УВО12.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization, 2024.
2. Pisano M.B., Giadans C.G., Flichman D.M. et al. Viral hepatitis update: Progress and perspectives // *World J. Gastroenterol.* 2021. Jul. 14; Vol. 27, No. 26. P. 4018–4044. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4018.
3. Bonacci M., Lens S., Londono M.C. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. P. 575–583. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158. e571.
4. Adinolfi L., Nevola R., Guerrera B. et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 33. P. 1379–1382.
5. Gragnani L., Visentini M., Fognani E. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia // *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016. Vol. 64. P. 1473–1482. doi: 10.1002/hep.28753.
6. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 1282–1299. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010.
7. Emery J.S., Kuczynski M., La D. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. doi: 10.1038/ajg.2017.49.
8. Giannelli F., Moscarella S., Giannini C. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation // *Blood.* 2003. Vol. 102. P. 1196–1201. doi: 10.1182/blood-2002-05-1537.
9. Яковлев А., Сулима Д., Ларионов В. и др. Авиремическая низкоуровневая репликация РНК ВГС в иммунных клетках крови PBMC/WBC (вторичная оккультная инфекция) как один из результатов первичной безинтерфероновой DAA-терапии в реальной клинической практике у ПВТ-наивных пациентов с хронической виремией RNA HCV (описание серии случаев) // *Врач.* 2020. Т. 31, № 2. С. 57–64. [Yakovlev A., Sulima D., Larionov V. et. al. Low-aviremic hepatitis C virus (HCV) RNA replication in the immune blood PBMCs/WBC (secondary occult HCV infection) as one of the primary interferon-free DAA therapy-naïve patients with chronic HCV RNA viremia (a description of a series of cases). *Vrach*, 2020, Vol. 31, No. 2, pp. 57–64 (In Russ.)].
10. Сулима Д.Л., Сулейманова С.С., Яковлев А.А. и др. Вирусологические неудачи первичной безинтерфероновой терапии у больных с хронической виремией RNA HCV и успешная повторная безинтерфероновая терапия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2022. Т. 14 (3). С. 100–109. [Sulima D.L., Suleymanova S.S., Yakovlev A.A. et al. Virological failures of primary interferon-free therapy in patients with chronic HCV RNA viremia and successful repeated interferon-free therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 3, pp. 100–109 (In Russ.)].
11. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. и др. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // *Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии.* 2005. Т. XV, № 2. С. 73–79 [Bushuyeva N.V., Krel P.E., Isayeva Ye.I. et al. Markers of hepatitis C virus in hepatic tissue, serum and mononuclear cells of peripheral blood in patients with chronic hepatitis with extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Proctology*, 2005, Vol. XV, No. 2, pp. 73–79 (In Russ.)].
12. Вишневская Т.В., Масалова О.В., Альховский С.В. Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С // *Медицинская иммунология.* 2008, Т. 10, № 4–5. С. 397–404 [Vishnevskaya T.V., Masalova O.V., Al'khovskiy S.V. Detection of hepatitis C virus-specific reolication markers in peripheral blood mononuclears from the patients with chronic hepatitis C. *Medical immunology*, 2008, Vol. 10, No. 4–5, pp. 397–404 (In Russ.)].
13. Castillo I., Pardo M., Salas C. et al. Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients in Whom the Etiology of Persistently Abnormal Results of Liver-Function Tests Is Unknown // *J. Infect. Dis.* 2004 Vol. 189. P. 7–14. doi: 10.1086/380202.
14. Agnello V., Abel G., Elfahal M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1999. Vol. 96, No. 22. P. 12766–12771.
15. Russelli G., Pizzillo P., Iannolo G. et al. HCV replication in gastrointestinal mucosa: Potential extra-hepatic viral reservoir and possible role in HCV infection recurrence after liver transplantation // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. e0181683. doi: 10.1371/journal.pone.0181683.
16. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. P. 634–643.
17. Wróblewska A., Bielawski K.P., Sikorska K. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus // *J. Clin. Med.* 2021. Dec. Vol. 10, No. 24. P. 5874. doi: 10.3390/jcm10245874.

18. Esaki T., Suzuki N., Yokoyama K. et al. Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Liver Cirrhosis Associated with Negative Serum HCV Tests but Positive Liver Tissue HCV RNA // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 279–282. doi: 10.2169/internalmedicine.43.279.
19. Saad Z.M., Ghany W.A.E., Khalifa R. et al. Occult HCV infection in liver transplanted patients: frequency and consequences // *Clin. Exp. Hepatol.* 2022. Jun; Vol. 8, No. 2. P. 125–131. doi: 10.5114/ceh.2022.115116.
20. Pardo M., López-Alcorocho J.M., Rodríguez-Iñigo E. et al. Comparative study between occult hepatitis C virus infection and chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* 2007. Vol. 14. P. 36–40. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00783.x.
21. Bokharaei-Salim F., Keyvani H., Esghaei M. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in the Iranian patients with human immunodeficiency virus infection // *J. Med. Virol.* 2016. Vol. 88. P. 1960–1966. doi: 10.1002/jmv.24474.
22. Hedayati-Moghaddam M.R., Soltanian H., Ahmadi-Ghezeldasht S. Occult hepatitis C virus infection in the Middle East and Eastern Mediterranean countries: A systematic review and meta-analysis // *World J. Hepatol.* 2021. Vol. 13. P. 242–260. doi: 10.4254/wjh.v13.i2.242.
23. Manickam C., Martinot A.J., Jones R.A. et al. Hepatic immunopathology during occult hepacivirus re-infection // *Virology.* 2017. Vol. 512. P. 48–55. doi: 10.1016/j.virol.2017.08.037.
24. Comar M., Molin G.D., D'Agaro P. et al. HBV, HCV, and TTV detection by in situ polymerase chain reaction could reveal occult infection in hepatocellular carcinoma: Comparison with blood markers // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59. P. 526–529. doi: 10.1136/jcp.2005.033050.
25. Hanafy A.S., Seleem W.M., Basha M. et al. Residual hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cell as a risk factor for hepatocellular carcinoma after achieving a sustained virological response: A dogma or fiction // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 31:1275–1282. doi: 10.1097/MEG.0000000000001459.
26. Wróblewska A., Lorenc B., Cheba M. et al. Neutrocyte-to-lymphocyte ratio predicts the presence of a replicative hepatitis C virus strand after therapy with direct-acting antivirals // *Clin. Exp. Med.* 2019. Aug; Vol. 19, No. 3. P. 401–406. doi: 10.1007/s10238-019-00561-y.
27. Meng X., Wei G., Chang Q. et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 45. P. 72–77. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.025.
28. Mekky M.A., Sayed H.I., Abdelmalek M.O. et al. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: a multi-center study // *Infect. Drug. Resist.* 2019. Jan 22; Vol. 12. P. 273–279. doi: 10.2147/IDR.S181638. PMID: 30774394; PMCID: PMC6348965.
29. КР МЗ РФ «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» 2018.
30. КР МЗ РФ «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» 2021.
31. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
33. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69. P. 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
34. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020 // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73 (5). P. 1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
35. Дземова А.А. Клинико-лабораторная характеристика исходов хронического вирусного гепатита С с учетом этиотропной терапии: дис. ... канд. мед. наук / Дземова Александра Андреевна; науч. рук. Е. В. Эсауленко; ФБУН «СПб НИИЭиМ им. Пастера», 2022. 139 с.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *20.05.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *Д. Л. Сулима, В. В. Рассохин, С. С. Сулейманова*; вклад в сбор данных — *Д. Л. Сулима, С. С. Сулейманова*; вклад в анализ данных и выводы — *Д. Л. Сулима, В. В. Рассохин, С. С. Сулейманова*. Вклад в подготовку рукописи — *Д. Л. Сулима, В. В. Рассохин, С. С. Сулейманова*.

Сведения об авторах:

Сулима Дмитрий Леонидович — доктор медицинских наук, медицинский директор многопрофильной медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ», врач-инфекционист, заведующий отделением инновационной гепатологии медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ»; 199058, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 2б; e-mail: uncledimamed@mail.ru; ORCID 0000–0002–3735–5783; SPIN 1934–1788;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, 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-код 3390–9457;

Сулейманова Сафура Сардаровна — 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; врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; e-mail: safuraalieva@gmail.com; ORCID 0000–0002–2822–8686; SPIN 8470–4353.

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5:616-079
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-83-89

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО И T-SPOT ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1]В. С. Боровицкий[*], [2,3]М. В. Синицын, [4]М. В. Горбунова, [4]С. Л. Бабак

[1]Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, Россия
[2]Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия
[3]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия
[4]Российский университет медицины, Москва, Россия

Цель исследования. Определить диагностическую значимость аллергена туберкулезного рекомбинантного и T-SPOT для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. У 25 пациентов — 72,0% (18/25) мужского и 28,0% (7/25) женского пола с верифицированным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией проведено иммунологическое исследование с использованием с аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) и T-SPOT-тест. Метод статистического моделирования — простая логистическая регрессия, вычисление отношение правдоподобия для интервалов количества CD4-лимфоцитов.

Результаты и их обсуждение. С уровня CD4-лимфоцитов 200 кл/мкл кривая вероятности положительного результата пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным резко увеличивается и, начиная с уровня CD4-лимфоцитов 600 кл/мкл (минимальный порог здорового человека), принимает вероятность, близкую к 1,0 (100%). Для иммунологической пробы T-SPOT кривая вероятности положительного результата пробы более 50% при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, примерно около 100 кл/мкл и при уровне CD4-лимфоцитов чуть выше 200 кл/мкл кривая вероятности приближается к 1,0 (100%).

Заключение. В диагностических затруднительных случаях у больного ВИЧ-инфекцией для обнаружения туберкулеза при снижении числа CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл предпочтительнее использовать иммунологическую пробу с T-SPOT.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, T-SPOT, аллерген туберкулезный рекомбинантный

[*] Контакт: *Боровицкий Владислав Семенович, qwertyuiop54@yandex.ru*

DIAGNOSTIC VALUE OF RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN AND T-SPOT FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

[1]V. S. Borovitsky[*], [2,3]M. V. Sinitsyn, [4]M. V. Gorbunova, [4]S. L. Babak

[1]Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia
[2]National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia
[3]Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia
[4]Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the study. To determine the diagnostic significance of recombinant tuberculosis allergen and T-SPOT for the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection.

Materials and methods. In 25 patients (72.0% (18/25) male and 28.0% (7/25) female), who had verified tuberculosis in combination with HIV infection, an immunological study was performed using the recombinant tuberculosis allergen and the T-SPOT test. The statistical modeling method was simple logistic regression, calculating the likelihood ratio for intervals of the number of CD4 lymphocytes.

Results and discussion. From the CD4 lymphocyte level of 200 cells/μl, the probability curve of a positive test result with the recombinant tuberculosis allergen increases sharply and, starting from the CD4 lymphocyte level of 600 cells/μl (the minimum threshold of a healthy person), takes on a probability close to 1.0 (100%). For the T-SPOT immunological test, the probability

curve of a positive test result is more than 50% at a CD4 lymphocyte level of less than 200 cells/μll, approximately 100 cells/μll, and at a CD4 lymphocyte level slightly above 200 cells/μl, the probability curve approaches 1.0 (100%).
Conclusion. In diagnostically difficult cases in a patient with HIV infection, it is preferable to use an immunological test with T-SPOT to detect tuberculosis when the number of CD4 lymphocytes decreases to less than 200 cells/μl.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, T-SPOT, recombinant tuberculosis allergen

* Contact: *Borovitsky Vladislav Semenovich, qwertyuiop54@yandex.ru*

© Боровицкий В.С. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Боровицкий В.С., Синицын М.В., Горбунова М.В., Бабак С.Л. Диагностическая значимость аллергена туберкулезного рекомбинантного и T-SPOT для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 83–89, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-83-89.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.
For citation: Borovitsky V.S., Sinitsyn M.V., Gorbunova M.V., Babak S.L. Diagnostic value of recombinant tuberculosis allergen and T-spot for the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 83–89, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-83-89.

Введение. Инфекция *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) стала одной из основных причин смертности среди пациентов, болеющих ВИЧ-инфекцией. Фактически треть смертей среди них вызвана туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения сообщает о 9,6 млн случаев туберкулеза во всем мире в 2014 г. и 1,2 млн случаев туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией [1]. При этом число болеющих туберкулезом в мире за 2019 г. составило около 10 млн человек. Из числа последних 8,2% имеют ВИЧ-инфекцию. Туберкулез ответственен за каждый десятый случай смерти: 1,4 млн, включая 208 тыс. с ВИЧ-инфекцией [2]. В сравнении: в 2020 г. этот показатель составил 1,3 млн, включая 680 тыс. больных ВИЧ-инфекцией [3]. Высокие показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией срочно требуют нового подхода к практической диагностике туберкулеза [4, 5].

«Золотым стандартом» диагностики активного туберкулеза остается бактериологическое выделение культуры *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и/или биопсии ткани, однако эти методы отнимают много времени [6, 7].

За последние 20–25 лет в качестве иммунодиагностического метода был разработан анализ, основанный на высвобождении γ-интерферона для выявления пациентов, страдающих туберкулезом. Этот тест — по сути, анализ крови, который выявляет иммунный ответ на специфические антигены *Mycobacterium tuberculosis* (белок ESAT-6 и CFP-10) *in vitro*. В настоящее время для диагностики туберкулеза в клинике рекомендуются и доступны два коммерческих иммунологических теста: иммуноферментный анализ T-SPOT.TB (T-SPOT (Oxford Immunotec, Абингдон, Великобритания) и иммуноферментный анализ (QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-IT), Cellestis, Карнеги, Австралия) [8, 9]. Однако ограничения этих тестов для практического применения в клинической работе вызвали широкомасштабные споры, особенно в популяции лиц с ослабленным иммунитетом. С учетом того что в России для иммунологического выявления туберкулеза используется кожный тест — аллерген туберкулезный рекомбинантный, наряду с вышеупомянутыми тестами, крайне важно провести комплексную оценку эффективности иммунологических тестов для диагностики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией на основе наших исследований, чтобы дать обоснованные рекомендации для врачей.

Цель исследования: определить диагностическую значимость аллергена туберкулезного рекомбинантного и T-SPOT для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Дизайн исследования: одноцентровое сплошное ретроспективное исследование больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией по типу серии случаев.

Методы статистического анализа. Для статистического анализа набранного клинического

материала была подготовлена база данных в табличном процессоре Excel Microsoft (версия 2003). Процедуры статистического анализа и создание диаграмм выполнялись с помощью статистического пакета Medcalc (версия 17.1). Качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности с использованием оценок критерия Пирсона (χ^2) (критерий хи-квадрат) без поправки Иейтса на непрерывность в связи с ее излишней консервативностью для числа степеней свободы df=1. Уровень значимости (P), то есть максимально приемлемую вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу в данном исследовании, установлена в 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков использовалась модель логистической регрессии. Для зависимых признаков с двумя градациями на основе уравнений логистической регрессии проводился ROC-анализ. Для построения диагностического правила, позволяющего оценить риск события у пациентов, использовался метод статистического моделирования — простая логистическая регрессия (для выявления признаков, имеющих наибольший вес). Возможность использования данного метода обусловлена соблюдением нами определенных условий, а именно: возможность принятия зависимым параметром только двух значений (0 — нет, 1 — да), все остальные (независимые) параметры, задействованные в анализе, могут принимать любые значения. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. В нашей работе: 1 — признак выявлен, 0 — не выявлен. Нами при проведении ROC-анализа без построения ROC-кривых для оценки значимости входных переменных использовался показатель: отношение правдоподобия для интервалов количества CD4-лимфоцитов — это отношение вероятности получить положительный результат для положительного исхода к вероятности получить положительный результат для отрицательного исхода [10, 11].

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов, болеющих ВИЧ-инфекцией, поступивших на обследование и лечение в специализированное инфекционное отделение больницы г. Москвы с 2022 по 2024 г. После проведения комплекса диагностических мероприятий у 75,4% (49/65) пациентов был подтвержден специфический туберкулезный процесс, у 6,2% (4/65) был выявлен микобактериоз, у 18,5% (12/65) — иные неспецифические заболевания. Пациентам проводились: сбор анамнеза (обращалось внимание на начало и динамику развития заболевания), общее клиническое обследование (преобладающие симптомы и синдромы), рентгенологическое, лабораторное и микробиологическое исследование. При этом 25 пациентам — 72,0% (18/25) мужского и 28,0% (7/25) женского пола с верифицированным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией проведены иммунологическое исследование с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) и T-SPOT-тест.

Впервые выявленный туберкулез был обнаружен у 80% (20/25) пациентов. Характеристика форм туберкулеза и наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Patient characteristics

Признаки	Кол-во пациентов, % (абс.), n=25
Инфильтративный туберкулез	36 (9)
Диссеминированный туберкулез	44 (11)
Милиарный туберкулез	8 (2)
Очаговый туберкулез	8 (2)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	4 (1)
МБТ(+) по посеву мокроты	36 (9)
Получал АРВТ	52 (13)

Наибольшее число больных было с диссеминированной формой туберкулеза — 44%, табл. 1.

Результаты и их обсуждение. Показатели иммунологических исследований в зависимости от числа CD4-лимфоцитов представлены в табл. 2.

Статистически значимо с наибольшей площадью под кривой (0,910) (**p<0,0001**) с наибольшей чувствительностью и специфичностью положительный результат теста в зависимости от числа CD4-лимфоцитов характерен для АТР, в сравнении с T-SPOT и сочетания АТР+T-SPOT табл. 2.

Графики площади под кривой для положительного результата иммунологических проб и их сочетания

с чувствительностью и специфичностью в зависимости от числа CD4-лимфоцитов представлены на рис. 1.

тельностью и специфичностью наглядно представлены на рис. 2.

Таблица 2

Значение показателей иммунологических исследований

Table 2

The significance of immunological research indicators

Показатель	ROC (AUC) ±Sea	95% ДИb	p	Индекс Юдена	Точка отсечения (кл/мкл) CD4-лимфоцитов	Se	Sp
АТР	0,910±0,0929	0,689–0,992	**<0,0001**	0,8333	>279	83,3	100,0
T-SPOT	0,782±0,145	0,510–0,945	0,0524	0,5385	>124	53,9	100,0
АТР+T-SPOT	0,712±0,111	0,498–0,874	0,0570	0,3750	>279	37,5	100,0
МБТ(+) в посеве мокроты *	0,521±0,0952	0,374–0,666	0,8244	0,2040	≤15	23,5	96,9

Примечание: ROC — площадь под кривой, a — по Делонг и соавт. (1988); Se — среднеквадратическая ошибка; ДИ — доверительный интервал; b — биномиальный точный; Se — чувствительность; Sp — специфичность; * — представлено для сравнения.

Note: ROC — Area under the curve; a — according to DeLong et al. 1988; Se — root mean square error; CI — confidence interval; b — binomial exact; Se — sensitivity; Sp — specificity; * — presented for comparison.

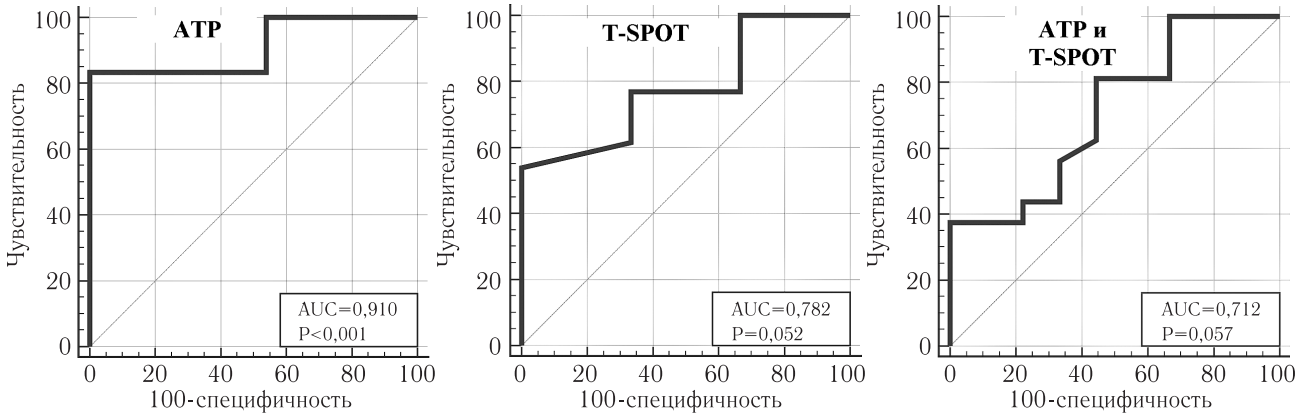

Рис. 1. График кривой ROC (AUC) положительных значений иммунологических показателей в зависимости от числа CD4-лимфоцитов

Fig. 1. Graph of the ROC curve (AUC) of positive values of immunological indicators depending on the number of CD4 lymphocytes

Точки отсечения для положительных значений иммунологических показателей в зависимости от числа CD4-лимфоцитов с наибольшей чувстви-

Значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл характерны для 57,9% (11/19) пациентов с отрицательным результатом пробы с АТР

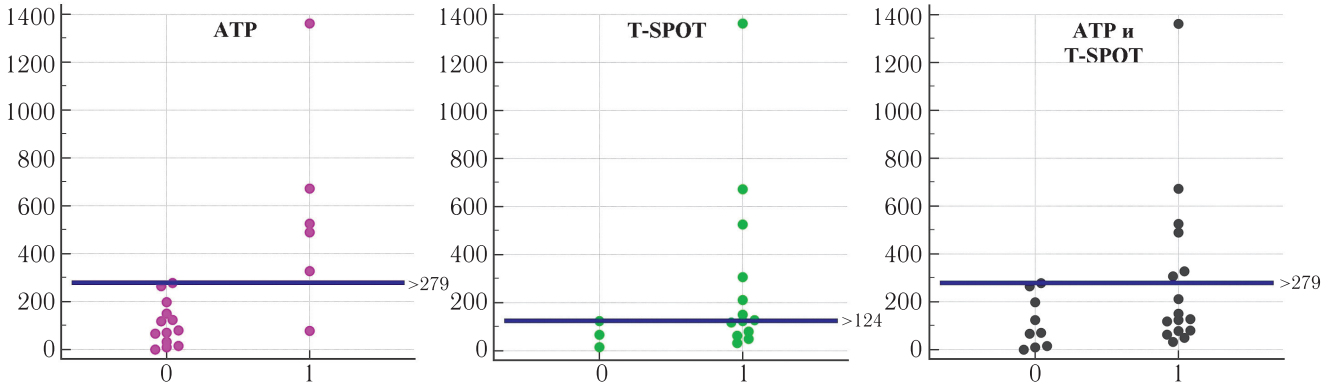

Рис. 2. Точки отсечения для положительных значений иммунологических показателей в зависимости от числа CD4-лимфоцитов с наибольшей чувствительностью и специфичностью

Fig. 2. Cut-off points for positive values of immunological parameters depending on the number of CD4 lymphocytes with the highest sensitivity and specificity

и 5,3% (1/19) с положительным, 200–1400 кл/мкл характерны для 26,3% (5/19) с положительным и 10,5% (2/19) с отрицательным результатом пробы с ATP со статистически значимым различием между ними (p=0,002). Значение отношения правдоподобия 0,197 для значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл соответствует умеренному снижению вероятности примерно на 30%, 5,417 для значения интервала числа CD4-лимфоцитов 200–1400 кл/мкл соответствует умеренному увеличению вероятности примерно на 30% (табл. 3).

Значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл характерны для 28% (7/25) пациентов с отрицательным результатом сочетания пробы с ATP+T-SPOT и 36% (9/25) с положительным, 200–1400 кл/мкл характерны для 28% (7/25) с положительным и 8% (2/25) с отрицательным результатом сочетания пробы с ATP+T-SPOT без статистически значимого различия между ними. Значение отношения правдоподобия 0,723 для значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл соответствует незначительному снижению вероятности примерно на 7,5%, 1,969 для значения интервала числа CD4-

Таблица 3

Отношение правдоподобия иммунологических исследований в зависимости от числа CD4-лимфоцитов

Table 3

Likelihood ratio of immunological studies depending on the number of CD4 lymphocytes

Показатель	Интервал числа CD4-лимфоцитов, кл/мкл	Положительный результат	Отрицательный результат	χ^2; p	Отношение правдоподобия (95% ДИ)
ATP (n=19)	0–200	5,3% (1)	57,9% (11)	8,146; 0,002	0,197 (0,032–1,197)
	200–1400	26,3% (5)	10,5% (2)	8,146; 0,002	5,417 (1,441–20,361)
	Всего	31,6% (6)	68,4% (13)	—	—
T-SPOT (n=16)	0–200	50% (8)	18,7% (3)	1,678; 0,098	0,615 (0,400–0,946)
	200–1400	31,3% (5)	0	—	∞ (0,168–∞)
	Всего	81,3% (13)	18,7% (3)	—	—
ATP+T-SPOT (n=25)	0–200	36% (9)	28% (7)	1,159; 0,142	0,723 (0,415–1,261)
	200–1400	28% (7)	8% (2)	1,159; 0,142	1,969 (0,514–7,539)
	Всего	64% (16)	36% (9)	—	—

Значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл характерны для 18,7% (3/16) пациентов с отрицательным результатом пробы с T-SPOT и 50% (8/16) с положительным, 200–1400 кл/мкл характерны для 31,3% (5/16) с положительным результатом пробы с T-SPOT без статистически значимого различия между ними. Значение отношения правдоподобия 0,615 для значения интервала числа CD4-лимфоцитов 0–200 кл/мкл соответствует незначительному снижению вероятности примерно на 10%, табл. 3.

лимфоцитов 200–1400 кл/мкл соответствует незначительному увеличению вероятности примерно на 15% (см. табл. 3).

Стоит обратить внимание, что примерная оценка снижения/повышения вероятности имеют точность в пределах 10%.

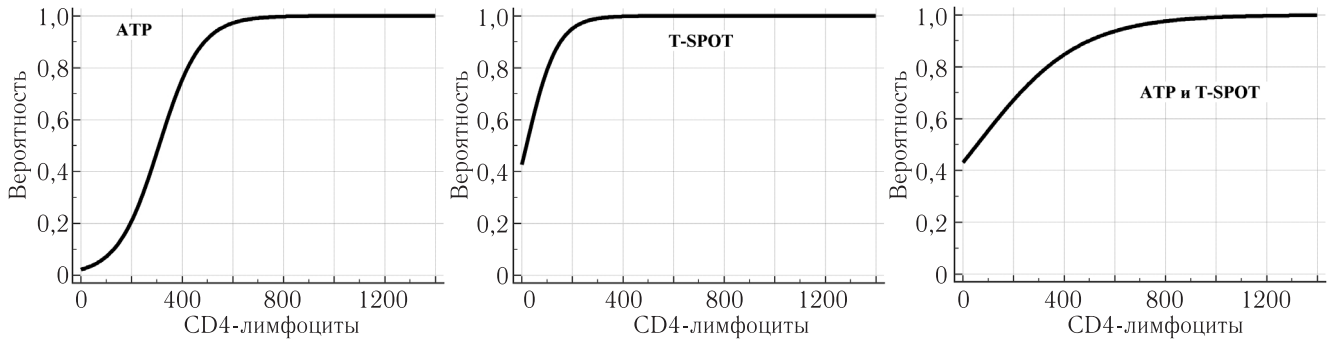

Рис. 3. Вероятность положительных значений иммунологических показателей в зависимости от числа CD4-лимфоцитов
Fig. 3. Probability of positive values of immunological indicators depending on the number of CD 4 lymphocytes

На рис. 3 наглядно представлены кривые вероятности положительных значений иммунологических показателей в зависимости от числа CD4-лимфоцитов.

Таким образом, больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4-лимфоцитов

менее 200 кл/мкл использование иммунологической пробы с АТР нецелесообразно и не имеет никакого диагностического смысла. Наглядно это видно на рис. 3. Начиная с уровня CD4-лимфоцитов 200 кл/мкл кривая вероятности положительного результата пробы с АТР резко увеличивается и, начиная с уровня CD4-лимфоцитов 600 кл/мкл (минимальный порог здорового человека), принимает вероятность, близкую к 1,0 (100%). При этом для иммунологической пробы T-SPOT кривая вероятности положительного результата пробы более 50% при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, примерно около 100 кл/мкл и при уровне CD4-лимфоцитов чуть выше 200 кл/мкл кривая вероятности приближается к 1,0 (100%). То есть данные кривые вероятности положительного результата от числа CD4-лимфоцитов для АТР и T-SPOT очень наглядно демонстрируют нам различие между данными тестами (рис. 3).

В диагностических затруднительных случаях у больного ВИЧ-инфекцией для обнаружения туберкулеза при снижении числа CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл предпочтительнее использовать иммунологическую пробу с T-SPOT.

По результатам систематического обзора и метаанализа [11] объединенная чувствительность и специфичность анализа T-SPOT была рассчитана на основе четырех исследований с общим числом 444 человек после исключения неопределенных событий. Объединенная чувствительность анализа T-SPOT для активного туберкулеза, подтвержденного ростом культуры МБТ, составила 89% (95% ДИ, 66–97%), тогда как объединенная специфичность анализа T-SPOT составила 87% (95% ДИ, 38–99%) [13–16].

Объединенная чувствительность и специфичность анализа QFT-IT составила 69 и 76% соответственно для диагностики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, что было сопоставимо с результатами других исследований, в которых чувствительность и специфичность варьировались от 61–76,7 до 72–76,1% соответственно [17, 18]. Эти эксперименты показали, что анализ QFT-IT недостаточно чувствителен и специфичен для отбора реальных пациентов с активным туберкулезом или исключения людей, не страдающих им, среди больных ВИЧ-инфекцией. При использовании QFT-IT более 30% пациентов с активным туберкулезом могут быть пропущены, а более 20% пациентов без активного туберкулеза могут считаться как имеющие туберкулез. Объединенная чувствительность и специфичность анализа T-SPOT достигали 89 и 87% соответственно, что указывает на то, что анализ T-SPOT может иметь большую точность для различения случаев активного туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, чем анализ QFT-IT. При этом авторы [12] замечают, что проведенный ими систематический обзор и метаанализ, по-видимому, предполагает, что иммунологические тесты играют ограниченную роль в диагностике активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Однако использованные ими исследования имеют ограничения: в них пациенты не дифференцировались по числу CD4-лимфоцитов, а почти во всех использованных ими исследованиях сообщалось о медианном количестве CD4-лимфоцитов менее 400 кл/мкл. А выявленный ими факт, что анализ T-SPOT может иметь большую точность для различения случаев активного туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, подтверждается и нашим исследованием.

Заключение. В диагностических затруднительных случаях у больного ВИЧ-инфекцией для обнаружения туберкулеза при снижении числа CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл предпочтительнее использовать иммунологическую пробу с T-SPOT.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf. Accessed 29 Nov 2015.
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf 25.11.2024.
3. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization. 2021. 57 p.
4. Yu L., Mo P., Wei Z., Fu R., Yang M., Ji B. et al. Development and evaluation of a new interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-infected individuals in China // *Infect. Dis. (Lond.)*. 2015. Vol. 47. P. 237–243. doi: 10.3109/00365548.2014.988749.
5. Грабовская М.С., Мотанова Л.Н., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Возможности кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным как предиктора развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным иммунным статусом // *Вестник ЦНИИТ*. 2024. Т. 8, № 3. С. 42–51. [Grabovskaya M.S., Motanova L.N., Kudlai D.A., Doctorova N.P. Possibilities of a skin test with recombinant tuberculosis

allergen as a predictor of tuberculosis development in HIV-infected patients with different immune status. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*, 2024, Vol. 8, No. 3, pp. 42–51 (In Russ.)]. https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-8-3-42-51.

6. World Health Organization. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2015. http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/181164/1/9789241549172_eng.pdf. Accessed 29 Nov 2015.
7. Cai R., Chen J., Guan L., Sun M., Sun Y., Shen Y. et al. Relationship between T-SPOT.TB responses and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infected patients with active tuberculosis // *Biosci Trends*. 2014. Vol. 8. P. 163–168. doi: 10.5582/bst.2014.01032.
8. Whitworth H.S., Scott M., Connell D.W., Dongés B., Lalvani A. IGRAs — the gateway to T cell based TB diagnosis // *Methods*. 2013. Vol. 61. P. 52–62. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.12.012.
9. Hamada Y., Cirillo D. M., Matteelli A., Penn-Nicholson A., Rangaka M. X., Ruhwald M. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis // *Eur. Respir. J.* 2021. Nov 25. Vol. 58, No. 5. P. 2100167. doi: 10.1183/13993003.00167-2021.
10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. [Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors, and reviewers / trans. from English edited by V. P. Leonov. Moscow: Publishing house Practical Medicine, 2011. 480 p. (In Russ.)]
11. Петри А., Сэйбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics / translated from English under the editorship of V. P. Leonov. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2009. 168 p. (In Russ.)].
12. Huo Zhen-yu, Peng Li. Accuracy of the interferon-γ release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis*. 2016. Vol. 16. P. 350. Published online 2016 Jul 22. doi: 10.1186/s12879-016-1687-8.
13. Leidl L., Mayanja-Kizza H., Sotgiu G., Baseke J., Ernst M., Hirsch C. et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35. P. 619–626. doi: 10.1183/09031936.00045509.
14. Markova R., Todorova Y., Drenska R., Elenkov I., Yankova M., Stefanova D. Usefulness of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-Infected patients in Bulgaria // *Biotechnol. Biotech. Equip*. 2009. Vol. 23. P. 1103–1108. doi: 10.1080/13102818.2009.10817622.
15. Cattamanchi A., Ssewenyana I., Davis J.L., Huang L., Worodria W., den Boon S. et al. Role of interferon-gamma release assays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with advanced HIV infection // *BMC Infect Dis*. 2010. Vol. 10. P. 75. doi: 10.1186/1471-2334-10-75.
16. Tan C., Hung C., Lai C., Liao C., Chou C., Huang Y. et al. Diagnosis of active tuberculosis by enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in HIV-infected patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2010. Vol. 53. P. 546–547. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bc467f.
17. Santin M., Muñoz L., Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. P. e32482. doi: 10.1371/journal.pone.0032482.
18. Chen J., Zhang R., Wang J., Liu L., Zheng Y., Shen Y. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. P. e26827. doi: 10.1371/journal.pone.0026827.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *13.06.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *В. С. Боровицкий, М. В. Синицын, М. В. Горбунова, С. Л. Бабак*. Вклад в сбор данных — *М. В. Синицын*. Вклад в анализ данных и выводы — *В. С. Боровицкий, М. В. Синицын, М. В. Горбунова, С. Л. Бабак*. Вклад в подготовку рукописи — *В. С. Боровицкий, М. В. Синицын, М. В. Горбунова, С. Л. Бабак*.

Сведения об авторах:

Боровицкий Владислав Семенович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; 125130, Москва, ул. Нарвская, д. 15а, строение 1; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru; ORCID 0009–0007–5964–7051; Scopus ID 57211120646; SPIN-код РИНЦ 2339–8735;

Синицын Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2; профессор кафедры фтизиатрии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: msinitsyn@mail.ru; ORCID 0000–0001–8951–5219;

Горбунова Марина Валентиновна — доктор медицинских наук, врач-пульмонолог, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127006, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тверской, Долгоруковская ул., д. 4; e-mail: mgorb@mail.ru; ORCID 0000–0002–2039–0072; Scopus ID 45561369300; РИНЦ SPIN 6699–1286;

Бабак Сергей Львович — доктор медицинских наук, врач-пульмонолог, доцент, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127006, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тверской, Долгоруковская ул., д. 4; e-mail: sergbabak@mail.ru; Scopus ID 45560913500; ORCID 0000–0002–6571–1220; Web of Science ResearcherID KAO-3183–2024; РИНЦ SPIN 5213–3620.

УДК 616-002.5:57.083.3:616-036.8
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97

СООТНОШЕНИЕ IFN-γ/IL-10 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

[1,2]М. А. Алыменко[*], [1]Н. П. Балобанова, [2]Р. Ш. Валиев, [2]Н. Р. Валиев, [4]В. А. Липатов,
[3]И. Н. Трагира, [4]А. В. Полоников, [4]О. Ю. Бушуева, [4]В. А. Рагулина, [4]Е. И. Прониченко, [1]В. Е. Корсакова,
[1]И. Э. Гарбузова, [1]В. А. Сидняев, [1]А. В. Веряскина

[1]Университет «Синергия», Москва, Россия
[2]Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия
[3]Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия
[4]Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Цель: исследовать динамику соотношения IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 60 человек, хронический туберкулез легких — 40 человек). Концентрации цитокинов в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких соотношение IFN-γ/IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0,183±0,01 до 0,233±0,02 на завершающем этапе лечения, в случае «неэффективной» фазы химиотерапии данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0,3±0,015 до 0,2±0,011.

Заключение. Соотношение IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, цитокины, эффективность лечения, цитокиновый индекс.

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

IFN-γ/IL-10 RATIO AS AN INDICATOR OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

[1,2]M. A. Alymenko[*], [1]N. P. Balobanova, [2]R. Sh. Valiev, [2]N. R. Valiev, [4]V. A. Lipatov,
[3]I. N. Tragira, [4]A. V. Polonikov, [4]O. Yu. Bushueva, [4]V. A. Ragulina, [4]E. I. Pronichenko, [1]V. E. Korsakova,
[1]I. E. Garbuzova, [1]V. A. Sidnyaev, [1]A. V. Veryskina

[1]University «Synergy», Moscow, Russia
[2]Kazan State Medical Academy — Institution of Additional Professional Education, Kazan, Russia
[3]National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia
[4]Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The aim: was to investigate the dynamics of the IFN-γ/IL-10 ratio during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study group is represented by 100 patients suffering from pulmonary tuberculosis (newly diagnosed pulmonary tuberculosis — 60 people, chronic pulmonary tuberculosis — 40 people). Serum cytokine concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. It was found that in the case of the «effective» intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis, the ratio IFN-γ/IL-10 tended to increase from 0.183±0,01 to 0.233±0,02, and in the case of the «ineffective» phase of chemotherapy, this ratio tended to decrease from 0.3±0,015 to 0.2±0,011.
Conclusion. The ratio of IFN-γ/IL-10 during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis can be used as an additional marker of the effectiveness of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, cytokines, treatment efficacy, cytokine index

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

© Алыменко М.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Алыменко М.А., Балобанова Н.П., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Липатов В.А., Трагира И.Н., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Рагулина В.А., Прониченко Е.И., Корсакова В.Е., Гарбузова И.Э., Сидняев В.А., Веряскина А.В. Соотношение IFN-γ/IL-10 как показатель эффективности лечения больных туберкулезом легких // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 90–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.
For citation: Alymenko M.A., Balobanova N.P., Valiev R.Sh., Valiev N.R., Lipatov V.A., Tragira I.N., Polonikov A.V., Bushueva O.Yu., Ragulina V.A., Pronichenko E.I., Korsakova V.E., Garbuzova I.E., Sidnyaev V.A., Veryskina A.V. IFN-γ /IL-10 ratio as an indicator of treatment effectiveness in patients with pulmonary tuberculosis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 90–97, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97.

Введение. Несмотря на крупные достижения в изучении защитных реакций организма, до сих пор не найдены адекватные способы борьбы с целым рядом инфекционных заболеваний, в том числе туберкулезом легких [1]. Туберкулез представляет собой хроническое гранулематозное заболевание, поражающее преимущественно легкие и вызываемое *Mycobacterium tuberculosis* и некоторыми иными видами микобактерий. По данным ВОЗ, около 30% населения Земли инфицировано микобактериями туберкулеза, из них 10% заболевают туберкулезом. Каждый год от туберкулеза погибают около 1,5 млн человек — это больше, чем от любой другой инфекции [2].

Именно поэтому чрезвычайно важной задачей является развитие современных методов диагностики, поиск новых средств и подходов в терапии туберкулеза. В настоящее время химиотерапия туберкулезной инфекции не может считаться единственным путем лечения, во многом в связи с быстрым формированием лекарственной мультирезистентности патогенных штаммов микобактерий. В связи с этим большое значение придается другим способам эффективной элиминации патогена, в частности иммунотерапии.

Иммунная система организма отвечает на внедрение микобактерий формированием защитной реакции, которая у большинства людей приводит к блокированию распространения и размножения микобактерий и делает невозможным развитие заболевания. Действительно, при нормальной работе иммунной системы у большинства людей, особенно прошедших вакцинацию против туберкулеза, инфицирование не приводит к формированию хронической инфекции. Значит, иммунная система в состоянии справиться с попавшими в организм микобактериями, однако у ряда людей этого не происходит, и инфицирование ведет к развитию туберкулезного процесса. Изменения в тканях и клинические проявления как раз и являются результатом взаимодействия иммунной системы с патогеном, приводящим к поражению главным образом легких, а также других органов [4].

Цитокины важны для запуска и координации последовательного привлечения и активации иммунокомпетентных клеток для борьбы с попавшими в легкие микобактериями. Многочисленные данные по изучению синтеза цитокинов и хемокинов при туберкулезной инфекции на первый взгляд противоречивы, однако каждый цитокин по отдельности невозможно считать протективным или приводящим к усугублению патологии, и иммунопатогенез туберкулеза во многом зависит от баланса нескольких медиаторов, определяющего общее

состояние противотуберкулезного иммунитета, и особенности клинического течения [5–8].

Основным цитокином, абсолютно необходимым для правильного формирования противотуберкулезного иммунитета, является IFN-γ. Важнейшая биологическая функция IFN-γ — активация фагоцитоза макрофагальными клетками со стимуляцией завершенности фагоцитоза, связанного с гибелью захваченных микроорганизмов, в частности микобактерий. При недостатке IFN-γ фагоцитированные микобактерии остаются в фагосомах, которые не сливаются с лизосомами. Следовательно, не происходит воздействие на микобактерии низкого pH, кислородных радикалов и протеолитических ферментов, что позволяет микобактериям существовать и даже размножаться внутри макрофагов, несмотря на то что начальный этап распознавания и фагоцитоза состоялся [9, 14].

Незавершенный фагоцитоз микобактерий — важнейший элемент иммунопатогенеза туберкулезной инфекции. У больных туберкулезом снижена продукция IFN-γ в культурах мононуклеаров периферической крови. В легких главными продуцентами IFN-γ служат активированные CD4+Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа и CD8+Т-лимфоциты-киллсры, причем снижение содержания обоих типов этих клеток в легочной ткани приводит к нарушению формирования гранулем и заметному повышению чувствительности к туберкулезной инфекции [14, 15].

Семейство IL-10 представлено шестью цитокинами с существенно различающимися биологическими функциями. После взаимодействия микобактерий с Toll-подобными рецепторами IL-10 подавляют избыточный синтез провоспалительных цитокинов и в высоких концентрациях даже могут способствовать снижению противотуберкулезного иммунитета и выживанию микобактерий [16–18].

Отношение IFN-γ к интерлейкину-10 (IL-10) играет важную роль в клинической оценке и прогнозировании исхода заболевания. Данный показатель отражает баланс между Th1 и Th2 лимфоцитами, отвечающими за клеточный и гуморальный иммунитет, соответственно. Отношение IFN-γ/IL-10 изучалось у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в ходе которого было выявлено, что данный параметр является необходимым для оценки прогноза течения болезни к неблагоприятному быстрому переходу в СПИД, что важно учитывать в выборе тактики поддерживающей терапии ВИЧ-инфицированных пациентов [17].

Увеличение отношения IFN-γ/IL-10 наблюдается при эффективной антибактериальной терапии. Это свидетельствует о доминировании клеточных иммунных реакций, играющих ключевую роль в преодолении оппортунистических инфекций [17].

Напротив, неуклонное снижение отношения IFN-γ/IL-10, несмотря на проводимое лечение, сигнализирует о повышенном риске неблагоприятного исхода заболевания [21].

В исследовании японских ученых изучен иммунный ответ у пациентов с туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивым штаммом, в сравнении с пациентами с туберкулезом, вызванным лекарственно-чувствительным штаммом, и была выдвинута гипотеза о том, что между этими группами будут различия. В ходе проведенного исследования, было показано нарушение баланса между Th1- и регуляторными Т-клетками: в группе с лекарственно-устойчивым штаммом снизилась секреция Th1-цитокинов (интерферона-γ и интерлейкина-2) и повысилась секреция интерлейкина-10 [23].

Микобактерия туберкулеза является успешным патогеном, поскольку обладает способностью выживать в организме иммунокомпетентного хозяина, используя ряд стратегий уклонения от иммунного ответа, таких как изменение презентации антигена для предотвращения распознавания инфицированных макрофагов Т-клетками и обход механизмов уничтожения макрофагов [22]. Хотя некоторые из этих механизмов более выражены в сильно инфицированных клетках, результирующий иммунный ответ будет зависеть от бактериальной нагрузки. Определение бактериальной нагрузки при туберкулезе и ее связи с патогенезом остается одной из самых сложных задач в нашем понимании туберкулеза у человека [22].

Таким образом, отношение IFN-γ/IL-10 у больных туберкулезом легких является перспективным направлением, чему и посвящено наше исследование.

Цель: исследовать динамику соотношения IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Группа исследования представлена 100 больными, страдающими туберкулезом легких (впервые выявленный туберкулез легких — 60 человек, хронический туберкулез легких — 40 человек) в возрасте от 18 до 65 лет, получающих интенсивную фазу химиотерапии. Критериями исключения из исследования явились пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования,

системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

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

В исследовании преобладали лица мужского пола — 82 человека (76,7%).

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 46,3 года.

В группе исследования преобладал инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), который установлен в 37,0% наблюдений. Второе место занимал диссеминированный туберкулез — 31,0% (ДТЛ), в 18,0% случаев определяли фиброзно-кавернозный (ФКТЛ), в 14,0% случаев — и очаговый туберкулез легких (ОТЛ).

Для определения концентрации цитокинов IFN-γ и IL-10 в сыворотке крови использовалась периферическая кровь, взятая натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Образцы крови центрифугировались со скоростью 3500–4000 об/мин в течение 10 минут, затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже –20° С и хранили от 1 до 4 месяцев без повторных циклов размораживания и оттаивания. Непосредственно перед анализом все исследуемые сыворотки и компоненты тест-системы прогревались при комнатной температуре. Иммуноферментный анализ выполнялся с помощью наборов реактивов (АО «Вектор Бест-Цитокины») строго по протоколу исследования, предложенному фирмой-производителем.

В исследование были включены пациенты, которые получали специфическую химиотерапию по 1-му и 3-му режимам. Помимо специфической химиотерапии, пациенты дополнительно получали патогенетическое и симптоматическое лечение.

Эффективность лечения пациентов оценивалось по следующим рентгенологическим критериям: закрытие или уменьшение размеров имеющихся полостей распада, рубцевание полостей распада, а также снижение объема инфильтрации и продуктивных очагов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistiks 26.0, которая включала в себя проверку данных на нормальность распределения (критерий Колмогорова–Смирнова), критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, среднеквадратическое отклонение распределения выборочных средних (стандартная ошибка среднего).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования представлялось интересным изучить динамику содержания IFN-γ в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (рис. 1).

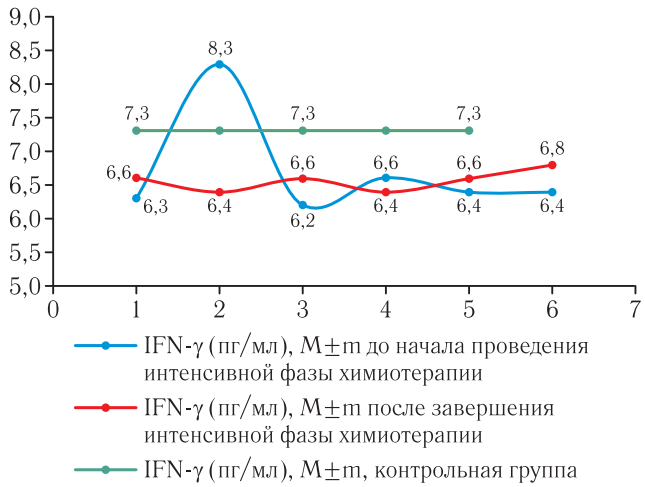

Рис. 1. Содержание IFN-γ до и после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)

Fig. 1. IFN-γ content before and after the intensive phase of chemotherapy (pg/ml)

В случае, если интенсивная фаза химиотерапии была «эффективной» у больных туберкулезом легких, отмечалось увеличение содержания IFN-γ на 4,8% с 6,3±1,6 до 6,6±1,9 пг/мл (p=0,006), в то время как при «неэффективной» фазе химиотерапии содержание IFN-γ имело тенденцию к снижению на 22,9% — с 8,3±1,1 до 6,4±1,9 пг/мл (p=0,009).

При рубцевании легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии отмечалось увеличение содержания IFN-γ на 6,5% — с 6,2±1,8 до 6,6±2,1 пг/мл (p=0,023), в то время как при отсутствии рубцевания легочной ткани отмечалось снижение данного показателя на 3,0% с 6,6±1,9 до 6,4±1,6 пг/мл (p=0,247).

Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождалось увеличением содержания IFN-γ на 3,1% с 6,4±1,6 до 6,6±1,9 пг/мл (p=0,021), а увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани имело также тенденцию к увеличению содержания IFN-γ на 6,2% с 6,4±2,5 до 6,8±0,8 пг/мл, однако данная тенденция носила

статистически не значимый характер (p=0,079) (см. рис. 1).

Представлялось также изучить динамику содержания IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

«Эффективная» фаза химиотерапии сопровождалась снижением содержания IL-10 на 13,8% — с 35,6±6,9 до 30,7±7,7 пг/мл (p<0,0001), в то время как «неэффективная» фаза химиотерапии сопровождалась снижением содержания уровня IL-10 на 2,4% — с 32,8±14,8 до 32,0±8,7 пг/мл (p=0,024). Рубцевание легочной ткани у больных туберкулезом легких в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии сопровождалось снижением содержания IL-10 на 11,7% — с 38,5±5,6 до 34,0±6,9 пг/мл (p=0,001), в то время как у пациентов с туберкулезом легких отсутствие рубцевания легочной ткани сопровождалось повышением уровня IL-10 на 15,4% — с 29,9±7,9 до 34,5±8,1 пг/мл (p<0,0001).

В процессе уменьшения инфильтрации легочной ткани отмечается статистически значимое снижение содержания IL-10 на 10,6% — с 34,9±7,8 до 31,2±7,8 пг/мл (p<0,0001), в то время как увеличение инфильтрации легочной ткани сопровождалось повышением содержания уровня IL-10 на 21,4% — с 29,5±8,5 до 35,8±7,4 пг/мл (p<0,0001) (рис. 2).

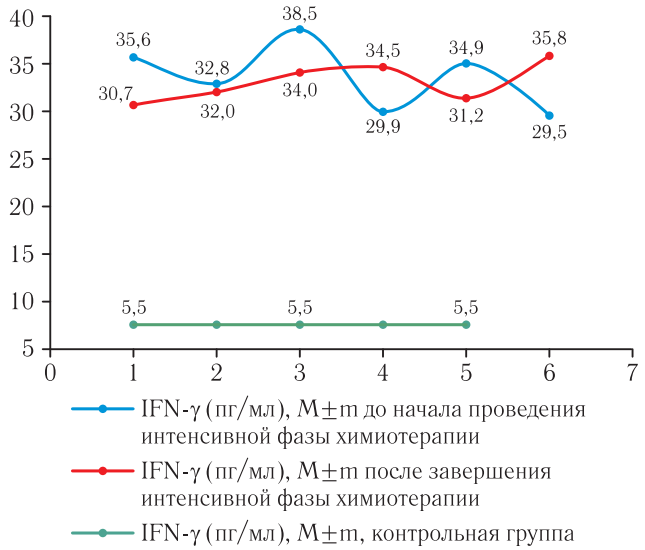

Рис. 2. Содержание IL-10 до и после проведения интенсивной фазы химиотерапии (пг/мл)
Fig. 2. IL-10 content before and after the intensive phase of chemotherapy (pg/ml)

Далее в процессе исследования представлялось интересным изучить динамику соотношения IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Согласно полученным данным, в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких соотношение IFN-γ /IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0,183±0,01 до 0,233±0,02 на завершающем этапе лечения, в случае «неэффективной» фазы химиотерапии данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0,3±0,015 до 0,2±0,011 (рис. 3).

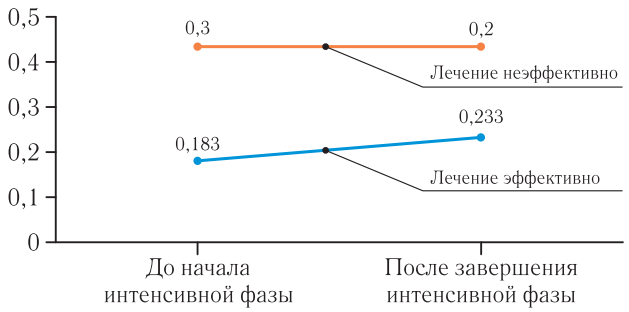

Рис. 3. Динамика соотношения IFN-γ /IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких (n=100)
Fig. 3. Dynamics of the IFN-γ/IL-10 ratio during the intensive phase of chemotherapy in patients with pulmonary tuberculosis (n=100)

В случае рубцевания легочной ткани отмечается увеличение соотношения IFN-γ/IL-10 с 0,163±0,012 до 0,199±0,013, а в случае отсутствия рубцевания — уменьшение данного показателя с 0,23±0,015 до 0,21±0,01. Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождается увеличением соотношения IFN-γ/IL-10 с 0,21±0,021 до 0,23±0,003 (рис. 4).

Увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани характеризуется снижением данного показателя с 0,28±0,025 до 0,2±0,016 (см. рис. 4).

Заключение. Таким образом, дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующие в локальной системе взаимосвязи, что в конченом итоге ведет к неблагоприятному течению туберкулезной инфекции.

Как известно, патологические процессы, в том числе инфекции, сопровождаются дисбалансом продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь на уровне органа-мишени, в связи с чем больным туберкулезом легких необходимо добавить дополнительно иммунокорригирующие препараты.

Большое клиническое и прогностическое значение имеет соотношение IFN-γ/IL-10, отражающее баланс Th1/Th2. Нарастание данного показателя происходит при адекватной антибактериальной терапии, что обеспечивает приоритет клеточных

реакций иммунитета, имеющих решающее значение для выздоровления при оппортунистических инфекциях. Неуклонное снижение соотношения IFN-γ/IL-10, несмотря на терапию, указывает на высокий риск неблагоприятного исхода [15].

Известно, что защита от инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза, зависит от активации Т-клеток и макрофагов, которая реализуется цитокинами.

В работах Z. Hazan и соавт. было показано, что повышенный уровень IFN-γ, ассоциированный с помощью IL-10, может приводить к более эффективному клеточному ответу у хозяина [19].

В работах J. Busha и соавт. было показано, что соотношение IFN-γ/IL-10 индуцированное микобактериями антигенами, показало прямую зависимость от степени тяжести заболевания [20].

Таким образом, соотношение IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

Выводы.

1. Установлено, что в случае «эффективной» интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких соотношение IFN-γ/IL-10 имело тенденцию к увеличению с 0,183±0,01 до 0,233±0,02, а в случае «неэффективной» фазы химиотерапии — данное соотношение имело тенденцию к снижению с 0,23±0,015 до 0,21±0,01.

2. В случае рубцевания легочной ткани отмечается увеличение соотношения IFN-γ/IL-10 с 0,163±0,012, а в случае отсутствия рубцевания легочной ткани — уменьшение данного показателя с 0,23±0,015 до 0,21±0,01.

3. Уменьшение инфильтрации легочной ткани сопровождается увеличением соотношения IFN-γ/IL-10 с 0,21±0,021 до 0,23±0,003, а увеличение (без изменения) инфильтрации легочной ткани — снижением данного показателя с 0,21±0,021 до 0,23±0,003 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии.

4. Показано, что соотношение IFN-γ/IL-10 может служить полезным объективным показателем тяжести заболевания при туберкулезе легких.

5. Соотношение IFN-γ/IL-10 в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких можно использовать как дополнительный маркер эффективности проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких.

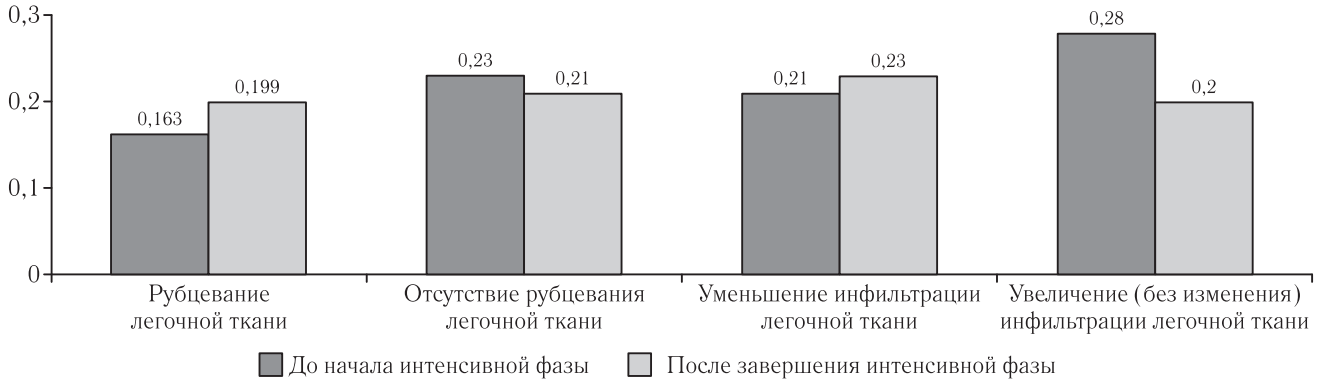

Рис. 4. Динамика соотношения IFN-γ/IL-10 в отношении рубцевания (отсутствия рубцевания), уменьшения (увеличения, без изменения) инфильтрации легочной ткани в процессе проведения интенсивной фазы химиотерапии (n=100)
Fig. 4. Dynamics of the IFN-γ/IL-10 ratio in relation to scarring (absence), reduction (increase, without change) of lung tissue infiltration during the intensive phase of chemotherapy (n=100)

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Bo H., Moure U., Yang Y., Pan J., Li L., Wang M., Ke X., Cui H. Mycobacterium tuberculosis — macrophage interaction // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. No. 13. P. 1–14. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062963.
2. Горецкая М.В. Особенности системы иммунитета при инфицировании mycobacterium tuberculosis // *Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сборник материалов научно-практической конференции*. 2017. С. 24–27. [Goretskaya M.V. Featuters of the immune system during infection with mycobacterium tuberculosis. *Collection of materials of the scientific and practical conference Topical issues of microbiology, immunology and infectology,* 2017, pp. 24–27 (In Russ.)].

3. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В., Новицкий В.В., Кононова Т.Е., Чумакова С.П., Патышева М.Р. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64, № 4. С. 79–87 [Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V., Novitsky B.B., Kononova T.E., Chumakova S.P., Patysheva M.R. Differentiation of blood monocytes and features of cytokine status in patients with pulmonary tuberculosis. *Pathological physiology and experimental therapy*, 2020, Vol. 64, No. 4, pp. 79–87 (In Russ.)]. doi: 0.25557/0031-2991.2020.04.79-87.
4. Natarajan S., Ranganathan M., Hanna L., Tripathy S. Transcriptional Profiling and Dereving a Seven- Gene Signature Nhat Discriminates Active and Latent Tuberculosis: An Integrative Bioinformatics Approath // *Genes*. 2022. Vol. 13. P. 1–18. doi: 10.3390/gents 13040616.
5. Amoras E., Morais T., Ferreira R., Gomes S., Sousa F., Ishak R. Association of Cytokine Gene Polymorphism and Teir Impact on Active, and Latent Tuberculosis in Braziles Amazon Region // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13. P. 1–14. doi: 10.3390/biom13101541.
6. Suzukowa M., Takeda K., Akashi S., Tohma S., Teruya R., Nagai H. Evaluation of cytokine levels using QuantiFeron-TD Gold Plus in patients with active tuberculosis // *Journal of Infection*. 2022. P. 1–10. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.007.
7. Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Попова Н.А. Патогенетическая роль TNF-α, IL-1b., IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 5. С. 177–178. [Tarasova L.G., Streltsova E.N., Popova N.A. Pathogenetic role of TNF-α, IL-1b, IL-10 and autoantibodies to collagen types I and III in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung disease*, 2015, No. 5, pp. 177–178 (In Russ.)].
8. Higgins D.M., Sanchez-Campillo J., Rosas-Taraco A.G., Lee E.J., Orme I.M., Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alter inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection // *Tuberculosis*. 2009. Vol. 89, No. 2. P. 149–157.
9. Bade P., Simonetti F., Sans S., Labondie P., Kissane K., Chappat N., Lagrange S. Integrative Analysis of Human Macrophage Inflammatory Response Related to Mycobacterium tuberculosis Virulence // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2021.668060.
10. Barnacle J., Davis A., Wilkinson R. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculosis meningitis // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 9, No. 14. P. 1–14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326651.
11. Saghazadeh A, Rezaei N. Central inflammatory Cytokines in tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 2022. Vol. 42, No. 3. P. 95–107. doi: 10.1089/2021.0176.
12. Живечкина А.Е., Рапшаева А.В. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Т. 14, № 4. С. 17–28. [Zhivechkova A.E., Lapshaeva A.V. A modern view of the role cytokine in the initiation and course of pulmonary tuberculosis. *Astrakhan Medical Journal*, 2019. Vol. 14, No. 4, pp. 17–28 (In Russ.)].
13. Lin Q., Chen X., Dai X. The association of cytokine gene polymorhpism with tuberculosis susceptibility in several regional populations // *Cytokine*. 2022. P. 1–14 doi: 10.1016| j.cyto 2022. 155915.
14. Акимова В.Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе // *Universum: медицина и фармакология*. 2014. № 1. С. 23–28. [Akimova V.N. Cytokine regulation of nonspecific immunity in abdominal tuberculosis. *Universum: medicine and pharmacology*, 2014, No. 1, pp. 23–28 (In Russ.)].
15. Аксенова В.А., Селицкая Р.П. Современные аспекты иммунопатогенеза туберкулеза легких // *Туберкулез и экология*. 1996. № 2. С. 5–8. [Aksenova V.A., Selitskaya R.P. Modern aspects of the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and ecology*, 1996, No. 2, pp. 5–8 (In Russ.)].
16. Marino S.A., Myers J.L., Flynn J., Kirschner D.E. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: A next-generation two compartmental model // *Journal of Theoretical Biology*. 2010. Vol. 265, No. 4. P. 586–598.
17. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6, № 2. С. 103–108 [Puzyreva L.V., Safonov A.D. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Infection and immunity,* 2016, Vol. 6, No. 2, pp. 103–108 (In Russ.)].
18. Hasan Z., Jamil B., Khan J., Ali R., Khan M.A., Nasir N., Yusuf M.S., Jamil S., Irfan M., Hussain R. Relationship between circulating levels of IFN-gamma, IL-10, CXCL9 and CCL2 in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis is dependent on disease severity // *Scandinavian Journal of Immunology*. Vol. 69, Issue 3 doi: 10.1111/j.1365–3083.2008.02217.x.
19. Jamil B., Shahid F., Hasan Z., Nasir N., Razzaki T., Dawood Gh., Hussain R. Interferon-γ/IL10 ratio defines the disease severity in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis // *Tuberculosis*. 2007. Vol. 87, Issue 4. P. 279–287. doi: 10.1016/j.tube.2007.03.004.
20. Kunnath-Valayudhan S., Gennaro M. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery // *Clin. Microbiol. Rev*. 2011. Vol. 24, No. 4. P. 792–805.
21. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Лазанович В.А., Колесникова Н.В., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А., Кузнецова С.Ю., Силич В.В. Дисбаланс цитокинов как фактор патогенеза гнойно-септических заболеваний и иммунокорригирующие эффекты лейкинферона // *Медицинская иммунология*. 2002. Т. 4, № 1. С. 11–20. [Kuznecov V.P., Markelova E.V., Lazanovich V.A., Kolesnikova N.V., Beljaev D.L., Babajanc A.A., Kuznecova S.Ju., Silich V.V. The imbalance of cytokines as a factor in the pathogenesis of purulent-septic diseases and immunocorreging effects of interferon alpha. *Medical Immunology* (Russia), 2002, Vol. 4, No. 1, pp. 11–20 (In Russ.)].

СОДЕРЖАНИЕ

К ЮБИЛЕЮ ЧЛЕНА РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ ЖУРНАЛА
ПРОФЕССОРА ЕЛЕНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ СТЕПАНОВОЙ 7

ЛЕКЦИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 9
В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова, Е. О. Гордон, В. Я. Розенберг

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ 31
О. П. Логинова, Н. И. Шевченко, А. В. Воропаева, Е. Л. Гасич

ПРИОБРЕТЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ
С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АРТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ 42
Н. Э. Монахов, Э. А. Шарипова, С. В. Лапунова, Т. Н. Виноградова, Д. А. Лиознов

ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН 54
А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, И. А. Лаповок, Н. В. Сизова, Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, М. В. Питерский, А. В. Семенов, М. Р. Бобкова, В. Г. Акимкин

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *IFNAR1* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ 65
Ю. В. Останкова, В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВТОРИЧНОЙ
СКРЫТОЙ ВГС-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ КУРСА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ 73
Д. Л. Сулима, В. В. Рассохин, С. С. Сулейманова

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО
И T-SPOT ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 83
В. С. Боровицкий, М. В. Синицын, М. В. Горбунова, С. Л. Бабак

СООТНОШЕНИЕ IFN-γ/IL-10 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ 90
М. А. Алыменко, Н. П. Балобанова, Р. Ш. Валиев, Н. Р. Валиев, В. А. Липатов, И. Н. Трагира, А. В. Полоников, О. Ю. Бушуева, В. А. Рагулина, Е. И. Прониченко, В. Е. Корсакова, И. Э. Гарбузова, В. А. Сидняев, А. В. Веряскина

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ 98
Ю. М. Маркелов, Е. В. Пахомова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ ХИМИОТЕРАПИИ 108
П. А. Майер, Е. Р. Исаева, О. Н. Браженко, Т.Б. Потепун

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ
ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ 118
Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков, Е. В. Загальская (Боева), С. В. Огурцова

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ
В СТАЦИОНАРЕ ЦЕНТРА СПИД 127
Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова, И. Б. Скачков, Р. В. Шайгородский, Е. М. Базюк

ПРИЧИНЫ РОСТА ПОСМЕРТНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ,
В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗЫВАЕМОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ 138
О. П. Фролова, В. С. Боровицкий, Т. И. Шаркова, В. А. Агапова, О. В. Бутыльченко

ХРОНИКА

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ И РАК: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА» 145
В. В. Рассохин, Л. В. Лялина, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская

РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОМОРБИДНЫХ
СОСТОЯНИЙ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ» 148
В. В. Рассохин, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская, Н. А. Беляков

CONTENTS

TO CELEBRATE THE ANNIVERSARY OF THE MEMBER OF THE JOURNAL'S EDITORIAL BOARD, PROFESSOR ELENA VLADIMIROVNA STEPANOVA 7

LECTURE

MODERN CONCEPTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION 9
V. V. Rassokhin, E. B. Yastrebova, E. O. Gordon, V. Ya. Rozenberg

ORIGINAL RESEARCH

HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA 31
V. P. Lohinava, N. I. Shevchenko, A. V. Voropayeva, E. L. Gasich

ACQUIRED DRUG RESISTANCE OF HIV IN PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE OF FIRST-LINE ART 43
N. E. Monakhov, E. A. Sharipova, S. V. Lapunova, T. N. Vinogradova, D. A. Lioznov

HIV-1 DRUG RESISTANCE PROFILE IN PATIENTS WITH INEFFICIENT ANTIRETROVIRAL THERAPY CONTAINING ELSULFAVIRINE 54
A. A. Kirichenko, D. E. Kireev, A. V. Kravchenko, I. A. Lapovok, N. V. Sizova, N. E. Monakhov, A. I. Ermakov, M. V. Pitersky, A. V. Semenov, M. R. Bobkova, V. G. Akimkin

ANALYSIS OF SOME IFNAR1 GENE POLYMORPHISMS IN HIV-INFECTED PATIENTS 65
Yu. V. Ostankova, V. S. Davydenko, A. N. Schemelev, A. A. Totolian

PREVALENCE, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES OF SECONDARY LATENT HCV INFECTION AFTER A COURSE OF INTERFERON-FREE THERAPY 74
D. L. Sulima, V. V. Rassokhin, S. S. Suleimanova

DIAGNOSTIC VALUE OF RECOMBINANT TUBERCULOSIS ALLERGEN AND T-SPOT FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION 83
V. S. Borovitsky, M. V. Sinitsyn, M. V. Gorbunova, S. L. Babak

IFN-γ/IL-10 RATIO AS AN INDICATOR OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS 90
M. A. Alymenko, N. P. Balobanova, R. Sh. Valiev, N. R. Valiev, V. A. Lipatov, I. N. Tragira, A. V. Polonikov, O. Yu. Bushueva, V. A. Ragulina, E. I. Pronichenko, V. E. Korsakova, I. E. Garbuzova, V. A. Sidnyaev, A. V. Veryskina

CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COINFECTION HIV/TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF KARELIA 98
Yu. M. Markelov, E. V. Pakhomova

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL FACTORS OF ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE TUBERCULOSIS DURING THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY 108
P. A. Maier, E. R. Isaeva, O. N. Brazhenko, T. B. Potepun

EPIDEMIOLOGY

RISK FACTORS AFFECTING THE EPIDEMIC EFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV-INFECTED PATIENTS IN THE VOLOGDA REGION 118
T. Yu. Kurganova, N. A. Belyakov, E. V. Zagalskaya (Boeva), S. V. Ogurtsova

STRUCTURE OF FATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION TREATED IN THE AIDS CENTER HOSPITAL 127
E. V. Stepanova, A. S. Shelomov, T. N. Vinogradova, I. B. Skachkov, R. V. Shaigorodsky, E. M. Bazuk

REASONS FOR THE INCREASE IN POST-MORTAL DETECTION OF TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION IN A REGION WITH HIGH PREVALENCE OF THESE DISEASES AND APPROACHES TO ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF ANTI-TUBERCULOSIS CARE PROVIDED TO HIV PATIENTS 138
O. P. Frolova, V. S. Borovitsky, T. I. Sharkova, V. A. Agapova, O. V. Butylchenko

CHRONICLE

VII ALL-RUSSIAN SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CANCER: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, AND VACCINE PREVENTION» 145
V. V. Rassokhin, L. V. Lyalina, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya

REGIONAL SCIENCE AND PRACTICE CONFERENCE WITH INTERNATIONAL INVOLVEMENT «EPIDEMIOLOGY AND CLINIC OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS AND COMORBID CONDITIONS IN THE NORTH-WEST OF RUSSIA» 148
V. V. Rassokhin, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya, N. A. Belyakov

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5:615.036.8
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-98-107

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

*[1]Ю. М. Маркелов, [2]Е. В. Пахомова**
[1]Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия
[2]Республиканский противотуберкулезный диспансер, г. Петрозаводск, Россия

Цель: проведение анализа влияний сочетанной патологии ВИЧ и туберкулез на эффективность лечения туберкулеза и оценка прямых бюджетных затрат на лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулеза в Республике Карелия.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения туберкулеза (ТБ) среди 228 впервые выявленных больных с сочетанной инфекции ВИЧ и ТБ в Республике Карелия с 2001 по 2022 г. В качестве группы сравнения проанализированы результаты химиотерапии туберкулеза, среди 228 впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом.

Результаты и их обсуждение. Достоверно более низкие показатели эффективности химиотерапии пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ (52,2%), чем больных ТБ с ВИЧ-отрицательным статусом (64%) ($p<0,05$), были связаны с достоверно высокой летальностью (25,4%), чем в группе с ТБ и ВИЧ-отрицательным статусом (15%) ($p<0,05$), и более высокой частотой отрывов от лечения (15,8% и 13,2%). Дополнительными причинами высокой летальности в группе с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ явились причины смерти от ВИЧ-инфекции у 29 (50%) из 58 человек в результате ее поздней диагностики и низкая приверженность к антиретровирусной терапии (АРТ). Наиболее высокие бюджетные затраты в сочетании с низкой эффективностью лечения, высокой летальностью, частыми отрывами от лечения отмечались в группе больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез с МЛУ МБТ (множественной лекарственной устойчивостью МБТ) и пре-ШЛУ (с множественной лекарственной устойчивостью МБТ и лекарственной устойчивостью к офлоксацину) — до 1404,2 тыс. рублей на одного эффективно излеченного в ценах 2023 года. Затраты на проведение АРТ составляли от 17,1 до 57,1 тыс. рублей, что составляло от 3,9 до 5,4% в структуре затрат на лечение больных с ВИЧ и туберкулезом. В структуре затрат значительное место занимали затраты, связанные с длительным пребыванием пациентов в стационаре, от 105,4 до 127,5 койко-дней, что составляло от 234,3 до 283,4 тыс. рублей на одного пациента, что в значительной мере было связано с отсутствием быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам, запаздыванием коррекции эффективной химиотерапии и недостатками организации химиотерапии по месту жительства.

Заключение. Резервами снижения бюджетных затрат, снижения летальности и повышения эффективности лечения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез являются мероприятия по совершенствованию выявления и мониторинга пациентов с ВИЧ, повышение их приверженности к АРТ, внедрение быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом и совершенствование организации химиотерапии больных ТБ по месту жительства.

Ключевые слова: ВИЧ и туберкулез, эффективность химиотерапии, затраты на лечение

* Контакт: *Пахомова Екатерина Владимировна, katrina15vladimirovna@mail.ru*

CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COINFECTION HIV/TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF KARELIA

*[1]Yu. M. Markelov, [2]E. V. Pakhomova**
[1]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia
[2]Republican Anti-TB Dispensary, Petrozavodsk, Russia

The aim of the study is to analyze the impact of combined pathology of HIV and tuberculosis on the effectiveness of tuberculosis treatment and assess direct budgetary costs for the treatment of patients with combined infection of HIV and tuberculosis in the Republic of Karelia.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of tuberculosis (TB) treatment was conducted among 228 newly diagnosed patients with HIV and TB co-infection in the Republic of Karelia from 2001 to 2022. The results of tuberculosis chemotherapy were analyzed as a comparison group, among 228 newly diagnosed HIV-negative tuberculosis patients.
Results and discussion. Significantly lower rates of chemotherapy effectiveness in patients with HIV and TB co-infection (52.2%) than in HIV-negative TB patients (64%) ($p<0.05$) were associated with significantly higher mortality (25.4%) than in the group with TB and HIV-negative status (15%) ($p<0.05$) and a higher rate of treatment interruptions (15.8% and 13.2%). Additional reasons for high mortality in the group with HIV and TB co-infection were the causes of death from HIV infection in 29 (50%) of 58 people, as a result of its late diagnosis and low adherence to antiretroviral therapy (ART). The highest budget costs in combination with low treatment effectiveness, high mortality, and frequent interruptions from treatment were observed in the group of patients with co-infection of HIV and tuberculosis with MDR MBT (multi-drug-resistant MBT) and pre-XDR (multi-drug-resistant MBT and drug resistance to ofloxacin) — up to 1,404.2 thousand rubles per 1 effectively cured person in 2023 prices. The costs of ART ranged from 17.1 to 57.1 thousand rubles, which was from 3.9 to 5.4% in the structure of costs for the treatment of patients with HIV and tuberculosis. In the structure of costs, a significant place was occupied by costs associated with a long stay of patients in hospital from 105.4 to 127.5 bed-days, which was from 234.3 to 283.4 thousand rubles per 1 patient, which was largely due to the lack of rapid molecular genetic methods for determining drug resistance to the main anti-tuberculosis drugs, delays in the correction of effective chemotherapy, and shortcomings in the organization of chemotherapy at the place of residence.
Conclusion. The reserves for reducing budget costs, reducing mortality and increasing the effectiveness of treatment of patients with co-infection of HIV and tuberculosis are measures to improve the detection and monitoring of patients with HIV, increasing their adherence to ART, the introduction of rapid molecular genetic methods for determining drug resistance of MBT in tuberculosis patients and improving the organization of chemotherapy for TB patients at their place of residence.

Keywords: HIV and tuberculosis, effectiveness of chemotherapy, treatment costs

* Contact: *Pakhomova Ekaterina Vladimirovna, katrina15vladimirovna@mail.ru*

© Маркелов Ю.М. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Маркелов Ю.М., Пахомова Е.В. Клинико-экономические аспекты эффективности лечения больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез в Республике Карелия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 98–107, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-98-107.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.
For citation: Markelov Yu.M., Pakhomova E.V. Clinical and economic aspects of the efficiency of treatment of patients with coinfection HIV/tuberculosis in the Republic of Karelia // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 98–107, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-98-107.

Введение. На фоне высокой распространенности ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ), туберкулез (ТБ) является основной причиной летальности среди лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ [1–3]. Распространение сочетанной инфекции сопровождается значительными бюджетными затратами на мониторинг пациентов с ВИЧ для раннего выявления ТБ [4, 5], проведение антиретровирусной терапии (АРТ), химиопрофилактики ТБ, а также ХТ ТБ. В литературе приводятся различные данные по эффективности химиотерапии (ХТ) больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ. По данным [6] эффективность лечения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ была значительно ниже, чем лечение больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом (61,9%), и составляло в целом 37,7%. Особенно низкая эффективность лечения отмечалась среди больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и МЛУ/ШЛУ МБТ: по данным [7] от 28,6 до 54,7%; по данным [6] — 7,3%. В то же время по данным [8] эффективность ХТ больных с сочетанной инфекцией и ТБ с МЛУ МБТ фактически не отличалась от ВИЧ-негативных с МЛУ МБТ и составляла 49,9%. В имеющейся литературе нет данных о прямых затратах бюджета на лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с различным видом лекарственной устойчивости.

На фоне высокого распространения в РФ сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза (ТБ) увеличивается актуальность контроля за сочетанной инфекцией, анализа эффективности химиотерапии ТБ у лиц с сочетанной инфекцией и изучения клинико-экономических аспектов лечения для повышения эффективного использования бюджетных средств, направленных на борьбу с ТБ и ВИЧ.

Цель: провести анализ влияния сочетанной патологии ВИЧ и туберкулез на эффективность лечения туберкулеза и оценить прямые бюджетные затраты на лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулеза в Республике Карелия.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения ТБ среди 228 впервые выявленных больных с сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез, зарегистрированных на территории Республики Карелия (РК) по данным Республиканского противотуберкулезного диспансера ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ «РПТД») Республики Карелия с 2001 по 2022 г. Материалами для анализа послужили статистические формы 058/у; 089/у, а также карты лечения больных туберкулезом 01-ТБ/у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез и пациентов с ТБ без сопутствующей ВИЧ-инфекции. В качестве группы сравнения проанализированы результаты химиотерапии туберкулеза, среди 228 впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом, сопоставимых по частоте лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) и тяжести легочного туберкулеза. Для статистической обработки результатов с определением достоверности различий использовались критерии Пирсона с определением ($p<0,05$). Для оценки стоимости лечения проведен фактический анализ бюджетных затрат на обследование, госпитализацию и лечения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулезом в ценах 2023 года. Для анализа затрат на стационарный этап лечения были проанализированы средние сроки госпитализации больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с различным видом лекарственной устойчивости. Для расчета конечной стоимости затрат на одного эффективно пролеченного пациента мы поделили стоимость затрат на всю когорту больных, проходивших лечение по различным режимам ХТ, на количество больных, закончивших лечение эффективно по каждому режиму.

Результаты и их обсуждение. Для сравнительной оценки эффективности химиотерапии (ХТ) ТБ у лиц с сочетанной инфекцией нами методом случайной выборки была сформирована сопоставимая по частоте лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) и тяжести легочного ТБ группа сравнения из 228 больных с легочным ТБ без ВИЧ-инфекции. Из 228 больных из группы сравнения у 200 имелось бактериовыделение (МБТ+), и им проведен тест на лекарственную чувствительность. Из 200 больных группы сравнения с бактериовыделением (МБТ+) у 74 (30,5%) имелась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), а у 13 из них — пре-ШЛУ с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (17,6%). В связи с отсутствием данных тестирования на лекарственную устойчивость к бедаквилину и линезолиду в этот период, группа с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) не выделена. Среди больных с ВИЧ и выявленным ТБ, преобладали поздние стадии ВИЧ-инфекции: из 228 — у 165 (72,3%) установлены поздние стадии ВИЧ: у 86 (37,7%) — 4Б; 66 (28,9%) — 4В; 13 (5,7%) — 5 стадия. Из 228 больных с сочетанной патологией у 78 больных (34,2%) ВИЧ и ТБ были выявлены одновременно. У 127 (55,7%) человек ВИЧ-инфекция предшествовала ТБ.

Как видно из табл. 1, среди больных ТБ без ВИЧ-инфекции и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ достоверных различий в частоте ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ не выявлено. Среди обеих групп преобладали деструктивные формы ТБ с обширным поражением легочной ткани. В группе сравнения среди больных ТБ с отрицательным ВИЧ статусом тотальное (19%) и субтотальное (11,9%) поражение легких встречалось несколько чаще, чем среди больных с сочетанной инфекцией (7,2% и 11,5% соответственно). Сравнительные результаты химиотерапии (ХТ) ТБ представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, эффективный курс химиотерапии среди пациентов с ВИЧ и ТБ отмечен у 119 больных (52,2%) и был достоверно ниже, чем среди группы сравнения,— больных ТБ с ВИЧ-отрицательным статусом (146 больных — 64%) ($p<0,05$). Снижение эффективности лечения отмечалось за счет более частых отрывов от лечения (15,8%) (в группе сравнения — 13,2%) и достоверно более высокой летальности — 58 больных (25,4%) (в группе сравнения 34 больных (15%). Еще более значительная разница в эффек-

Таблица 1

Сравнительная характеристика контрольной группы больных легочным туберкулезом (n=228) и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез (n=228)

Table 1

Comparative characteristics of the control group of patients with pulmonary tuberculosis (n=228) and patients with co-infection with HIV and tuberculosis (n=228)

Поражение	Больные легочным туберкулезом (ВИЧ-отрицательные) (n=228)	Больные с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез (n=228)	Достоверность различий между основной и контрольной группами по Пирсону
Поражение до 1 доли легкого	67 (29,6%)	82 (39,4%)	p<0,05
Поражение от 1 доли до 3 долей	89 (39,4%)	87 (41,9%)	p>0,05
Субтотальное поражение	27 (11,9%)	15 (7,2%)	p<0,05
Тотальное поражение	43 (19%)	24 (11,5%)	p<0,05
Наличие МЛУ МБТ	74 (37%)	74 (49,3%)	p>0,05
В том числе с пре-ШЛУ	13 (6,5%), в т.ч. 17,5% среди МЛУ)	13 (8,7%), в т.ч. 17,5% среди МЛУ)	p>0,05

Примечание: МЛУ МБТ — микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью; пре-ШЛУ — микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и лекарственной устойчивостью к фторхинолонам.

Note: MDR MBT — MBT with multidrug resistance; pre-XDR MBT — MDR MBT with resistance to fluoroquinolones.

тивности лечения в основной группе и группе сравнения отмечалась среди больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ) и лекарственной устойчивостью МБТ к фторхинолонам (пре-ШЛУ), составивших среди группы с МЛУ 13 человек (17,5%) — табл. 3.

Нами проведен анализ фактических затрат в рублях на лечение одного больного с легочным ТБ и ВИЧ-инфекцией с различным видом ЛУ. Средний койко-день в сравниваемых группах составил среди впервые выявленных больных: с сохраненной ЛЧ — 105,4 дня, с лекарственной

Таблица 2

Сравнительная характеристика эффективности химиотерапии туберкулеза в контрольной группе больных с легочным туберкулезом (n=228) и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез (n=228)

Table 2

Comparative characteristics of the effectiveness of tuberculosis chemotherapy in the control group of patients with pulmonary tuberculosis (n=228) and patients with co-infection with HIV and tuberculosis (n=228)

Эффективность химиотерапии	Больные легочным туберкулезом (ВИЧ-отрицательные) (n=228)	Больные с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез (n=228)	Достоверность различий между основной и контрольной группами по Пирсону
Эффективная ХТ	146 (64%)	119 (52,2%)	p<0,05
Неэффективная ХТ	10 (4,4%)	8 (3,5%)	p>0,05
Отрывы от лечения	30 (13,2%)	36 (15,8%)	p<0,05
Умерло	34 (15%)	58 (25,4%)	p<0,05
Продолжают лечение	0	7 (3,1%)	
Диагноз пересмотрен	5 (2,2%)	0	
Выбыл	3 (1,2%)	0	

Примечание: ХТ — химиотерапия туберкулеза.

Note: XT — tuberculosis chemotherapy.

Как видно из табл. 3, эффективность ХТ в обеих группах была низкой (33,8 и 48,6%), и в группе среди лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с МЛУ МБТ была на 14,8% ниже и составляла всего 33,8% за счет более достоверно высокой частоты отрывов от лечения (36,5%) (среди группы сравнения 22,9%) и высокой летальности (умерло 20 больных — 27%), (среди группы сравнения умерло 17 больных — 22,9%).

устойчивостью к Изониазиду (Н-устойчивостью) — 119,3 дней, с МЛУ — 127,5 дней, с пре-ШЛУ (устойчивостью к фторхинолонам) — 123,1 дня. Стоимость лечения мы условно разделили на 3 раздела: I — «общие затраты», связанные с пребыванием больного на стационарной койке (коммунальные услуги, фонд заработной платы медицинских работников стационара, питание больных). С учетом этих затрат, стоимость пребывания

в стационаре в течение 1 суток составила 2223 рубля. С учетом средней длительности пребывания больного на койке с разным видом ЛУ и режимами химиотерапии (ХТ), затраты на одного больного составили от 276,6 тыс. рублей (I режим ХТ) до 644,9 тыс. рублей (V режим ХТ) (см. табл. 5). II раздел — затраты, связанные с обследованием, при поступлении и в последующем в процессе мониторинга ХТ, согласно стандартам ведения больного при проведении курса интенсивной ХТ [7]; III раздел — затраты, связанные с ХТ ТБ по различному режиму, в зависимости от категории больного [9]. Согласно [9] ХТ различных категорий больных включала: лекарственно-чувствительный (ЛЧ) режим: 126 человек, эффективный курс — 86 человек (60 доз интенсивной терапии (ФИТ): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и 120 доз продолжения лечения (ФПТ): изониазид, рифампицин), изониазид-устойчивый режим (Н-уст.): 10 человек, эффективный курс — 7 человек (90 доз ФИТ: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, аминогликазид, фторхинолон и 150 доз ФПТ: рифампицин, пиразинамид, этамбутол), МЛУ режим и пре-ШЛУ режим: 74 человека, эффективный курс — 25 человек (МЛУ: 240 доз ФИТ: пиразинамид, этамбутол, аминокгликозид, фторхинолон, протионамид, циклосерин и 310 доз ФПТ: пиразинамид, этамбутол, фторхинолон, циклосерин; пре-ШЛУ: 240 доз ФИТ: бедаквилин, линезолид, пиразинамид, циклосерин, моксифлоксацин, протионамид и 310 доз ФПТ: линезолид, пиразинамид, моксифлоксацин, протионамид) (табл. 5). Отдельно рассчитали затраты на проведение АРТ, включающей у абсолютного большинства больных: ламивудин, эвафиренз и тенофовир (табл. 4).

Таблица 3

Сравнительная характеристика эффективности химиотерапии туберкулеза в контрольной группе больных с легочным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ (n=74) и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез с МЛУ/ШЛУ МБТ (n=74)

Table 3

Comparative characteristics of the effectiveness of tuberculosis chemotherapy in the control group of patients with pulmonary tuberculosis with MDR/XDR MBT (n=74) and patients with co-infection with HIV and tuberculosis with MDR/XDR MBT (n=74)

Эффективность химиотерапии	Больные легочным туберкулезом (ВИЧ-отрицательные) (n=74)	Больные с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез (n=74)	Достоверность различий между основной и контрольной группами по Пирсону
Эффективная ХТ	36 (48,6%)	25 (33,8%)	p<0,05
Неэффективная ХТ	3 (4,1%)	2 (2,7%)	p>0,05
Отрывы от лечения	17 (22,9%)	27 (36,5%)	p<0,05
Умерло	17 (22,9%)	20 (27%)	p<0,05
Выбыл	1 (1,5%)	0	

Примечание: ХТ — химиотерапия туберкулеза.

Note: TC — tuberculosis chemotherapy.

Таблица 4

Затраты на антиретровирусную терапию на курс лечения одного пациента с ВИЧ+ТБ

Table 4

Costs of ART therapy per course of treatment for 1 patient with HIV+TB

Препарат	Стоимость на 1 день в рублях	в/с ЛЧ (курс 180 дней)	в/с Н-уст. (курс 240 дней)	в/с МЛУ (курс 600 дней)	в/с преШЛУ (курс 600 дней)
Ламивудин	25,4	4572	6096	15 240	15 240
Эфавиренз	29,93	5387,4	7183,2	17 958	17 958
Тенофовир	39,97	7194,6	9592,8	23 982	23 982
Итого	95,3	17 154	22 872	57 180	57 180

Примечание: в/с ЛЧ — впервые выявленные пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью к изониазиду и рифампицину; в/с Н-уст. — впервые выявленные пациенты с устойчивостью к изониазиду; в/с МЛУ — впервые выявленные пациенты с множественной лекарственной устойчивостью; в/с преШЛУ— впервые выявленные пациенты с пре-ШЛУ.

Note: n/i DS — newly identified patients with preserved drug susceptibility to Isoniazid and Rifampicin; n/i H-resistance — newly identified patients with resistance to isoniazid; n/i MDR — newly identified patients with multiple drug resistance; n/i preXDR — newly identified patients with pre-XDR.

Затраты на весь курс химиотерапии (I интенсивную фазу и II фазу продолжения), включая затраты на стационарное лечение, обследование и проведение АРВ терапии на одного больного составили (в тысячах рублей): ЛЧ режим — 276,6+23,1+ +17,1=316,8 тыс. рублей; Н-уст. режим — 355,7+ +40,2+22,8=418,7 тыс. рублей; МЛУ режим — 394,4+206,4+57,1=657,9 тыс. рублей; пре-ШЛУ режим — 644,9+759,3+57,1=1461,3 тыс. рублей (табл. 5).

Таблица 5

Затраты на курс лечения одного больного с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез с различным видом лекарственной устойчивости в тысячах рублей (тыс. руб.)

Table 5

Costs for a course of treatment of 1 patient with co-infection with HIV and tuberculosis with various types of drug resistance in thousands of rubles (thousand rubles)

Группы больных	Пребывание в стационаре и питание	Обследование	Медикаментозное лечение		Всего на препараты	Итого
			ПТП	АРТ		
ЛЧ режим ХТ	234,3	61,8	3,4	17,1	20,5	316,6
Н-уст. режим ХТ	265,2	76,5	54,1	22,8	76,9	418,7
МЛУ режим ХТ	283,4	172,0	145,3	57,1	202,4	657,9
ШЛУ режим ХТ	273,6	172,0	958,5	57,1	1015,6	1461,3

Примечание: ЛЧ — впервые выявленные пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью к изониазиду и рифампицину; Н-уст. — впервые выявленные пациенты с устойчивостью к изониазиду; МЛУ — впервые выявленные пациенты с множественной лекарственной устойчивостью; ШЛУ — впервые выявленные пациенты с ШЛУ.

Note: DS — newly identified patients with preserved drug susceptibility to Isoniazid and Rifampicin; H-resistance — newly identified patients with resistance to isoniazid; MDR — newly identified patients with multiple drug resistance; XDR — newly identified patients with XDR.

Наиболее высокие затраты составили на курс лечения одного больного по пре-ШЛУ режиму ХТ 1461,3 тыс. рублей, что в 4,6 раза превышало затраты на лечение одного больного по ЛЧ режиму. Как видно из графика 1, в структуре затрат у различных категорий больных затраты, связанные с пребыванием на стационарной койке, составляли от 234,3 тыс. рублей до 283,4 тыс. рублей, что составляло в структуре затрат от 18,7%, при лечении по пре-ШЛУ режиму, до 74% — ЛЧ режим ХТ. Такое различие было связано с наиболее высокими затратами на противотуберкулезные препараты при лечении больного по пре-ШЛУ и МЛУ режимам ХТ, составлявшими на одного больного по пре-ШЛУ режиму — 958,3 тыс. рублей; по МЛУ режиму 145,3 тыс. рублей, превышая стоимость затрат на противотуберкулезные препараты по ЛЧ режиму в 43 раза (МЛУ режим) и в 283 раза (пре-ШЛУ режим). Затраты на АРВ терапию составляли 17,1 до 57,1 тыс. рублей на одного больного, составляя в структуре затрат от 3,9 до 8,7%.

Нами рассчитаны затраты на одного эффективно излеченного пациента по различным режимам ХТ. Для расчета конечной стоимости затрат на одного эффективно пролеченного пациента мы поделили стоимость затрат на всю когорту больных, проходивших лечение по различным режимам ХТ, на количество больных, закончивших лечение эффективно по каждому режиму. Так, фактическая эффективность ХТ по ЛЧ режиму составила 65,4% (87 из 133 больных); по Н-уст. режиму — 70% (7 из 10 больных); МЛУ режим — 32,8% (20 из 61); пре-ШЛУ режим — 23,1% (3 из 13) (график 2). С учетом различной стоимости режимов ХТ и различной их эффективности, затраты на одного излеченного больного с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с различным видом ЛУ составили от 458,1 (ЛЧ режим ХТ) до 1 млн 823.3 тыс. рублей (МЛУ режим ХТ) и 6 млн 84.9 тыс. рублей (пре-ШЛУ режим) ХТ.

Таким образом, проведенный анализ выявил достоверные различия: более низкую эффективности курса ХТ среди пациентов ВИЧ и ТБ (52,2%), чем среди пациентов с ТБ и ВИЧ отрицательным статусом (64%) ($p<0,05$), а также достоверно более высокую летальность в группе с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ — 25,4% и 15% — среди больных ТБ с ВИЧ-негативным статусом. Дополнительными причинами летальных исходов в группе с ВИЧ и ТБ у 29 из 58 умерших от сочетанной инфекции ВИЧ и ТБ явились причины, связанные непосредственно с ВИЧ-инфекцией, 4 человека умерли от других причин (3 — несчастные случаи, 1 — злокачественные новообразования). В результате быстрого прогрессирования ВИЧ умерли 29 человек, из них от присоединения сердечной недостаточности — 10 (17,2%), полиорганной недостаточности — 11 (19%), дыхательной недостаточности — 8 (13,7%), поражений мозга — 3 (5,2%). Причинами летальных исходов

у этих больных явилась поздняя диагностика ВИЧ-инфекции и ее быстрое прогрессирование на фоне отсутствия АРТ и низкой приверженности к ее проведению. Так, регулярно принимали АРТ только 74 человека (32,5%), 80 человек принимали нерегулярно, с постоянными перерывами (35%), и 74 человека (32,5%) АРТ не получали. Присоединение ТБ послужило дополнительным фактором быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции. Причиной летальных исходов в группе с сочетанной инфекцией (58 умерших) у 25 человек был ТБ (43,1%). Среди умерших в группе с сочетанной инфекцией (58 человек) летальный исход в течение 1 месяца от момента выявления ТБ отмечен у 25 больных (43%), из них у 15 человек в течение 1 недели с момента выявления ТБ. Еще более значительная разница в эффективности лечения в основной группе и группе сравнения отмечалась среди больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ) и лекарственной устойчивостью МБТ к фторхинолонам (пре-ШЛУ): среди больных с ВИЧ и МЛУ/пре-ШЛУ — 33,8%; среди группы сравнения с ВИЧ-отрицательным статусом — 48,6% ($p<0,05$). Низкие показатели эффективности лечения среди пациентов как среди МЛУ/пре-ШЛУ ТБ с ВИЧ отрицательным статусом, так и с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ и ВИЧ отмечались в результате высокой частоты отрывов от лечения (36,5% и 22,9%) и высокой летальности (27% и 22,9%). Достоверно более высокий уровень частоты отрывов от лечения пациентов с ВИЧ и МЛУ/пре-ШЛУ (36,5%) ($p<0,05$) был связан с более высокой частотой побочных реакций при проведении комплексного лечения ВИЧ и МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза. Высокая частота отрывов от лечения как в основной группе с МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза и ВИЧ (36,5%), так и в группе сравнения с МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза с ВИЧ-отрицательным статусом (22,9%) наиболее часто отмечалась на II фазе — продолжения ХТ в амбулаторных условиях и была связана как с длительностью ХТ, так и с плохой доступностью и взаимодействием с медицинскими работниками, оказывающими медицинскую помощь и контроль приема ПТП по месту жительства больных в отдаленных населенных пунктах Республики Карелия, а также в связи с длительной алкоголизацией пациентов на амбулаторном этапе. Среди обеих групп больных: с ТБ с МЛУ МБТ и сочетанной инфекцией с ВИЧ и ТБ с МЛУ МБТ, одной из причин низкой эффективности ХТ и высокой летальности, помимо поздней диагностики ТБ, был высокий удельный вес больных с пре-ШЛУ и отсутствие быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам, не позволяющее быстро провести коррекцию ХТ с IV на V режим. Среди больных с МЛУ и ВИЧ как в основной группе, так и в группе сравнения, с ВИЧ-отрицательным статусом, пре-ШЛУ с ЛУ к фторхинолонам отмечалась в 17,5% случаев. В результате анализа, проведенного ранее [3], одной из причин роста ЛУ к фторхинолонам и низкой эффективности лечения больных ТБ по МЛУ и пре-ШЛУ режимам в РК явилось отсутствие быстрых молекулярно-генетических методов диагностики устойчивости к ним с развитием амплификации ЛУ. В результате с 2012 по 2021 г. лекарственная устойчивость к офлоксацину среди впервые выявленных больных с МЛУ МБТ в РК увеличилась с 12,5% до 52,2% [10]. Достоверно более высокая частота отрывов от лечения среди пациентов с ВИЧ и ТБ с МЛУ (36,5%) также была связана с необходимостью комплексного лечения (дополнительного приема 3 антиретровирусных препаратов) и их межлекарственным взаимодействием с противотуберкулезными препаратами с высоким риском нежелательных реакций [11]. Анализ клинико-экономической эффективности лечения лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ показал высокие затраты бюджетных средств на излечение одного пациента с сочетанной инфекцией, в зависимости от выявленной лекарственной устойчивости и используемого режима ХТ. Затраты на АРТ составили от 17,1 до 57,1 тыс. рублей, что составило от 3,9 до 5,4% в общей структуре бюджетных затрат на лечение. Наиболее высокие затраты и низкая эффективность лечения отмечались при лечении по пре-ШЛУ режиму при наличии лекарственной устойчивости к офлоксацину. Одной из причин низкой эффективности ХТ по МЛУ и пре-ШЛУ режимам ХТ и высокой летальности среди больных с МЛУ/пре-ШЛУ и ВИЧ было отсутствие быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам, не позволяющее быстро назначить адекватную терапию: провести коррекцию ХТ с МЛУ на пре-ШЛУ режим. Среди больных с МЛУ как в основной группе, так и в группе сравнения пре-ШЛУ с ЛУ к фторхинолонам отмечалась в 17,5%.

Низкая эффективность лечения и значительные затраты на излечение одного пациента с сочетанной инфекцией и выделением МЛУ/ШЛУ МБТ также были связаны с высокой летальностью больных данной группы (27% среди лиц с ВИЧ

и ТБ и 22,9% среди пациентов с ТБ без ВИЧ). Низкая эффективность лечения и высокие затраты на излечение одного пациента с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с выделением МЛУ/ШЛУ МБТ были также связаны с высокой частотой отрывов от лечения (36,5% среди лиц с сочетанной инфекцией и 22,9% среди пациентов с ТБ без ВИЧ). В связи с проблемами в организации ХТ по месту жительства пациентов удлинялись сроки пребывания в стационаре. Средние сроки пребывания в стационаре лиц с сочетанной инфекцией составляли от 105,4 до 127,5 койко-дней, что в стоимости бюджетных затрат составляло от 234,3 до 283,4 тыс. рублей на одного пациента. Данные сроки пребывания в стационаре для лечения ТБ в 2–2,5 раза превышали средние сроки стационарного этапа лечения во многих странах Европы [12]. Одним из резервов снижения бюджетных затрат на лечение ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией может быть сокращение сроков пребывания в стационаре, где также сохраняется высокий риск внутрибольничного заражения лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ, в том числе и с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам. Сокращение наиболее дорогостоящего периода стационарного лечения возможно при улучшении подготовки и обеспеченности медицинскими кадрами, осуществляющими контролируемое лечение больных ТБ по месту жительства, и совершенствовании организации взаимодействия с ними.

Заключение. Достоверно более низкие показатели эффективности химиотерапии пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ (52,2%), чем больных ТБ с ВИЧ-отрицательным статусом (64%) ($p<0,05$), были связаны с достоверно высокой летальностью (25,4%), чем в группе с ТБ и ВИЧ-отрицательным статусом (15%) ($p<0,05$) и более высокой частотой отрывов от лечения (15,8% и 13,2%). Дополнительными причинами высокой летальности в группе с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ явились причины смерти от ВИЧ-инфекции у 29 (50%) из 58 человек в результате ее поздней диагностики и низкая приверженность к АРТ. Низкая эффективность лечения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ в Республике Карелия была также связана с поздней диагностикой туберкулеза (абсолютное большинство больных — 126 из 228 или 55,3% имели обширные поражения легочной ткани — более одной доли, субтотальное и тотальное поражение легких). Среди умерших в группе с сочетанной инфекцией (58 больных) летальный исход в течение 1 месяца от момента выявления ТБ отмечен у 25 больных (43%), из них у 15 человек в течение 1 недели с момента выявления ТБ. Наиболее низкие показатели эффективности лечения отмечались в группах с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ как с ВИЧ-отрицательным (48,6%), так и с ВИЧ-положительным статусом (33,8%).

Низкая эффективность ХТ в обеих группах с МЛУ/пре-ШЛУ ТБ, особенно в группе с ВИЧ-положительным статусом, была связана с достоверно более высокой частотой отрывов от лечения (36,5%) ($p<0,05$) и достоверно более высокой летальностью (27%) ($p<0,05$), чем в аналогичной группе с ВИЧ-отрицательным статусом (22,9% и 22,9%), а также с отсутствием быстрых методов определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам для коррекции ХТ (пре-ШЛУ выявлена у 17,5% среди МЛУ). Низкая эффективность лечения сочеталась с высокими затратами бюджетных средств на лечение одного больного с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез в Республике Карелия (от 259,6 тыс. рублей по I режиму до 1404,2 тыс. рублей по V режиму (лечения пре-ШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам). Затраты на проведение АРТ при лечении больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ составляли от 17,1 до 57,1 тыс. рублей, что составляло от 3,9 до 5,4% в структуре затрат на лечение данной категории больных. Наиболее высокие бюджетные затраты в сочетании с низкой эффективностью лечения, высокой летальностью, частыми отрывами от лечения отмечались в группе больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ с МЛУ и пре-ШЛУ (с лекарственной устойчивостью к офлоксацину).

В структуре затрат значительное место занимали затраты, связанные с длительным пребыванием пациентов в стационаре — от 105,4 до 127,5 койко-дней, что составляло от 234,3 до 283,4 тыс. рублей на одного пациента и значительно превышало средние сроки стационарного лечения больных туберкулезом в большинстве стран, что в значительной мере было связано с отсутствием быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к основным противотуберкулезным препаратам, запаздыванием коррекции эффективной химиотерапии и недостатками в организации химиотерапии по месту жительства. Резервами снижения бюджетных затрат, снижения летальности и повышения эффективности лечения больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ являются мероприятия по совершенствованию

раннего выявления и мониторинга пациентов с ВИЧ, повышение их приверженности к АРВ-терапии, внедрение быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом и совершенствование организации химиотерапии больных ТБ по месту жительства, с использованием мероприятий социальной и психологической поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бородулина Е.А., Вдовушкина Е.С., Инькова А.Т. Туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // *Врач*. 2020. № 1. С. 37–42 [Borodulina E.A., Vdovushkina E.S., Inkova A.T. Pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. *Doctor*, 2020, No. 1, pp. 37–42 (In Russ.)].
2. Сергевнин В.И., Тукачева О.В., Микова О.Е., Рожкова М.В. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022. Т. 21, № 6. С. 48–58 [Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Mikova O.E., Rozhkova M.V. Long-term dynamics of mortality in HIV-infected people and risk factors for death in the presence and absence of concomitant tuberculosis. *Epidemiology and vaccine prevention*, 2022, Vol. 21, No. 6, pp. 48–58 (In Russ.)].
3. Сборники и аналитические обзоры по туберкулезу. М.: Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения [Collections and analytical reviews on tuberculosis. Moscow: Tuberculosis Monitoring Center of the Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care (In Russ.)].
4. Маркелов Ю.М., Щеголева Л.В. Оценка клинико-экономической эффективности и влияния массовых флюорографических осмотров на эпидемиологические показатели по туберкулезу в четырех федеральных округах с различным уровнем охвата флюорографическими осмотрами населения // *Туберкулез и болезни легких*. 2023. Т. 101, № 8. С. 11–17 [Markelov Yu.M., Shchegoleva L.V. Assessment of clinical and economic effectiveness and the impact of mass fluorographic examinations on epidemiological indicators of tuberculosis in four federal districts with different levels of coverage of the population with fluorographic examinations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, No. 8, pp. 11–17 (In Russ.)].
5. Bogdanova E., Mariandyshev O., Hinderaker S.G. et al. Mass screening for active case finding of pulmonary tuberculosis in the Russian Federation: how to save costs // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2019. Vol. 23, No. 7. P. 830–837.
6. Филинюк О.В., Аллилуев А.С., Амичба Д.Э. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: частота сочетания, эффективность лечения // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 2. С. 45–51 [Fillinyuk O.V., Alliluev A.S., Amichba D.E. et al. HIV infection and multiple drug resistant tuberculosis: the frequency of co-infection and treatment efficacy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, No. 2, pp. 45–51 (In Russ.)]
7. Chem E.D., Van Hout M.C., Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4324.
8. Isaakidis P., Casas E.C., Das M. et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2015. No. 8 (19). P. 969–978.
9. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. М., 2022. 151 с. [Clinical recommendations. Tuberculosis in adults. Moscow, 2022, 151 p. (In Russ.)].
10. Маркелов Ю.М., Беляева Е.Н., Сунчалина Т.В. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 9. С. 21–26. [Markelov Yu.M., Belyaeva E.N., Sunchalina T.V. Features of the spectrum and amplification of pathogen resistance to anti-tuberculosis drugs in patients with tuberculosis in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, No. 9, pp. 21–26 (In Russ.)].
11. Кукурика А.В., Перегудова А.Б., Паролина Л.Е., Пьянзова Т.В., Брюхачева Е.О., Сердюк О.В. Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С // *Туберкулез и болезни легких*. 2024. Т. 102, № 6. С. 82–89. [Kukurika A.V., Peregudova A.B., Parolina L.E., P'yanzova T.V., Bryukacheva E.O., Serdyuk O.V. Efficacy and safety of new chemotherapy regimens in patients with HIV-associated MDR-TB and viral hepatitis C. *Tuberculosis and lung diseases*, 2024, Vol. 102, No. 6, pp. 82–89 (In Russ.)].
12. Migliori G.B., Visca D., van den Boom M. et al. Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: Consensus on pros and cons based on a review of evidence // *Pulmonology*. 2021. Vol. 27. P. 246–256.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *15.01.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *Ю. М. Маркелов*. Вклад в сбор данных — *Е. В. Пахомова*. Вклад в анализ данных и выводы — *Ю. М. Маркелов, Е. В. Пахомова*. Вклад в подготовку рукописи — *Ю. М. Маркелов, Е. В. Пахомова*.

Сведения об авторах:

Маркелов Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института имени профессора А. П. Зильбера федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»; 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33; e-mail: markelovi@sampo.ru; ORCID 0000–0003–0791–0050; SPIN-код 1511–8712;

Пахомова Екатерина Владимировна — исполняющая обязанности главного врача государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский противотуберкулезный диспансер»; 185032, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, ул. Соломенская, д. 55; e-mail: katrina15vladimirovna@mail.ru; ORCID 0000–0002–8335–4626; SPIN-код 8761–2394.

УДК 159.9.07:616.24-002.5
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-108-117

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ ХИМИОТЕРАПИИ

[1,2]П. А. Майер[*], [1]Е. Р. Исаева, [1]О. Н. Браженко, [3]Т.Б. Потепун

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

[2]Противотуберкулезный диспансер № 14, Санкт-Петербург, Россия

[3]Туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

Цель: изучение особенностей приверженности лечению, неудовлетворенности потребностей в социально-экономической сфере, определение наличия связи между ними в интенсивной фазе химиотерапии у больных туберкулезом с сохранной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 26 до 67 лет (n=130, $M_{возраст}$=42,9 года; SD=9,6), с впервые установленным диагнозом лекарственно-чувствительного туберкулеза органов дыхания в начале интенсивной фазы лечения. Психодиагностические методы: методика «Уровень комплаентности», Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук; «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-1, УСФ-2); математическая обработка данных — описательные статистики (частотный анализ), корреляционный анализ (метод парных и частных корреляций), обработка данных выполнена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v27.

Результаты и их обсуждение. Отношение к болезни у пациентов характеризуется диффузным типом с ориентацией на механистическое выполнение назначений врача. Установлено, что приверженность лечению у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания в интенсивной фазе химиотерапии тесно взаимосвязана с уровнем неудовлетворенности в социально-экономической сфере жизни.

Заключение. Выявленный в ходе исследования комплекс фрустраций и барьеров оказывает непосредственное негативное влияние на приверженность пациентов лечению, что обусловливает необходимость социального и клинико-психологического сопровождения пациентов с первого дня противотуберкулезной химиотерапии. Это, в свою очередь, позволит сделать процесс лечения туберкулеза менее психологически травматичным для пациента, снизить уровень неудовлетворенности и укрепить приверженность лечению.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез; туберкулез органов дыхания; старт терапии; комплаентность; фрустрация

[*] Контакт: *Майер Павел Александрович, whitefield@inbox.ru*

PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL FACTORS OF ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE TUBERCULOSIS DURING THE INTENSIVE PHASE OF CHEMOTHERAPY

[1,2]P. A. Maier[*], [1]E. R. Isaeva, [1]O. N. Brazhenko, [3]T. B. Potepun

[1]Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

[3]Tuberculosis Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to investigate the characteristics of treatment adherence, the unmet needs in the socio-economic domain, and to determine the presence of an association between these factors during the intensive phase of chemotherapy in patients with tuberculosis exhibiting preserved drug sensitivity of the pathogen.

Materials and methods. The study involved patients aged 26 to 67 years (N=130, M_{age}=42.9 years, SD=9.6) with a newly established diagnosis of drug-sensitive respiratory tuberculosis at the start of the intensive phase of treatment.

Psychodiagnostic methods included the «Compliance Level» technique by R. V. Kadyrov, O. B. Asriyan, and S. A. Kovalchuk; the «Level of Social Frustration» scales (USF-1, USF-2). Data analysis comprised descriptive statistics (frequency analysis) and correlational analysis (methods of paired and partial correlations). Data processing — IBM SPSS Statistics version 27.

Results and discussion. A diffuse type, oriented towards mechanistic adherence to the physician's prescriptions, characterizes patients' attitudes toward the illness. It was established that treatment adherence in patients with drug-sensitive respiratory tuberculosis during the intensive phase of chemotherapy is closely associated with the level of dissatisfaction in the socio-economic domain of life.

Conclusions. The complex of frustrations and barriers identified during the study exerts a direct negative impact on patients' adherence to treatment, which in turn underscores the necessity for social and clinical-psychological support for patients from the very first day of anti-tuberculosis chemotherapy. Which, in turn, will make the tuberculosis treatment process less psychologically traumatic for the patient, reduce the level of dissatisfaction, and strengthen treatment adherence.

Keywords: drug-sensitive tuberculosis; pulmonary tuberculosis; treatment initiation; compliance; frustration

* Contact: *Maier Pavel Aleksandrovich, whitefield@inbox.ru*

© Майер П.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Майер П.А., Исаева Е.Р., Браженко О.Н., Потепун Т.Б. Психологические и социальные факторы приверженности лечению больных лекарственно-чувствительным туберкулезом в интенсивной фазе химиотерапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 108–117, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-108-117.

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

For citation: Maier P.A., Isaeva E.R., Brazhenko O.N., Potepun T.B. Psychological and social factors of adherence to treatment in patients with drug-sensitive tuberculosis during the intensive phase of chemotherapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 108–117, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-108-117.

Введение. Обзор мировой эпидемической ситуации заболеваемости туберкулезом показывает, что доля больных с лекарственной устойчивостью возбудителя планомерно увеличивается, несмотря на все предпринимаемые профилактические меры [1]. Подобная тенденция во многом связана с низким уровнем приверженности лечению большого числа больных [2]. Кроме того, немаловажными являются и случаи произвольного прерывания лечения, так как при обнаружении резистентности возбудителя к одному или даже нескольким противотуберкулезным препаратам стоимость и длительность лечения прогрессивно увеличиваются, создавая дополнительное обременение как для самого пациента, так и для системы здравоохранения в целом [3, 4].

Для оказания высокоэффективной медицинской помощи при лечении туберкулезной инфекции необходимы не только применение современных медикаментозных препаратов с опорой на фундаментальные основы медицинской науки, но и индивидуализация лечебного процесса, с акцентом на социально-бытовые, социально-демографические, а также социально-психологические и индивидуально-личностные особенности пациентов [5].

На сегодняшний день не существует психодиагностических методик, благодаря которым мы могли бы однозначно сказать, будет ли привержен пациент лечению на всем протяжении противотуберкулезной терапии, длительность которой составляет от полугода до полутора лет и более [6]. Однако у нас есть возможность исследовать факторы, влияющие на приверженность лечению пациента. Это позволит определить социально-психологические риски, которые способствуют прерыванию терапии, а также риск-факторы в индивидуально-личностной и ценностно-смысловой сферах больных, такие как аддикции, анозогнозический тип реагирования на заболевание, низкая приверженность лечению, а также обесценивание здоровья в системе ценностных координат [7–9].

Приверженность лечению рассматривается как многомерный, лабильный конструкт, который включает в себя не только внутренние картины болезни и здоровья, но и разнообразие социально-психологических, социально-демографических, социально-экономических и индивидуально-личностных

характеристик пациента [10, 11]. Это способствует поддержанию эффективного взаимодействия между врачом и пациентом [12–14].

Влияние фрустрации на приверженность лечению при социально-значимых инфекциях изучалась и ранее. Было установлено, что 48,3% пациентов с ВИЧ-инфекцией испытывают выраженную социальную фрустрацию и дезадаптированы, что негативно отражается на их приверженности антиретровирусной терапии [15, 16].

Целью исследования является изучение специфики и модальности приверженности лечению, выраженности фрустрации потребностей в социально-экономической сфере, а также определение наличия связи между ними в интенсивной фазе химиотерапии у больных туберкулезом с сохранной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие мужчины (n=70, $M_{возраст}$=43,03; SD=8,62) и женщины (n=60, $M_{возраст}$=42,75; SD=10,75), в возрасте от 26 до 67 лет (n=130, $M_{возраст}$=42,9 года; SD=9,6), с впервые установленным диагнозом лекарственно-чувствительного туберкулеза органов дыхания (МКБ-10: A15-A16) в начале интенсивной фазы лечения и старте химиотерапии. В исследование включались пациенты без сопутствующей соматической патологии и/или в фазе ремиссии, без выраженных когнитивных нарушений (оценка производилась с помощью методики «Монреальская когнитивная шкала» (МоСА), учитывались показатели >26 баллов), давшие добровольное информированное согласие на участие в психологическом исследовании. Сбор и анализ анамнестических данных — психодиагностические методы: методика «Уровень комплаентности», Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук; «Уровень социальной фрустрированности (УСФ-1, УСФ-2); методы математической обработки данных — описательные статистики (частотный анализ), корреляционный анализ (метод парных и частных корреляций), обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS v27. Достоверными считались различия при критическом уровне значимости $p \leq 0,01$.

Результаты и их обсуждение. Для всестороннего изучения социального портрета больных туберкулезом органов дыхания были проанализированы анамнестические данные с включением социально-бытовых и социально-демографических характеристик, полученные результаты представлены в табл. 1.

При анализе анамнестических сведений портрет больного с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом с включением социально-бытовых и социально-демографических характеристик (см. табл. 1) выглядит следующим образом: это пациенты преимущественно молодого (36–45 лет) возраста (43,1%), с высшим образованием, находящиеся в официально зарегистрированном браке (51,5%), имеющие одного ребенка (49,2%), официально трудоустроенные (51,5%), с доходом менее 45 тысяч рублей на человека ежемесячно, обремененные кредитными обязательствами в виде ипотечного и потребительского кредитов (64,7%), преимущественно проживающие в арендованном жилье (51,5%), не находившиеся ранее в местах лишения свободы.

При анализе клинических характеристик больных (табл. 2) получены следующие данные. Последнее флюорографическое обследование органов грудной клетки больные проходили в среднем от года до двух лет назад (46,9%). Распределение по форме туберкулезного процесса и наличию бактериовыделения: очаговая форма зарегистрирована у 45 человек (36,4%), инфильтративная — у 52 (40%), диссеминированный туберкулез — у 22 (16,9%), туберкулез внутригрудных лимфоузлов — у 6 (4,6%), туберкулема — у 5 (3,8%), при этом большая часть больных не являлась бактериовыделителями — 95 (73,1%).

Соматических жалоб при первичном приеме не предъявляли 45 человек (34,6%), а наиболее распространенной жалобой выступила одышка по смешенному и экспираторному типам — 29 человек (22,3%). Лишь у 45 пациентов (34,6%) не выявлено сопутствующих заболеваний, в свою очередь, ВИЧ-инфекция составила 34,1% от общего количества 85 человек с какой-либо сопутствующей патологией, а ВИЧ-инфекция, коморбидная с хроническими вирусными гепатитами В и С, выявлена у 17 человек (13,1%). Наиболее распространенной вредной привычкой выступили табакокурение — у 48 человек (36,9%) и употребление алкоголя — у 40 (30,7%). Потребителями психоактивных веществ (ПАВ) были 29 человек (22,3%), и лишь у 50 человек (38,5%) не выявлено вредных привычек.

Распределение по форме оказания медицинской помощи следующее: на стационарном лечении находились 36 человек (27,6%), лечение в дневном стационаре и амбулаторно на базе противотуберкулезного диспансера получали по 47 человек (36,2%), при этом главной причиной отказа от госпитализации в круглосуточный стационар больные в основ-

Таблица 1

Частотное распределение социально-бытовых и социально-экономических характеристик больных

Table 1

Frequency distribution of social, living and socio-economic characteristics

Социальные характеристики		Количество пациентов (n=130)	
		абс.	%
Пол	Мужчины	70	53,8
	Женщины	60	46,2
Возраст	21–30 лет	10	7,7
	31–40 лет	43	33,1
	41–50 лет	56	43,1
	51–60 лет	10	7,7
	>60 лет	11	8,5
Уровень образования	Среднее	41	31,5
	Среднее специальное	40	30,8
	Высшее	49	37,7
Брак	Вне брака	63	48,5
	В браке	67	51,5
Количество детей	Нет детей	46	35,4
	Один ребенок	64	49,2
	Два ребенка	18	13,8
	Три и более	2	1,5
Трудовая занятость	Безработный	15	11,6
	Работает официально	67	51,5
	Работает не официально	34	26,2
	Пенсионер	12	9,2
	Работающий пенсионер	2	1,5
Уровень дохода на человека (ежемесячный)	<15 тыс. рублей	11	8,5
	15–25 тыс. рублей	17	13,1
	25–35 тыс. рублей	23	17,7
	35–45 тыс. рублей	17	13,1
	45–55 тыс. рублей	25	19,2
	55–65 тыс. рублей	25	19,2
	65–75 тыс. рублей	12	9,2
Наличие кредитных обязательств	Нет кредитов	46	35,4
	Ипотечный кредит	47	36,2
	Потребительский кредит	30	23,1
	Ипотечный и потребительский	7	5,4
Обеспеченность жильем	Приватизированная квартира	16	12,3
	Приватизированная комната	36	27,7
	Арендованная квартира	51	39,2
	Арендованная комната	16	12,3
	С родными/родственниками	11	8,5
Нахождение в местах лишения свободы	Нет	106	81,5
	Да	24	18,5

ном назвали неустойчивое материальное положение — 55 человек (42,3%), ввиду необходимости заработка для обеспечения витальных потребностей.

Для формирования представлений об отношении больных с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом к своему заболеванию проанализированы данные, полученные с помощью методики «Тип отношения к болезни (ТОБОЛ)» (рис. 1).

Наиболее характерным типом отношения к болезни выступает диффузный, с включением практических всех типов, кроме гармоничного, выраженного в наименьшей степени, который, в свою очередь, не может быть составной частью, а лишь выступать как самостоятельный тип реагирования. В то же время наибольшей степенью выраженности отличаются сенситивный и эргопатический компоненты, что говорит о склонности пациентов к колебаниям настроения, связанным с межличностными контактами, страхе стать обузой для близких. Также для данного профиля характерны чрезмерная ранимость и озабоченность

Таблица 2

Частотное распределение клинических характеристик

Table 2

Frequency distribution of clinical characteristics

Клинические характеристики		Количество пациентов (n=130)	
		абс.	%
Давность флюорографических обследований	До года	21	16,2
	От года до двух	61	46,9
	От двух до трех	29	22,3
	Более трех лет	19	14,6
Клиническая форма туберкулезного процесса	Очаговый туберкулез	45	36,4
	Инфильтративный туберкулез	52	40,0
	Диссеминированный туберкулез	22	16,9
	Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	6	4,6
	Туберкулема	5	3,8
Бактериовыделение	Есть	35	26,9
	Нет	95	73,1
Сопутствующие заболевания	Нет	45	34,6
	ВИЧ-инфекция	29	22,3
	Хронический вирусный гепатит B/C	2	1,5
	ВИЧ+Хронический вирусный гепатит B/C	17	13,1
	Сахарный диабет	12	9,2
	Сердечно-сосудистая патология	5	3,8
	Сердечно-сосудистая патология+хроническая обструктивная болезнь легких	4	3,1
	Хроническая обструктивная болезнь легких	16	12,3
Вредные привычки	Нет	50	38,5
	Табакокурение	20	15,4
	Алкоголь	16	12,3
	Психоактивные вещества	10	7,7
	Табакокурение+Алкоголь	15	11,5
	Табакокурение+Психоактивные вещества	10	7,7
	Алкоголь+Психоактивные вещества	6	4,6
	Алкоголь+Табакокурение+Психоактивные вещества	3	2,3

Рис. 1. Распределение средних значений по методике «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ)

Fig. 1. Distribution of Mean Scores According to the «Type of Attitude Towards Illness» (TOBOL) methodology

возможностью неблагоприятного впечатления, которое могут произвести на окружающих сведения о болезни. Кроме того, в структуре просматривается стеническая составляющая, выражающаяся в сверхответственном отношении к работе или субъективно эквивалентной ей деятельности, также характерна избирательность в отношении обследования и/или лечения, в стремлении сохранить трудоспособность любыми средствами.

Таким образом, на старте интенсивной фазы химиотерапии невозможно однозначно дифференцировать «чистый» тип отношения к болезни, а полученные результаты по данной методике можно объяснить неполной сформированностью отношения к заболеванию, так как у больных отсутствуют специфические клинические проявления, характерные именно для туберкулеза, а также при отсутствии выраженных клинических проявлений болезни общесоматического характера.

Для понимания степени вовлеченности больного в терапевтический процесс, а также для определе-

ния ведущих компонентов комплаентного поведения больных туберкулезом проведен анализ данных, полученных с помощью методики «Уровень комплаентности» (рис. 2).

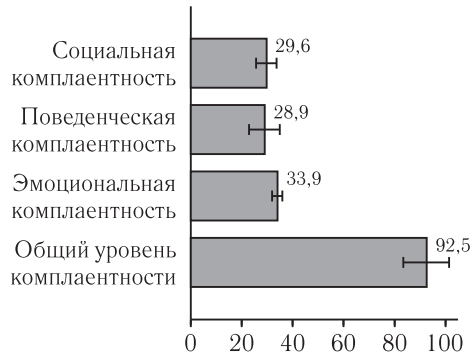

Рис. 2. Распределение средних значений по методике «Уровень комплаентности»
Fig. 2. Distribution of Mean Scores According to the «Level of Compliance» methodology

Все больные (n=130) демонстрируют высокий уровень общей комплаентности, при этом ведущим выступает поведенческий компонент. Это означает, что больные в целом с высокой вероятностью готовы следовать назначенному лечению, но стоит отметить, что превалирование данной шкалы в общей структуре может свидетельствовать и о том, что больные готовы следовать рекомендациям и назначениям лечащего врача механистически, без осознания. Необходимо отметить, что по шкалам социальной и эмоциональной комплаентности больные получили высокие значения, что, в свою очередь, говорит об их всестороннем вовлечении в процесс лечения. Так, высокие показатели по шкале социальной комплаентности отражают значимость мнения социального окружения для больного, а также фигуры лечащего врача как референтного лица, что может являться дополнительным мотивирующим фактором при выстраивании межличностных отношений в диаде врач-пациент. В свою очередь, высокие показатели по шкале эмоциональная комплаентность говорят о том, что для больных также важна и эмоциональная составляющая лечения, но уже как процесса. Это может выражаться в демонстрации больными впечатлительности, импульсивности и чувствительности, а также в склонности к перекладыванию ответственности за лечебный процесс на лечащего врача, оставляя себе роль исполнителя.

При анализе средних значений по методике «Уровень социальной фрустрированности УСФ-1» (рис. 3) получены следующие результаты. В отношениях с родными и близкими большая часть больных (84 чел.— 64,6%) демонстрирует нормальный (52 чел.— 40%) или низкий (32 чел.— 24,6%) уровень неудовлетворенности. В отношениях со своим социальным окружением испытывают выраженную (17 чел.— 13,1%) и умеренную (13 чел.— 10%) фрустрацию. В отношении социального статуса лишь 11 человек (8,5%) демонстрируют умеренный уровень при полном отсутствии больных с высоким уровнем

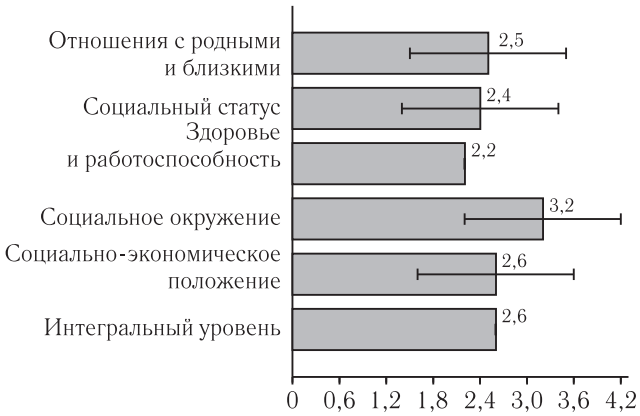

Рис. 3. Распределение средних значений по методике «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-1)
Fig. 3. Distribution of Mean Scores According to the «Level of Social Frustration» (USF-1) methodology

фрустрации по данной шкале. В свою очередь, в отношении социально-экономического положения умеренная и высокая социальная фрустрированность наблюдается у 62 человек (47,7%), из них 28 (21,5%) умеренно фрустрированы и 34 (26,2%) высоко фрустрированы. В отношении своего здоровья и работоспособности у 35 человек (26,9%) выявлен умеренный и высокий уровень, из них умеренный уровень демонстрируют 25 (19,2%), высокий уровень — 10 (7,7%), а нормальный уровень и отсутствие фрустрации — 67 человек (51,5%).

Полученные данных показывают, что у больных наиболее выражена социальная фрустрированность в отношении своего социально-экономического положения, она находится на уровне неопределенности, в то же время наименьшую социальную фрустрированность больные демонстрируют в отношении своего социального статуса, значения шкалы находятся на нормальном уровне. Значения остальных шкал соответствуют неопределенному уровню выраженности социальной фрустрированности. Это выражается в отсутствии мотивации к продуктивному целеполаганию, а также отсутствии побудительных мотивов деятельности. Также стоит отметить, что больные в целом не испытывают неудовлетворенности в отношении своей позиции в социальной структуре общества. Кроме того, больные не испытывают выраженной неудовлетворенности во внутрисемейных отношениях,

что безусловно благотворно отражается на их психологическом состоянии, и может во многом способствовать успешности терапевтического процесса, и может выступать в роли дополнительного психологического фактора, способствующего выполнению рекомендаций врача.

Для получения более достоверных и точных сведений в отношении социальной фрустрированности у больных туберкулезом проанализированы данные методики «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-2), в которой больным предлагалось проранжировать, т.е. самостоятельно определить иерархию неудовлетворенности сферами своей жизни (табл. 3, рис. 4).

При анализе распределения средних значений по методике «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-2) получены следующие результаты. Наиболее фрустрированными компонентами больные выделили материальное положение, жилищно-бытовые условия, досуг и эмоциональное состояние, а также неудовлетворенность взаимоотношениями с противоположным полом. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие высоких показателей в иерархии по каким-либо шкалам, так, наибольший показатель удовлетворенности жизнью в целом находится на уровне «выше среднего» и не достигает высоких значений.

Таким образом, при сопоставлении объективных (УСФ-1) и субъективных (УСФ-2) методов психологического обследования установлено, что наибольшую неудовлетворенность больные испытывают в социально-экономической сфере, а именно, в отношении материального положения и жилищно-бытовых условий, кроме того, обращает на себя внимание неудовлетворенность больных проведением досуга и своим эмоциональным состоянием.

Также обращают на себя внимание показатели по шкале неудовлетворенности физическим состоянием, расположение которых в иерархии можно

Таблица 3

Распределение средних значений по методике «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-2)

Table 3

Distribution of Mean Scores According to the «Level of Social Frustration» (USF-2) methodology

Шкалы	Количество пациентов (n=130), M (SD)
Взаимоотношения с супругом	12,9 (4,5)
Взаимоотношения с родителями	13,2 (4,9)
Взаимоотношения с детьми	14,3 (4,5)
Взаимоотношения с родственниками	12,8 (4,5)
Взаимоотношения с друзьями	13,6 (5,2)
Взаимоотношения с противоположным полом	6,5 (4,8)
С коллегами	12,5 (4,0)
С администрацией на работе	12,5 (4,0)
Уровнем образования	14,0 (3,7)
Профессиональной подготовкой	12,6 (3,8)
Профессиональной деятельностью	11,8 (4,3)
Работой в целом	8,8 (5,4)
Материальным положением	2,2 (1,2)
Жилищно-бытовыми условиями	3,2 (1,9)
Досугом	4,2 (1,7)
Положением в обществе	11,1 (5,2)
Физическим состоянием	12,7 (5,2)
Эмоциональным состоянием	5,7 (4,3)
Работоспособностью	10,2 (4,7)
Жизнью в целом	14,4 (4,6)

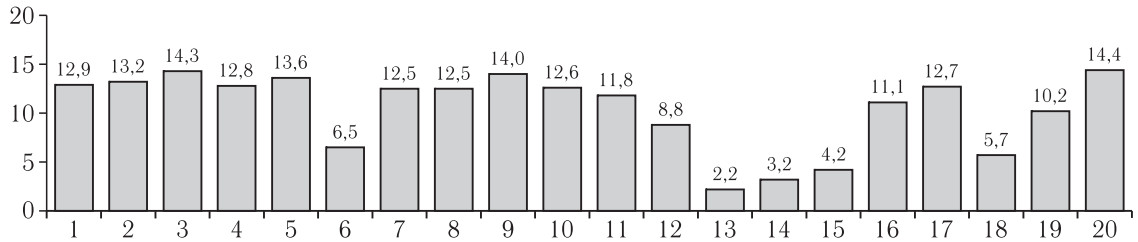

Рис. 4. Иерархия неудовлетворенности сферами жизни по методике «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ-2): 1 — с супругом; 2 — с родителями; 3 — с детьми; 4 — с родственниками; 5 — с друзьями; 6 — с противоположным полом; 7 — с коллегами; 8 — с администрацией на работе; 9 — уровнем образования; 10 — профессиональной подготовкой; 11 — профессиональной деятельностью; 12 — работой в целом; 13 — материальным положением; 14 — жилищно-бытовыми условиями; 15 — досугом; 16 — положением в обществе; 17 — физическим состоянием; 18 — эмоциональным состоянием; 19 — работоспособностью; 20 — жизнью в целом

Fig. 4. Hierarchy of Dissatisfaction with Life Domains According to the «Level of Social Frustration» (USF-2) Methodology: 1 — with a spouse; 2 — with parents; 3 — with children; 4 — with relatives; 5 — with friends; 6 — with the opposite sex; 7 — with colleagues; 8 — with the administration at work; 9 — level of education; 10 — professional training; 11 — professional activity; 12 — work in general; 13 — financial situation; 14 — housing and living conditions; 15 — leisure; 16 — position in society; 17 — physical condition; 18 — emotional state; 19 — working capacity; 20 — life in general

отнести к «золотой середине». Обращаясь к клиническим данным, мы видим, что более половины больных 65,3% все же предъявляли жалобы на физическое состояние, и подобное расхождение может быть вызвано в первую очередь слабой выраженностью и отсутствием специфической симптоматики, а характер заболевания может субъективно расцениваться пациентом как «обычная простуда».

Для оценки наличия связей между социальной фрустрированностью и комплаентностью больных лекарственно-чувствительным туберкулезом в интенсивной фазе проведен корреляционный анализ методом парных корреляций с использованием критерия Тау-b Кендалла, полученные результаты представлены в табл. 4.

Для исключения влияния иных факторов на наличие взаимосвязи между исследуемыми признаками был дополнительно проведен корреляционный анализ методом частных корреляций. Установлено, что при исключении социально-бытовых и социально-демографических характеристик, не относящихся к экономической сфере, обратная взаимосвязь между интегральным уровнем социальной фрустрированности и общей комплаентностью сохраняется на умеренном уровне ($r=-0,629$, $p<0,001$).

Полученные данные могут быть использованы при составлении методических рекомендаций в клинико-психологическом сопровождении пациентов с туберкулезом органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Кроме того,

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа (метод парных корреляций)

Table 4

Results of correlation analysis (twice correlation method)

Социальная фрустрированность	Уровень комплаентности			
	Социальная	Эмоциональная	Поведенческая	Общий уровень
Отношения с родными	−0,370** <0,001	−0,0289** <0,001	0,145* 0,038	−0,338** <0,001
Социальное окружение	−0,296** <0,001	−0,329** <0,001	0,151* 0,030	−0,313** <0,001
Социальный статус	0,144* 0,037	0,248** <0,001	−0,170* 0,016	0,192** 0,005
Соц. эконом. положение	**−0,520**** **<0,001**	−0,414** <0,001	0,008 0,902	**−0,553**** **<0,001**
Здоровье и работоспособность	−0,368** <0,001	−0,346** <0,001	0,123 0,074	−0,036** <0,001
Интегральный уровень	−0,495** <0,001	−0,447** <0,001	0,148* 0,042	**−0,522**** **<0,001**

Примечание: * корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя); ** корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

Note: * correlation is significant at the 0.05 level (two-sided); ** correlation is significant at the 0.01 level (two-sided).

Полученные результаты корреляционного анализа можно интерпретировать следующим образом: при повышении интегрального уровня социальной фрустрированности, неудовлетворенности состоянием здоровья, социально-экономическим положением, взаимодействием с социальным окружением и взаимоотношениями с родными и близкими будет снижаться уровень общей комплаентности, а также ее отдельных элементов в виде социального и поведенческого компонентов, иными словами, чем выше уровень фрустрированности, тем ниже уровень комплаентности. Наиболее выраженной является обратная взаимосвязь между социально-экономическим положением и общим уровнем комплантности, которую можно охарактеризовать как умеренную ($r=-0,553$, $p<0,001$).

результаты исследования могут быть учтены при формировании индивидуального плана лечения, а также при разработке индивидуализированного кейс-менеджмента в сопровождении больного как психологами, так и социальными работниками в противотуберкулезных медицинских учреждениях. Однако необходимо отметить, что в исследуемой группе больных наблюдется некоторая неоднородность в возрастном диапазоне, а также неравномерность распределения по клиническим формам туберкулезной инфекции. Для получения исчерпывающих сведений считаем целесообразным проведение дополнительных исследований, но с более строгим контролем равномерности распределения по социально-бытовым и клиническим характеристикам, так как данная неравномерность могла оказать влияние

на интерпретацию полученных данных. Кроме того, необходимо проведение лонгитюдного исследования со сравнением факторов приверженности лечению и проверкой на наличие ее взаимосвязей с социально-экономическими аспектами жизни больных на всех этапах противотуберкулезной терапии, вплоть до клинического излечения.

Заключение. Таким образом, по результатам проведенного клинико-психологического исследования было установлено, что больные с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания демонстрируют достаточно выраженную приверженность лечению с ориентацией на механистическое следование рекомендациям лечащего врача и перекладыванием ответственности за собственное здоровье на медицинский персонал, а также для них характерны интерпсихическая дезадаптация, эмоциональная нестабильность и непрогнозируемость поведенческих реакций с гетерогенными, агрессивно-манипулятивными тенденциями в отношении окружающих.

Установлена взаимосвязь между уровнем неудовлетворенности финансово-экономической сферой жизни и комплаетностью больных, при которой усиление фрустрации будет пагубно сказываться на приверженности лечению, снижая тем самым вероятность благоприятного исхода противотуберкулезной химиотерапии.

Находясь в ситуации болезни, пациенты умеренно фрустрированы нестабильным социально-экономическим положением, а ориентация на здоровье не является для них доминирующей ценностью. В связи с этим, с психологической точки зрения, при выборе формы оказания медицинской помощи при отсутствии противопоказаний, врачу-фтизиатру целесообразно ориентировать пациента на прохождение лечения в дневном стационаре, тем самым снижая уровень фрустрации и способствуя повышению приверженности лечению.

Полученные данные свидетельствуют также о необходимости внедрения индивидуализированного кейс-менеджмента в план лечения с включением программ сопровождения пациентов не только врачом-фтизиатром, но и другими специалистами, такими как психологи и социальные работники, так как в ходе исследования был выявлен значительный комплекс фрустраций и барьеров, препятствующий сохранению высокого уровня приверженности лечению не только клинического характера, но и психологического и социального.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Williams P.M., Pratt R.H., Walker W.L. et al. Tuberculosis — United States, 2023 // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2024. Vol. 73, No. 12. P. 265–270. doi: 10.15585/mmwr.mm7312a4.
2. Паролина Л.Е., Баринбойм О.Н., Локторова Н.П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно устойчивым туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. 2011. Т. 88, № 5. С. 100–101. [Parolina L.E., Barinboym O.N., Loktorova N.P. Adherence to treatment in newly diagnosed patients with drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, Vol. 88, No. 5, pp. 100–101 (In Russ.)].
3. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Т. 96, № 8. С. 15–24. [Nechaeva O.B. Epidemic situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, No. 8, pp. 15–24 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
4. Семченко Л.Н., Вагина К.В., Максимова В.А. Социально-гигиенические особенности больных с впервые выявленным туберкулезом в Челябинской области на современном этапе // *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2017. № 4 (38). С. 49–53 [Semchenko L.N., Vagina K.V., Maksimova V.A. Socio-hygienic characteristics of patients with newly diagnosed tuberculosis in the Chelyabinsk region at the present stage. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital*, 2017, No. 4 (38), pp. 49–53 (In Russ.)].
5. Любаева Е.В., Ениколопов С.Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // *Консультативная психология и психотерапия*. 2011. Т. 19, № 2. С. 111–127. [Lyubaeva E.V., Enikolopov S.N. The role of individual psychological characteristics of patients in the formation of adherence to tuberculosis and HIV therapy. *Counseling Psychology and Psychotherapy*, 2011, Vol. 19, No. 2, pp. 111–127 (In Russ.)].
6. Богородская Е.М., Данилова М.Д., Ломакина О.Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007. Т. 84, № 3. С. 46–64. [Bogorodskaya E.M., Danilova M.D., Lomakina O.B. Formation of incentives for recovery and adherence to chemotherapy in tuberculosis patients. *Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2007, Vol. 84, No. 3, pp. 46–64 (In Russ.)].
7. Золотова Н.В., Стрельцов В.В., Баранова Г.В., Харитонова Н.Ю., Багдасарян Т.Р. Психологические факторы формирования терапевтического сотрудничества больных туберкулезом легких в условиях стационарного лечения // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 12. С. 34–40. [Zolotova N.V., Streltsov V.V., Baranova G.V., Kharitonova N.Yu., Bagdasaryan T.R. Psychological factors in the formation of thera-

peutic collaboration in patients with pulmonary tuberculosis during inpatient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, No. 12, pp. 34–40 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-34-40.

8. Хантаева Н.С. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом органов дыхания // *Байкальский медицинский журнал*. 2004. Т. 45, № 4. С. 82–84. [Khantaeva N.S. Medico-social characteristics of patients with pulmonary tuberculosis. *Baikal Medical Journal*, 2004, Vol. 45, No. 4, pp. 82–84 (In Russ.)].
9. Петунова С.А. Психосоциальные особенности отношения к заболеванию у больных туберкулезом легочной локализации // *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. 2015. Т. 11, № 4. С. 60–78. [Petunova S.A. Psychosocial features of attitude to the disease in patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Psychiatry and Psychology of Chuvashia*, 2015, Vol. 11, No. 4, pp. 60–78 (In Russ.)].
10. Солодилина К.А., Лощакова А.И., Майер П.А., Чухнова Д.Ю., Браженко О.Н., Николау А.В., Григорьева Г.В. Психосоциальные особенности больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 1. С. 123–125. [Solodilina K. A., Loshakova, A. I., Mayer, P. A., Chukhnova D.Yu., Brazhenko O.N., Nikolau A.V., Grigorieva G.V. Psychosocial features of patients with tuberculosis and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 1, pp. 123–125 (In Russ.)].
11. Бородулина Э.В. Социальный портрет пациента с впервые выявленным туберкулезом // *Наука и инновации в медицине*. 2019. Т. 4, № 2. С. 43–47 [Borodulina E.V. Social portrait of a patient with newly diagnosed tuberculosis. *Science and Innovations in Medicine*, 2019, Vol. 4, No. 2, pp. 43–47 (In Russ.)].
12. Рыжков С.И., Глебова О.А., Шовкун Л.А. Факторы, влияющие на приверженность к лечению больных туберкулезом // *Главврач Юга России*. 2017. № 2 (54). [Ryzhkov S.I., Glebova O.A., Shovkun L.A. Factors influencing treatment adherence in tuberculosis patients. *Chief Physician of the South of Russia*, 2017, No. 2 (54) (In Russ.)].
13. Юдин С.А., Борзенко, А.С., Деларю В.В., Калуженина А.А. Соблюдение врачебных рекомендаций больными туберкулезом и трудности, возникающие при лечении // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 9, № 4. С. 741–743. [Yudin S.A., Borzenko A.S., Delaryu V.V., Kaluzhenina A.A. Compliance with medical recommendations and treatment difficulties in tuberculosis patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2013, Vol. 9, No. 4, pp. 741–743 (In Russ.)].
14. Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Фольц И.В., Скоробач Ю.М. Характеристика контингентов больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017. № 4. С. 51–53. [Motanova L.N., Grabovskaya M.S., Folts I.V., Skorobach Yu.M. Characteristics of patients with tuberculosis and HIV co-infection in a high tuberculosis incidence area. *Pacific Medical Journal*, 2017, No. 4, pp. 51–53 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.51-53.
15. Притулина Ю.Г., Фролихина Е.Н. Влияние индивидуальных психологических особенностей личности на уровень социальной фрустрированности у больных ВИЧ-инфекцией // *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017. Т. 20, № 2. С. 152–154. [Pritulina Yu.G., Frolikhina E.N. Influence of Individual Psychological Personality Traits on the Level of Social Frustration in Patients with HIV Infection. *Applied Informational Aspects of Medicine*, 2017, Vol. 20, No. 2, pp. 152–154 (In Russ)]. EDN ZXECTB.
16. Калашникова В.В., Гусейнова Л.Э., Карнаух Н.Г. Особенности психологического сопровождения ВИЧ-инфицированных на госпитальном этапе // *Sciences of Europe*. 2021. № 84–2(84). С. 44–48. [Kalashnikova V.V., Guseinova L.E., Karnaukh N.G. Features of Psychological Support for HIV-Infected Patients at the Hospital Stage. *Sciences of Europe*, 2021, No. 84–2(84), pp. 44–48 (In Russ.)]. doi: 10.24412/3162-2364-2021-84-2-44-48. EDN NJCEIW.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *17.04.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — П. А. Майер, Е. Р. Исаева, О. Н. Браженко. Вклад в сбор данных — П. А. Майер, О. Н. Браженко, Т. Б. Потепун. Вклад в анализ данных и выводы — П. А. Майер, Е. Р. Исаева, О. Н. Браженко. Вклад в подготовку рукописи — П. А. Майер, О. Н. Браженко.

Сведения об авторах:

Майер Павел Александрович — медицинский психолог, аспирант кафедры общей и клинической психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: whitefield@inbox.ru; ORCID 0009–0009–7064–0488; SPIN-код 1785–1765;

Исаева Елена Рудольфовна — доктор психологических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической психологии 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: isajeva@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7731–7693; SPIN-код 3322–6935;

Браженко Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, 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; e-mail: spbmubrazhenko@mail.ru; ORCID 0009–0004–9564–4833; SPIN-код 7830–0697;

Потепун Татьяна Борисовна — врач-фтизиатр, заведующий терапевтическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Туберкулезная больница № 2»; 194214, Санкт-Петербург, Тореза пр., д. 93; e-mail: Tatyana.potepun@gmail.com.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:616-036.22:616-036.8
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-118-126

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]Т. Ю. Курганова, [2,3]Н. А. Беляков, [3]Е. В. Загальская (Боева), [3]С. В. Огурцова*
[1]Центр по профилактике инфекционный заболеваний, г. Вологда, Россия
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[3]Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Цель: провести исследование факторов риска, которые влияют на эпидемическую эффективность антиретровирусной терапии.
Материалы и методы. Для проведения исследования проанализированы данные о заболеваемости, пораженности, смертности, о количестве новых случаев ВИЧ-инфекции, количестве умерших ВИЧ-инфицированных, количестве лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), количестве пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), результаты обследования на определение вирусной нагрузки (ВН) и иммунный статус (ИС).
Результаты и их обсуждение. Антиретровирусная терапия в Вологодской области используется в течение 19 лет и в 2023 г. охватывает по региону 82,1% от общего числа лиц, живущих с ВИЧ, и 86,1% пациентов, стоящих на диспансерном учете. Исходя из проведенного анализа в регионе за период с 2005 по 2023 г. количество ЛЖВ увеличилось в 4,1 раза, а пациентов, состоящих на диспансерном учете,— в 5,5 раза. Все пациенты имели допуск к мониторингу лечения и 94,8% были обследованы на уровень ВН. За это время отмечается положительное влияние антиретровирусной терапии на эпидемическую обстановку по ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствует снижение числа новых случаев заболеваний и количества пациентов, не вставших на диспансерное наблюдение.
Следует учесть возрастание доли пациентов, находящихся в стадии клинических проявлений, которая увеличилась с 25 до 50%. Отрицательное влияние на эффективность АРТ оказывают неполный охват АРТ среди ЛЖВ, состоящих под диспансерным наблюдением (86,1%), длительный период начала терапии от момента постановки диагноза — в среднем он составляет 358 дней, неприверженность к терапии ЛЖВ (33,1%), достижение неопределяемой вирусной нагрузки только у 80,8% ЛЖВ.
Заключение. Анализ развития ВИЧ-инфекции в Вологодской области свидетельствует о положительном влиянии широкого применения антиретровирусной терапии на уровень заболеваемости и отмечена его стабилизация; в настоящее время течение эпидемического процесса можно отнести к категории формирования тяжелых и коморбидных форм ВИЧ; в процессе использования антиретровирусной терапии не выявлено снижение смертности от ВИЧ-инфекции; при полном охвате лечением для воздействия на эпидемический процесс необходима реализация комплексных организационных и профилактических программ.

Ключевые слова: ВИЧ, эпидемиология, антиретровирусная терапия (АРТ), факторы риска, эффективность лечения

* Контакт: *Загальская Екатерина Валериевна, kathrine.boeva@gmail.com*

RISK FACTORS AFFECTING THE EPIDEMIC EFFECTIVENESS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV-INFECTED PATIENTS IN THE VOLOGDA REGION

[1]T. Yu. Kurganova, [2,3]N. A. Belyakov, [3]E. V. Zagalskaya (Boeva), [3]S. V. Ogurtsova*
[1]Center for the Prevention of Infectious Diseases, Vologda, Russia
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia
[3]Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of this study was to investigate risk factors that influence the epidemic effectiveness of antiretroviral therapy.

Materials and methods. Data on incidence, prevalence, mortality, the number of new HIV infections, the number of deaths from HIV-infected individuals, the number of people living with HIV (PLHIV), the number of patients receiving antiretroviral therapy (ART), and viral load (VL) and immune status (IS) testing results were analyzed.

Results and discussion. Antiretroviral therapy has been used in the Vologda Oblast for 19 years and, in 2023, covers 82.1% of the total number of people living with HIV and 86.1% of patients registered for dispensary care. Based on an analysis conducted in the region between 2005 and 2023, the number of people living with HIV increased by 4.1 times, while the number of patients registered for follow-up care increased by 5.5 times. All patients were eligible for treatment monitoring, and 94.8% were tested for viral load. During this period, a positive impact of antiretroviral therapy on the HIV epidemic has been observed, as evidenced by a decrease in the number of new cases and the number of patients not registered for follow-up care.

It is also worth noting the increase in the proportion of patients in the clinical manifestation stage, which increased from 25% to 50%. The effectiveness of ART is negatively impacted by factors including incomplete ART coverage among PLHIV under clinical observation (86.1%), a long period of therapy initiation from diagnosis (averaging 358 days), non-adherence to therapy among PLHIV (33.1%), and the achievement of an undetectable viral load in only 80.8% of PLHIV.

Conclusion. An analysis of the development of HIV infection in the Vologda Oblast demonstrates a positive impact of the widespread use of antiretroviral therapy on the incidence rate, with stabilization noted. Currently, the epidemic can be classified as developing severe and comorbid forms of HIV. No reduction in HIV-related mortality has been observed with the use of antiretroviral therapy. Even with full treatment coverage, comprehensive organizational and preventive programs are necessary to impact the epidemic.

Keywords: HIV, epidemiology, antiretroviral therapy (ART), risk factors, treatment effectiveness

* Contact: *Zagalskaya Ekaterina Valerievna, kathrine.boeva@gmail.com*

© Курганова Т.Ю. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Курганова Т.Ю., Беляков Н.А., Загальская (Боева) Е.В., Огурцова С.В. Факторы риска, влияющие на эпидемическую эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов в Вологодской области // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025. Т. 17, № 3. С. 118–126, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-118-126.

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

For citation: Kurganova T.Yu., Belyakov N.A., Zagalskaya (Boeva) E.V., Ogurtsova S.V. Risk factors affecting the epidemic effectiveness of antiretroviral therapy for HIV-infected patients in the Vologda region // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 118–126, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-118-126.

Введение. В последние годы в борьбе с пандемией ВИЧ-инфекции успешно применяется стратегия «Обследуй и лечи», цель которой выявить наиболее уязвимые группы населения, наиболее подверженные риску заражения ВИЧ, и обеспечить их эффективной антиретровирусной терапии (АРТ).

АРТ не излечивает ВИЧ-инфекцию полностью, но значительно продлевает жизнь людей, живущих с ВИЧ, и снижает риск передачи вируса другим людям. По данным на 2019 г., 81% от оценочного количества ЛЖВ в мире знали свой статус и получали АРТ. При этом у 88% получателей АРТ вирусная нагрузка ВИЧ была ликвидирована [1–5].

Хотя цели «90–90–90», установленные ООН (ВИЧ-инфекция должна быть диагностирована у 90% ЛЖВ, 90% из них должны получать АРТ, и у 90% получающих АРТ вирусная нагрузка должна быть подавлена), не были достигнуты полностью, реализация этой стратегии привела к значительному снижению числа смертей от ВИЧ/СПИДа и новых случаев заражения ВИЧ. К 2019 г. по сравнению с 2010 г. число смертей от ВИЧ/СПИДа сократилось на 39%, а новых случаев заражения ВИЧ — на 23% [6].

После появления антиретровирусной терапии, эксперты отмечают естественное течение заболевания и ВИЧ-инфекцию на фоне АРТ. Следует обратить внимание, что положительная динамика болезни у лиц, получающих АРТ, отмечается не у всех больных. На фоне неприверженности к терапии

возможно прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием вторичных заболеваний [2, 4–8].

В России растет число людей, которые принимают антиретровирусную терапию для лечения ВИЧ-инфекции. За период с 2007 по 2021 г. доля таких пациентов увеличилась с 12,4 до 78,9% от общего числа людей с ВИЧ, стоящих на учете [9–13].

Одновременно с этим растет и количество людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с 178,5 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 560,8 в 2021 г. При этом смертность от ВИЧ снижается: с 18,9 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения в период с 2015 по 2021 г.

Это приводит к постепенному накоплению числа ЛЖВ в стране, несмотря на снижение заболеваемости и смертности. Однако, несмотря на все достижения в области антиретровирусной терапии, смертность от ВИЧ в России остается высокой. Это может быть связано с рядом факторов, включая социально-психологические и медицинские [9].

Среди препятствий на пути достижения всеобщего охвата АРТ остаются проблемы, связанные с большим числом инфицированных, не знающих о своем статусе; значительным числом лиц, знающих о своем статусе и нуждающихся в АРТ, а также низкой приверженностью ВИЧ-инфицированных к АРТ [3, 6, 14–15].

Цель: провести исследование факторов риска, которые влияют на эпидемическую эффективность антиретровирусной терапии.

Материалы и методы. Для анализа были использованы данные по Вологодской области.

В рамках эпидемиологического анализа рассматривались следующие показатели: заболеваемость, процент пораженных, тяжесть заболевания, количество людей, живущих с ВИЧ, состоящих на диспансерном учете, число пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, смертность и летальность среди ВИЧ-инфицированных, охват больных антиретровирусной терапией, а также охват мониторингом для определения вирусной нагрузки (ВН).

Статистические материалы были подготовлены на основе данных Федерального регистра ВИЧ-инфекции (ФРВИЧ), годовых отчетов и обобщенной информации БУЗ ВО «Центр по профилактике инфекционных заболеваний» и Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Результаты и их обсуждение. Одним из ключевых факторов, который помогает снизить распространение ВИЧ-инфекции в Вологодской области, является широкое применение антиретровирусной терапии.

На протяжении 19 лет в Вологодской области используется антиретровирусная терапия, в том числе с 2017 г. отмечается широкое применение терапии. В 2023 г. охват этой терапией составляет

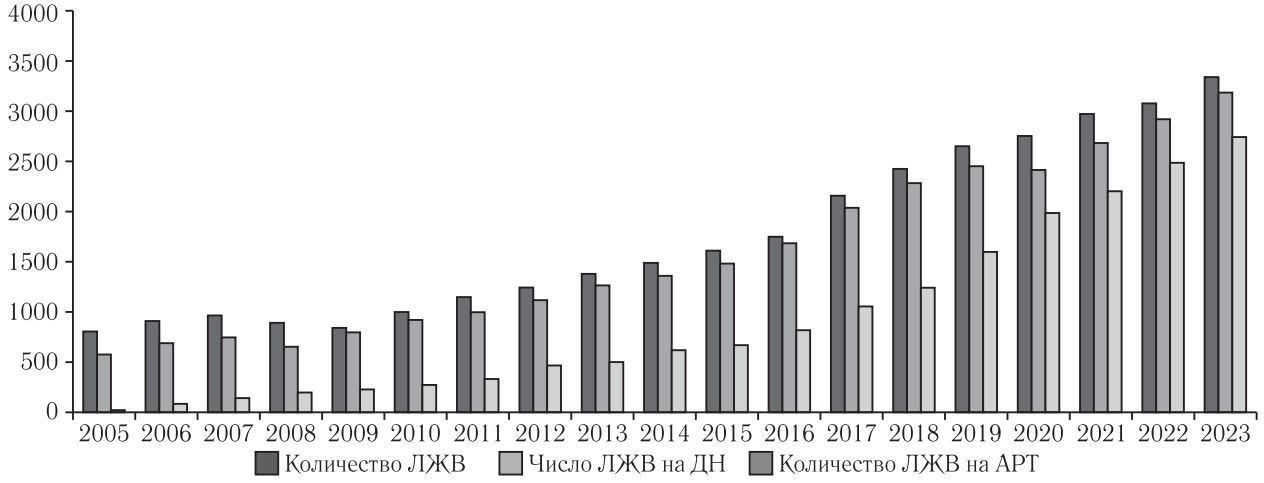

Рис. 1. Общее количество людей, живущих с ВИЧ, количество ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете, и количество ЛЖВ, получавших антиретровирусную терапию

Fig. 1. The total number of people living with HIV, the number of PLHIV registered with dispensaries, and the number of PLHIV receiving antiretroviral therapy

82,1% от ЛЖВ, и 86,1% от числа пациентов, состоящих на диспансерном учете.

Значительно увеличилось число пациентов, получающих АРТ, из них 91% принимают терапию не менее 6 месяцев. За период с 2005 по 2023 г. количество пациентов, находящихся на диспансерном учете, увеличилось в 4,1 раза, а число людей, живущих с ВИЧ,— в 5,5 раза (рис. 1).

В регионе отмечается положительная тенденция, которая демонстрирует рост числа пациентов, полу-

чающих антиретровирусную терапию, в том числе 91% из них принимают АРТ на протяжении как минимум шести месяцев, что свидетельствует о формировании у пациентов приверженности к лечению. Это свидетельствует, что АРТ способствует снижению активности вируса в организме. Данные результаты подтверждают, что большинство пациентов регулярно получают АРТ и достигают сниже-

Таблица 1

Динамика изменения числа людей, живущих с ВИЧ, состоящих под диспансерным наблюдением и получающих антиретровирусную терапию, эффективности антиретровирусной терапии и мониторинга лечения

Table 1

Dynamics of changes in the number of people living with HIV under medical observation and receiving antiretroviral therapy, the effectiveness of antiretroviral therapy, and treatment monitoring

Показатель	2016	2020	2022	2023	Динамика показателей по отношению к 2023 г., %		
					2016	2020	2022
ЛЖВ, абс. ч.	1765	2778	3107	3370	90,9	21,3	8,5
ЛЖВ, состоящие под диспансерным наблюдением, абс. ч.	1699	2436	2947	3215	89,2	32,0	9,1
ЛЖВ, получавших АРТ, абс. ч.	825	2004	2509	2767	235,4	38,1	10,3
ЛЖВ, обследованные на ВН, абс. ч.	825	2004	2509	2767	235,4	38,1	10,3
ЛЖВ, имеющие неопределяемый уровень ВН, абс. ч.	549	1428	1897	2235	307,1	56,5	17,8
Доля получавших АРТ от числа ЛЖВ, %	46,7	72,1	80,8	82,1	75,7	13,8	1,7
Доля получавших АРТ от числа ЛЖВ, состоящих под диспансерным наблюдением, %	48,6	82,3	85,1	86,1	77,2	4,6	1,1
Доля лиц с неопределяемой ВН, %	66,5	71,3	75,6	80,8	21,4	13,4	6,8

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

Note: ART — antiretroviral therapy; VL — viral load; PLHIV — people living with HIV.

Из табл. 1 видно, что в Вологодской области в 2023 г. количество людей, живущих с ВИЧ, значительно увеличилось по сравнению с предыдущими годами.

По сравнению с 2016 годом рост составил 90,9%, а по сравнению с 2020 годом — 21,3%. По отношению к 2022 году рост составил 8,5%. Таким образом, в 2023 г. количество ЛЖВ в Вологодской области существенно возросло по сравнению с 2016, 2020 и 2022 годами.

Также были зафиксированы значительные улучшения в показателях охвата ЛЖВ наблюдением в медицинских учреждениях, а также в количестве пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки. В целом, увеличение числа пациентов, которые получают антиретровирусную терапию и находятся под диспансерным наблюдением, свидетельствует, что осведомленность о ВИЧ стала более широкой, доступ к медицинской помощи улучшился, а качество здравоохранения для ВИЧ-положительных пациентов повысилось.

Пациенты, имеющие допуск к мониторингу лечения, обследованы для оценки уровня вирусной нагрузки. На основании полученных результатов установлено, что 80,8% людей имели уровень вирусной нагрузки ниже определенного порога. ния вирусной нагрузки, что является одной из ключевых целей лечения.

С 2021 по 2023 г. промежуток времени между получением положительного результата иммуноблота (ИБ) и постановкой пациента на диспансерный учет сократился на 4,4% и составил 358 дней. У новых пациентов с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» этот срок стал меньше на 8,9% по сравнению с 2021 годом.

Также значительно улучшились показатели скорости назначения АРТ как для тех, кто уже стоит на учете, так и для вновь выявленных пациентов. В 2023 г. среднее время ожидания АРТ для вставших на учет составило 20,5 дня, а для новых пациентов — 21,1 дня. Это на 20,5 и 21,1% меньше, чем в предыдущем году (табл. 2).

Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов получают первую линию терапии (68,2%), вторую линию — 20,2% пациентов, третью — 9,3%. Несмотря на то, что количество пациентов на третьей схеме немного выросло, а на второй — снизилось, в целом соотношение схем осталось прежним.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией обычно начинают лечение с одной из двух основных линий терапии, включающей комплекс антиретровирусных препа-

ратов. Однако, поскольку ВИЧ является хроническим заболеванием, у некоторых пациентов может развиться резистентность к препаратам первой линии или возникнуть побочные эффекты.

Также существенно вырос охват АРТ среди людей, стоящих на диспансерном учете. Если в 2021 г. этот показатель составлял 82%, то в 2023 г. он достиг 86%.

Таблица 2

Средние сроки постановки на диспансерный учет и антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

Table 2

Average time to dispensary registration and antiretroviral therapy for HIV-infected patients

Период	Впервые выявленные ВИЧ в отчетный период		ВИЧ-инфицированные, вставшие на ДН, в отчетный период	
	Среднее число дней между ИБ и ДН	Среднее число дней между ДН и АРТ	Среднее число дней между ИБ и ДН	Среднее число дней между ДН и АРТ
2021 г.	18,0	40,0	374,9	110,1
2022 г.	17,2	29,5	379,5	54,0
2023 г.	19,6	21,1	358,4	20,5
Динамика к 2021 г., %	8,9	–47,3	–4,4	–81,4

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия; ДН — диспансерное наблюдение; ИБ — иммунный блоттинг.

Note: ART — antiretroviral therapy; DO — dispensary observation; IB — immune blotting.

В таких случаях пациентам может быть назначена вторая линия терапии с другими лекарственными средствами или измененной дозировкой. Если и вторая линия не дает результатов, пациентам может быть назначена третья линия терапии, которая будет включать новые комбинации лекарств.

Количество пациентов на разных линиях терапии может меняться в зависимости от эффективности препаратов, соблюдения пациентами назначенного лечения и других факторов.

В основном причиной для изменения схемы лечения были побочные эффекты, но в 2023 г. мы отмечаем, что пациенты чаще всего меняют терапию, чтобы улучшить свою приверженность к лечению. В 2023 г. количество случаев, когда пациентам приходилось менять терапию из-за того, что она переставала быть эффективной, сократилось до 1,5%.

В период с 2021 по 2023 г. качество медицинской помощи ЛЖВ значительно улучшилось. Процент пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, ежегодно увеличивался и достиг 98,1% в 2023 г. (табл. 3).

Также в 2023 г. были достигнуты успехи в мониторинге эффективности лечения. Количество пациентов, прошедших обследование на иммунологический статус, увеличилось на 2,5% по сравнению с 2021 годом и на 4,1% по сравнению с 2022 годом.

К концу 2021 г. количество ЛЖВ, которые получали АРТ, достигло 2767 человек. Это на 24,5% больше, чем в 2020 г., и на 9,3% больше, чем в 2022 г.

Кроме того, увеличилась доля ЛЖВ, у которых ВН стала неопределяемой. В 2021 г. этот показатель составлял 78,0%, а в 2023 г.— 80,1% (табл. 3). В течение указанного периода времени наблюдается положительная динамика в качестве оказания медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ. В 2023 г. значительно вырос охват диспансерным наблюдением — до 98,1% от общего числа пациентов. Большее количество людей с ВИЧ получают необходимое лечение и медицинский контроль. Отмечается улучшение показателей мониторинга эффективности терапии. Это говорит о более точной оценке и более качественном контроле лечения. Увеличилось число пациентов, которые получают антиретровирусную терапию. Это свидетельствует о том, что больше людей с ВИЧ имеют доступ к лечению и могут получать необходимую терапию.

В целом, эти показатели демонстрируют положительную динамику и значительные улучшения в оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам за рассматриваемый период.

Следует отметить, что на эффективность лечения влияют следующие факторы:

— увеличилось количество людей, живущих с ВИЧ, которые не смогли добиться положительных результатов от АРТ. В 2021 г. таких пациентов было 489, а в 2023 г.— уже 532;

— около 5,9% пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, не прошли тестирование для определения иммунного статуса. Возможно, это указывает на проблемы с контролем уровня вирусной нагрузки у некоторых больных;

Таблица 3

Динамика показателей, характеризующих эффективность оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам, за 2021–2023 гг.

Table 3

Dynamics of indicators characterizing the effectiveness of medical care for HIV-infected patients in 2021–2023

Показатель	2021	2022	2023	Динамика показателей по отношению к 2023 г., %	
				2021	2022
ЛЖВ, абс. ч.	3016	3034	3277	8,7	7,4
ЛЖВ, состоящие на ДН, абс. ч.	2708	2947	3215	18,7	8,3
Охват ДН ЛЖВ, состоящие на ДН, %	89,8	97,1	98,1	9,3	1,0
Число ВИЧ, недошедшие до Центра СПИД, абс. ч.	308	87	62	–79,9	–40,3
Доля недошедших, %	10,2	2,9	1,9	–81,5	–51,6
Число ЛЖВ, обследованные на ИС, абс. ч.	2485	2658	3025	21,7	12,1
Доля ЛЖВ, обследованные на ИС, %	91,8	90,2	94,1	2,5	4,1
ЛЖВ, не прошедшие обследование в текущем году за исключением умерших, абс. ч.	117	184	88	–24,8	–109,1
Доля лиц, уклоняющихся от ДН, %	14,5	9,1	4,6	–68,3	–97,8
ЛЖВ, получавших АРТ от состоящих на ДН, абс. ч.	2223	2509	2767	24,5	9,3
Доля ЛЖВ, получавших АРТ от состоящих на ДН, %	82,1	85,1	86,1	4,8	1,1
ЛЖВ, не получают АРТ от состоящих на ДН, абс. ч.	485	438	448	–7,6	2,2
Доля ЛЖВ, не получающих АРТ от состоящих на ДН, %	17,9	14,9	13,9	–22,2	–6,7
ЛЖВ, имеющих неопределяемую ВН из получающих АРТ, абс. ч.	1734	1897	2235	28,9	15,1
Доля ЛЖВ, имеющих неопределяемую ВН из получавших АРТ, %	78,0	75,6	80,8	3,6	6,4
ЛЖВ, имеющих определяемую ВН из получающих АРТ, абс. ч.	489	612	532	8,8	–15,0
Доля ЛЖВ, имеющих определяемую ВН из получавших АРТ, %	22,0	24,4	19,2	–12,6	–26,9
Доля лиц, не приверженных к АРТ, %	39,9	39,3	33,2	–16,8	–18,4

Примечание: АРТ — антиретровирусная терапия; ВН — вирусная нагрузка; ДН — диспансерное наблюдение; ИБ — иммунный блоттинг; ИС — иммунный статус.

Note: ART — antiretroviral therapy; VL — viral load; DO — dispensary observation; IB — immune blotting; IS — immune status.

— 33,2% пациентов не придерживаются диспансерного наблюдения и терапии. Это негативно сказывается на их здоровье и не позволяет в полной мере достичь эпидемической эффективности АРТ.

Применение антиретровирусной терапии положительно сказалось на эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Вологодской области. Об этом свидетельствует снижение уровня заболеваемости и количества новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией в регионе (рис. 2). С 2019 г. наблюдается снижение числа новых случаев заболевания. Если в 2018 г. показатель заболеваемости составлял

Рис. 2. Количество зарегистрированных новых случаев и заболеваемость ВИЧ-инфекции на территории Вологодской области

Fig. 2. The number of registered new cases and incidence of HIV infection in the Vologda region

39,0 случаев на 100 тыс. населения, то к 2023 г. он снизился до 28,7 на 100 тыс. населения.

Это говорит о том, что антиретровирусная терапия успешно сдерживает распространение ВИЧ-инфекции в Вологодской области. Такое позитивное развитие событий подчеркивает важность и эффективность антиретровирусной терапии в борьбе с ВИЧ-инфекцией.

При увеличении охвата АРТ в Вологодской области за все время применения антиретровирусной терапии была выявлена корреляция между охватом АРТ и заболеваемостью. АРТ начинает оказывать влияние на уровень заболеваемости, когда охват составляет 50% и более. В период с 2018 по 2023 г. наблюдалась сильная обратная корреляция между этими показателями ($r=-0,98$, $p<0,01$) (рис. 3).

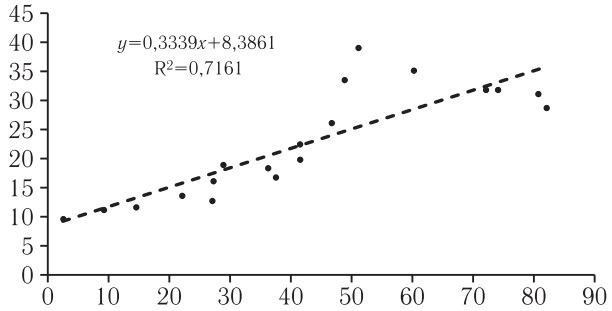

Рис. 3. Влияние антиретровирусной терапии на заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Вологодской области 2005–2023 гг.
Fig. 3. The impact of antiretroviral therapy on the incidence of HIV infection in the Vologda region 2005–2023

Таким образом, хотя охват АРТ увеличивался с течением времени, он не имеет прямого взаимосвязанного влияния на смертность от причин, связанных с ВИЧ. Можно предположить, что данная ситуация обусловлена, поздним выявлением пациентов, так как доля ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете на стадии вторичных проявлений от числа ЛЖВ, в течение времени возрастала и в 2023 г. составила 66,5% против 51,0 в 2016 г., 42,2% в 2020 г. Отмечается снижение на 17,3% по отношению к 2022 г. Анализ клинических стадий среди вновь выявленных случаев показывает, что доля пациентов, находящихся на стадии вторичных проявлений ВИЧ-инфекции, увеличилась в 2023 г. по сравнению с предыдущими годами. Доля таких пациентов составляет 41,9%, что выше показателей 2020 г. (на 25,1%) и 2022 г. (на 22,9%). Таким образом, можно сделать вывод, что количество пациентов, проходящих через эту стадию ВИЧ-инфекции, увеличивается с течением времени и свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

Заключение. В регионе наблюдается стабилизация уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что указывает на эффективность и успешность программы предоставления АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам. Увеличение охвата пациентов АРТ среди ЛЖВ, более ранняя диагностика и контроль эффективности лечения, а также повышение качества проводимой терапии способствуют значимому снижению уровня заболеваемости. Смертность от ВИЧ-инфекции в период АРТ не снизилась, уровень которой находился в диапазоне

Однако не удалось установить связь между охватом АРТ и смертностью людей, живущих с ВИЧ (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей состоящих на учете людей, живущих с ВИЧ, на стадии вторичных проявлений, смертности ВИЧ-инфицированных на 100 тыс. населения, смертности от причин, связанных с ВИЧ, на 100 тыс. населения

Table 4

Dynamics of indicators of registered people living with HIV at the stage of secondary manifestations, mortality of HIV-infected people per 100 000 people, mortality from HIV-related causes per 100 000 people

Показатель	2016	2020	2022	2023	Динамика показателей к 2023 г., %		
					2016	2020	2022
Состоят на диспансерном учете на стадии вторичных проявлений (4А, 4Б, 4В), абс. ч.	867	1103	2333	2139	59,5	48,4	–9,1
Доля ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете на стадии вторичных проявлений (4А, 4Б, 4В) от числа ЛЖВ, состоящих на диспансерном учете, %	51,0	42,2	79,2	66,5	23,3	36,6	–19,0
Доля вновь выявленных ЛЖВ, на стадии вторичных проявлений (4А, 4Б, 4В), %	40,8	31,4	32,3	41,9	2,6	25,1	22,9
Смертность ВИЧ-инфицированных, на 100 тыс. чел.	7,2	10,9	12,9	11	34,5	0,9	–17,3
Смертность от причин, связанных с ВИЧ, на 100 тыс. чел.	2,3	3,0	2,5	2,5	8,0	–20,0	0

от 2,6 (до начала АРТ) до 11,0 на 100,0 человек в настоящее время.

Факторами, снижающими эффективность позитивного влияния АРТ на эпидемический процесс, остаются позднее выявление заболевания и начало терапии на продвинутых стадиях, перерывы в лечении, уход больных от диспансерного наблюдения и нежелание принимать АРТ, длительный период между получением результата ВИЧ-инфекции и постановкой на диспансерный учет, началом терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Макарова Ю.В., Пазухина Е.М., Сисигина Н.Н., Феоктистова О.А. и др. Социально-экономическое бремя ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022. Т. 12, № 3. С. 19–25. [Avksentyev N.A., Makarov A.S., Makarova Yu.V., Pazukhina E.M., Sisigina N.N., Feoktistova O.A. et al. The socioeconomic burden of HIV infection in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*, 2022, Vol. 12, No. 3, pp. 19–25 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2022.12.3.19-25 EDN: REILAC.
2. Беляков Н. А. и др. Анализ основных эпидемиологических показателей ВИЧ-инфекции и результатов многолетнего применения антиретровирусной терапии (по материалам Северо-Запада России) // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Т. 9, № 1 (32). С. 19–27. [Belyakov N.A. et al. Analysis of the main epidemiological indicators of HIV infection and results of multiyear application of antiretroviral therapy (by the materials from the North-West of Russia). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2020, Vol. 9, No. 1, pp. 19–27 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-19-27.
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Степанова Е.В. и др. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 7–34. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Stepanova E.V. et al. Personolized treatment of patients with HIV-infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 3, pp. 7–34 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-7-34.
4. Воронцов Д.В., Матузкова А.Н., Моргачева Я.В., Саухат С.Р. Формирование приверженности ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусной терапии в системе профилактических и противоэпидемических мероприятий // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015. № 29 (29). С. 65–74 [Vorontsov D.V., Matuzkova A.N., Morgacheva Ya.V., Saukhat S.R. Formation of adherence of HIV-infected patients to antiretroviral therapy in the system of preventive and anti-epidemic measures. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*, 2015, No. 29 (29), pp. 65–74 (In Russ.)]
5. «В ОПАСНОСТИ: Глобальный доклад ЮНЭЙДС по СПИДу 2022. Женева: Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу; 2022 год. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.» [«IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Report 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO». (In Russ.)].
6. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. [Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030 (In Russ.)].
7. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень — Глобальная статистика по ВИЧ. https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet. [UNAIDS. Fact Sheet — Global HIV Statistics. https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet (In Russ.)].
8. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Вербицкая Е.В., Денюшенков В.Л. Глобальное бремя ВИЧ/СПИД в России в аспекте общественного здоровья. Часть 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 69–80. [Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Verbitskaya E.V., Denuyshenkov V.L. The global burden of HIV/AIDS in Russia in terms of public health. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 2, pp. 69–80 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-69-80.
9. Козырина Н.В., Беляева В.В., Соколова Е.В., Семикова С.Ю., Лебедева Е.П., Гаврилова О.В. и др. Место антиретровирусной терапии в стратегиях поведения, направленного на поддержание здоровья и качество консультирования людей, живущих с ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 1. С. 39–45. [Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., et al. Causes of death in individuals infected with the human immunodeficiency virus. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 2023, Vol. 13, No. 3, pp. 56–63. (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.1.39-45 EDN: KTIOMF.
10. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. и др. Причины летальных исходов у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023. Т. 13, № 3. С. 56–63. [Kravchenko A.V., Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Kozyrina N.V., Yurin O.G., Sokolova E.V., Chekryzhova D.G. Causes of death in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2023, Vol. 13, No. 3, pp. 56–63 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.56-63 EDN: FFFALF.
11. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В., Чекрыжова Д.Г., Киржанова В.В. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунного дефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*

Актуальные вопросы. 2022. Т. 12, № 3. С. 12–18. [Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Chekryzhova D.G., Kirzhanova V.V. Spread of infection caused by the human immunodeficiency virus in the territories of the Russian Federation in 2021. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*, 2022, Vol. 12, No. 3, pp. 12–18 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2022.12.3.12-8 EDN: XTXHXI.

12. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Иванова Ю.Н. Медико-социальная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93, № 3. С. 52–56. [Rostova N.B., Ivanova E.S., Ivanova Yu.N. Medico-social characteristics of HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clinical Medicine*, 2015, Vol. 93, No. 3, pp. 52–56 (In Russ.)].
13. 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.
14. 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. et al. The Impact of Antiretroviral Therapy on the Development of the HIV Epidemic in the Russian Federation. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues*, 2023, Vol. 13, No. 3, pp. 20–26 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2023.13.3.20-6. EDN: BAEOSP.
15. Турсунов Р.А., Канестри В.Г., Симонова Е.Г., Раичич Р.Р. Антиретровирусная терапия — новая эпоха профилактики ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 1. С. 37–46. [Tursunov R.A., Kanestri V.G., Simonova E.G., Raichich R.R. Antiretrovirus therapy — a new epoch of prevention of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 1, pp. 37–46 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-37-46.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *20.09.2025 г.*

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — *Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков*. Вклад в сбор данных — *Т. Ю. Курганова, С. В. Огурцова*. Вклад в анализ данных и выводы — *Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков, Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков, Е. В. Загальская, С. В. Огурцова С. В. Огурцова*. Вклад в подготовку рукописи — *Т. Ю. Курганова, Н. А. Беляков, Е. В. Загальская, С. В. Огурцова*.

Сведения об авторах:

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

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

Загальская (Боева) Екатерина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением хронической вирусной инфекции, врач-инфекционист федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; 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: kathrine.boeva@gmail.com; ORCID 0000–0003–0452–747;

Огурцова Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, врач-эпидемиолог отделения эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: epidaids@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0002–7604–9703.

УДК 616.981.21/.958.7:314.42
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-127-137

СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ЛЕЧИВШИХСЯ В СТАЦИОНАРЕ ЦЕНТРА СПИД

[1,2]Е. В. Степанова[*], [1,3]А. С. Шеломов, [1]Т. Н. Виноградова, [4]И. Б. Скачков, [1]Р. В. Шайгородский, [1]Е. М. Базюк
[1]Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[3]Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия
[4]Городское патологоанатомическое бюро, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить и проанализировать основные причины смерти больных с ВИЧ-инфекцией, умерших в стационаре СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний» (далее Центр СПИД), с учетом стадии заболевания и сроков заболевания, оппортунистической и другой коморбидной патологии, приема АРВТ.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2023 г. проведен анализ госпитализаций больных в стационар Центра СПИД и анализ летальных исходов на основании стационарных карт, статистических отчетов, патологоанатомических протоколов, протоколов комиссий по исследованию летальных исходов. Проведен ретроспективный анализ 397 историй болезни умерших пациентов.

Результаты и их обсуждение. За анализируемый период умерло 397 пациентов, из которых 74% проходили лечение в отделении реанимации, 4% — погибли в течение первых суток пребывания; в паллиативное отделение было направлено 17% пациентов; 86% умерли в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции, у 73% оппортунистические заболевания (ОЗ) играли основную роль в летальных исходах, сопутствующая патология регистрировались у 98%. Среди пациентов, умерших в ст. 4В вследствие развития оппортунистических заболеваний, средний показатель количества CD4-лимфоцитов составлял 75,9 кл/мкл, количества РНК ВИЧ в крови — 681 133,18 коп/мл. Более чем у трети умерших больных было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. В структуре причин, приведших к летальному исходу, ведущую роль играли поражения ЦНС различного генеза (46,8%); пневмонии — 32,5%, включая пневмоцистную — 11,3%, микобактериозы — 7%, онкогематологические заболевания — 19,6%, хронические вирусные гепатиты в стадии декомпенсированного цирроза печени — 22,7%.

Заключение. На развитие неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных больных оказывают влияние ряд факторов: прогрессирование ВИЧ-инфекции (стадия 4В, низкий иммунный статус, высокая вирусная нагрузка), развитие тяжелых генерализованных оппортунистических заболеваний, особенно нескольких конкурирующих форм, сопутствующая патология, не приверженность диспансерному наблюдению и лечению, отсутствие/позднее начало, нерегулярность, прерывание приема антиретровирусной терапии и препаратов для профилактики оппортунистических инфекций, неблагоприятный социальный статус.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, летальность

[*] Контакт: *Степанова Елена Владимировна, evs.55@mail.ru*

STRUCTURE OF FATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH HIV INFECTION TREATED IN THE AIDS CENTER HOSPITAL

[1,2]E. V. Stepanova[*], [1,3]A. S. Shelomov, [1]T. N. Vinogradova, [4]I. B. Skachkov, [1]R. V. Shaigorodsky, [1]E. M. Bazuk
[1]Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia
[2]Pavlov First St. Petersburg Medical University, St. Petersburg, Russia
[3]Saint Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia
[4]City Pathological Anatomy Bureau, St. Petersburg, Russia

The aim. To study and analyze the main causes of death of patients with HIV infection who died in the hospital of the St. Petersburg AIDS and Infectious Diseases Center, taking into account the stage of the disease and the duration of the disease, opportunistic and other comorbid pathology, and the use of antiretroviral therapy (ART).

Materials and methods. For the period from 2016 to 2023, an analysis of hospitalizations of patients in the AIDS Center hospital and an analysis of fatal outcomes was conducted based on hospital records, statistical reports, pathological protocols, and protocols of commissions for the study of fatal outcomes. A retrospective analysis of 397 medical histories of deceased patients was conducted.
Results and discussion. During the analyzed period, 397 patients died, of whom 74% were treated in the intensive care unit, 4% were died within the first 24 hours of stay; 17% of patients were sent to the palliative care unit; 86% died in the progressive stages of HIV infection, in 73% opportunistic diseases (OD) played a major role in fatal outcomes, concomitant pathology was recorded in 98%. Among patients who died in stage 4V (Clinical classification of HIV infection, Russia, 2006) due to the development of opportunistic diseases, the average CD4 lymphocyte count was 75.9 cells/μl, the amount of HIV RNA in the blood was 6811 33.18 cop/ml. More than a third of deceased patients had several competing diseases that served as the cause of death. In the structure of causes leading to death, the leading role was played by central nervous system (CNS) lesions of various origins (46.8%); pneumonia — 32.5%, including pneumocystis pneumonia — 11.3%, mycobacteriosis — 7%, oncohematological diseases — 19.6%, chronic viral hepatitis in the stage of decompensated liver cirrhosis — 22.7%.
Conclusion. The development of adverse outcomes in HIV-infected patients is influenced by a number of factors: progression of HIV infection (stage 4V, low immune status, high viral load), development of severe generalized opportunistic diseases, especially several competing forms, concomitant pathology, non-adherence to dispensary observation and treatment, absence/late onset, irregularity, interruption of antiretroviral therapy and drugs for the prevention of opportunistic infections, unfavorable social status.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, mortality

* Contact: *Stepanova Elena Vladimirovna, evs.55@mail.ru*

© Степанова Е.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
Для цитирования: Степанова Е.В., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н., Скачков И.Б., Шайгородский Р.В., Базюк Е.М. Структура летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, лечившихся в стационаре центра СПИД // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 127–137, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-127-137.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.
For citation: Stepanova E.V., Shelomov A.S., Vinogradova T.N., Skachkov I.B., Shaigorodsky R.V., Bazuk E.M. Structure of fatal outcomes in patients with HIV infection treated in the aids center hospital // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 127–137, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-127-137.

Введение. Эпидемия ВИЧ-инфекции, регистрируемая в мире с начала 1980-х гг., в настоящее время в большинстве стран продолжает свое развитие и, по данным Joint United Nations Programme on HIV/AIDS на конец 2023 года, охватывает более 39,9 млн человек. Из 88,4 млн болевших ВИЧ-инфекцией за все годы около 42,3 млн (47,9%) уже умерло.

В последние годы в РФ отмечается значительный рост числа больных с ВИЧ-инфекцией, выявляемых на поздних стадиях болезни. В связи с доступностью антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфекция перешла в длительно текущее заболевание [2–5]. Несмотря на это, не все пациенты своевременно обращаются за медицинской помощью, а многие неприверженно принимают АРТ. На этом фоне сохраняет свою актуальность проблема развития тяжелых клинических проявлений ВИЧ-инфекции [6–8].

Ежегодно увеличивается количество больных с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, что неминуемо приводит к значительному повышению смертности этой категории пациентов, возрастает доля летальных исходов вследствие вторичных заболеваний [9–13].

Цель: изучить и проанализировать основные причины смерти больных с ВИЧ-инфекцией, умерших в стационаре СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний» (далее Центр СПИД) с учетом стадии заболевания и сроков заболевания, оппортунистической и другой коморбидной патологии, приема АРТ.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2023 г. проведен анализ госпитализаций больных в стационар Центра СПИД и летальных исходов на основании стационарных карт, статистических отчетов, патологоанатомических протоколов,

протоколов комиссий по исследованию летальных исходов. Проведен ретроспективное изучение 397 историй болезни умерших пациентов. Диагноз сопутствующей патологии устанавливался по результатам клинических, лабораторных, инструментальных исследований и по анамнестическим данным. Причины смерти определялись по клиническим и патоморфологическим эпикризам соответствуют кодам МКБ-10. Учитывались социальные характеристики, факторы риска, пути заражения, стадии ВИЧ-инфекции, число CD4-лимфоцитов, количество РНК ВИЧ в крови, оппортунистические и сопутствующие заболевания, которые протекали на фоне ВИЧ-инфекции. Проанализированы основные показатели: количество пролеченных и умерших больных, летальность, длительность нахождения в стационаре.

Результаты и их обсуждение. В круглосуточном стационаре Центра СПИД за период с 2016 по 2023 г. пролечено 14 715 человек (89% об общего количества госпитализированных пациентов); 72,5% больных были в возрасте 40 лет и старше, мужчины составляли более 60%. Ранние стадии заболевания — стадии 2–3 — регистрировались у 786 человек. Стадии прогрессирования заболевания (4 А, Б, В) наблюдались у 13 999 (95%) человек, стадия 4В регистрировалась у 5126 человек. (36,6%) и сопровождалась развитием бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекций и онкологических заболеваний, при этом у 79% пациентов выявлено по два вторичных заболевания, у 4,4% — по три, у остальных (16,6%) — одно заболевание. В состоянии кахексии находились 33,7% пациентов (снижение массы тела >10%), что усугубляло их состояние. За 8 лет в три раза (с 5,6% до 15,3%) увеличилось число тяжелых пациентов, нуждающихся в оказании реанимационной помощи, 1/3 пациентов были направлены в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) прямо из приемного отделения. Большая часть больных имели значимую сопутствующую патологию.

За анализируемый период умерло 397 пациентов в возрасте 42,6±0,4 [23–88] года. Среди умерших пациентов преобладали мужчины (64%) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика по годам умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией в стационаре Центра СПИД

Table 1

Dynamics by year of deceased patients with HIV infection in the hospital of the AIDS Center

Год	Количество пролеченных пациентов	Количество умерших пациентов	Показатель летальности, %	Средний возраст умерших (лет)	Распределение по полу		Средний койко-день	Досуточное пребывание
					м	ж		
2016	1978	47	2,4	42,0	29	18	20,6	0
2017	1757	53	2,9	42,0	35	18	25,5	3
2018	1750	55	3,1	43,2	32	23	28,8	5
2019	1729	49	2,8	43,1	36	13	33,8	1
2020	1290	47	3,6	40,5	29	18	17,8	1
2021	1998	42	2,3	43,2	29	13	24,7	1
2022	2186	49	2,4	43,3	30	19	21,0	2
2023	2027	55	2,5	44,0	35	20	30,7	2
Итого	14 715	397	2,7	42,6±0,4	255	142	25,6±1,9	15

Средний койко-день составлял 25,6±1,9 [2,5 часа — 165] дня. Количество пациентов с досуточным пребыванием составило 15 человек (3,8%), с 2016 по 2019 г. в 1,5 раза больше было таких больных по сравнению с 2020–2023 гг.; 30% пациентов были переведены из других стационаров, как правило, в тяжелом состоянии.

В паллиативное отделение поступило 67 (16,9%) пациентов, из них 40 человек в период 2020–2023 гг., в 1,5 раза больше, чем в предыдущие 4 года. Несмотря на увеличение количества более тяжелых госпитализируемых больных, показатель летальности в стационаре был стабильным, в среднем составил 2,7%.

В ОАР проходили лечение 294 пациента, что составило 74% всех умерших. Из приемного отделения в связи с тяжестью состояния 26,4% пациентов сразу поступили в ОАР. Средний показатель летальности в ОАР среди ВИЧ-инфицированных пациентов за период 2016–2023 гг. составил 20,1% (рис. 1).

В крайне тяжелом состоянии поступили в стационар и погибли в течение первых суток пребывания 15 человек, в основном в связи с поздней госпитализацией: 3 больных умерло от генерализованной

неходжкинской диффузной В-клеточной крупноклеточная лимфомы, 1 — от тотальной пневмоцистной пневмонии, 3 — от ВИЧ-энцефалита и бактериальных инфекций (пневмония, эмпиема плевры). Причинами смерти в 4 случаях были цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) с тяжелым поражением почек, МАК-инфекция, прогрессирующий генерализованный туберкулез и токсоплазмоз головного мозга. У 5 пациентов основной причиной смерти были хронические гепатиты В, С или В+С в стадии цирроза (класс С по Чайльд-Пью) с развитием осложнений, еще у 5 пациентов установлено несколько причин, которые привели к летальному исходу.

У 13 пациентов ВИЧ-инфекция была в стадии 4В с прогрессированием, у 2 больных — 4А в фазе ремиссии на фоне АРТ. Средний срок выявленной ВИЧ-инфекции составлял 10 лет, большинство пациентов не получали АРТ или прервали лечение, не посещали Центр СПИД и не проходили своевременное обследование. Анализ 397 случаев показал, что средний срок выявления ВИЧ-инфекции у пациентов за все годы наблюдения составил 8,2±0,5 лет (от 1 года до 25 лет) (табл. 2).

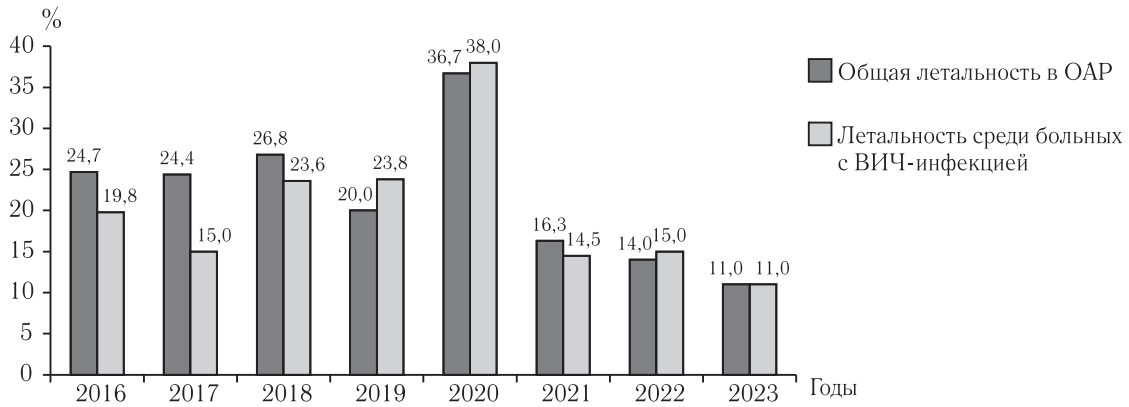

Рис. 1. Показатели летальности в стационаре и в отделении анестезиологии и реанимации
Fig. 1. Mortality rates in hospital and in the emergency department

Впервые выявленных пациентов было 15,3% (61 чел.). Почти треть больных на учете не состояло и 22,2% (63 чел.) встали на учет в год смерти. Из всех умерших 72% (285 чел.) состояли на учете в Центре СПИД, но большая часть не посещали или нерегулярно посещали Центр СПИД, не обследовались и не лечились. В среднем пациенты вставали на учет за 5,1±0,4 лет до смерти.

Социальный статус пациентов был достаточно низким. Большинство не имели работы, неоднократно отбывали срок в местах лишения свободы (68%). Более половины умерших больных употребляли инъекционные наркотики, соответственно инфицирование происходило преимущественно паренте-

Таблица 2

Характеристика умерших пациентов по срокам выявления и постановки на учет

Table 2

Characteristics of deceased patients by the time of detection and registration

Годы	Количество умерших по годам	Количество выявленных больных в год смерти	Средний срок инфицирования, лет	Встали на учет до смерти, лет	Количество больных, состоявших на учете	Количество больных, вставших на учет в год смерти	Количество больных, не состоявших на учете
2016	47	8	8,0	5,0	36	10	11
2017	53	9	6,8	4,4	35	6	18
2018	55	11	6,6	4,4	37	9	18
2019	49	7	8,1	3,7	37	10	12
2020	47	6	7,1	5,5	34	5	13
2021	42	4	9,0	5,3	28	6	14
2022	49	5	10,0	5,6	39	9	10
2023	55	11	9,8	7,1	39	8	16
Всего	397	61	8,2±0,5	5,1±0,4	285	63	112
%	100%	15,3%			72%	22,2%	28,2%

ральным путем; 18% обследованных лиц страдали алкоголизмом и алкогольной зависимостью.

При проведении анализа было установлено, что 85,9% (342 чел.) пациентов умерло в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции (4В) (табл. 3).

Остальные больные находились в стадиях 3–4А и 4Б, стадия 4Б была выявлена у 12 человек (4,8%), 4А — у 42 (11,3%) и стадия 3 — у 1 больного. Стадия 3, 4А, 4Б в фазе прогрессирования ВИЧ-инфекции без АРТ (не была назначена и/или прервана, принималась нерегулярно) отмечалась у 28 пациентов и в фазе ремиссии — у 27 больных. Основной причиной смерти у этих 55 больных был хронический вирусный гепатит (В, С) в стадии цирроза, печеночная недостаточность (41 чел.), в том числе в 5 случаях — гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — 6, другие злокачественные новообразования (ЗНО), включая лимфомы — 4.

Более чем у половины больных было несколько одновременно диагностированных оппортунистических инфекций (ОИ), что привело к нарастанию полиорганной недостаточности, осложнило течение самой ВИЧ-инфекции и закончилось смертельным исходом.

У умерших пациентов регистрировалось от двух до четырех различных оппортунистических заболеваний (ОЗ) и других состояний, развившихся вследствие иммунодефицита, из которых за последние 4 года в 1,5 раза увеличилась частота энцефалопатии и энцефалита, связанных с ВИЧ; токсоплазмоза, МАК-инфекции, анемии, тромбоцитопении, онкогематологических заболеваний; в 3,8 раза — частота синдрома реконституции. Наблюдалась тенденция к росту количества случаев прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Наиболее часто встречающиеся формы в структуре ОЗ у умерших пациентов: ВИЧ-энцефалопатия/энцефалит (40,3%), кандидозы (55,4%), пневмонии (47,7%), ПМЛ (17,1%), онкогематология (20,2%).

Следует отметить, что в 81,9% случаев у пациентов наблюдались различные формы поражения центральной нервной системы (токсоплазмоз, криптококковый менингит, энцефалиты, менингоэнцефалиты, вызванные ВИЧ, Эпштейна–Барр вирусом, ЦМВ, ПМЛ). В структуре онкогематологических заболеваний преобладали лимфомы — 53 пациента (68,8%), из них неходжкинские лимфомы — 47, в том числе лимфома головного мозга — 7 человек. Саркома Капоши была диагностирована у 9 пациентов (11,3%) и имела преимущественно генерализованный характер; ГЦР — у 6 пациентов с ХГС и ХВГВ+С+D. У 59,5% пациентов были диагностированы ХВГ, из них у 39% — цирротическая стадия (91,9% — ХГС и ХГС+В, 3% — ХГВ, у остальных 5% — неверифицированный гепатит).

За последнее время в Санкт-Петербурге изменилась возрастная структура больных с ВИЧ-инфекцией. Преобладают больные средней возрастной группы от 30 до 39 лет — 49%, от 40 до 50 лет — 31%, свыше 50 лет — 12,8%. В связи с этим особое место в коморбидности у больных занимают сопутствующие заболевания (СЗ): ССЗ, нейропсихические, онкологические, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и др. (у 98% пациентов), которые все чаще развиваются по мере увеличения возраста больных и длительности ВИЧ-инфекции и усугубляют тяжесть заболевания, способствуют неблагоприятному исходу.

Таблица 3

Стадии ВИЧ-инфекции у умерших пациентов

Table 3

Stages of HIV infection in deceased patients

Год	Стадия			
	3	4А	4Б	4В, 5
2016	0	3	2	42
2017	0	7	3	43
2018	0	2	4	49
2019	0	4	1	44
2020	0	5	1	41
2021	0	3	0	39
2022	0	12	0	37
2023	1	6	1	47
Итого: 397 чел. (100%)	1 (0,25%)	42 (10,8%)	12 (3%)	342 (85,9%)

Среди умерших пациентов наиболее часто регистрировались: ХВГ — 59,5%, ССЗ — 29%, желудочно-кишечные — 53,4%, поражения почек — 25,9%, гнойно-воспалительные заболевания — 20,7% (рис. 2).

Анализ летальных исходов в стационаре за период с 2016 по 2023 г. показал, что у 289 пациентов (72,8%) ОЗ играли основную роль в летальных исходах, у 108 человек (27%) причинами смерти были состояния, не связанные с ВИЧ-инфекцией (табл. 4).

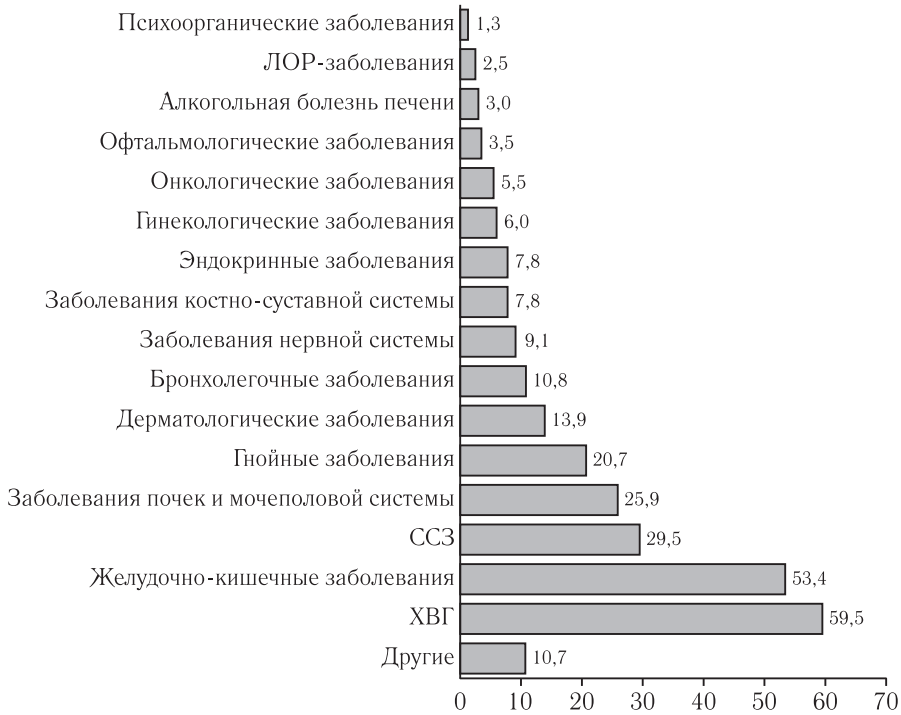

Рис. 2. Сопутствующая патология у умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией за период 2016–2023 гг.

Примечание: ХВГ — хронический вирусный гепатит.

Fig. 2. Comorbidities in deceased patients with HIV infection for the period 2016–2023

Note: CVH — chronic viral hepatitis.

В 2020–2023 гг. по сравнению с 2016–2019 гг. в 2,3 раза чаще диагностировались ССЗ, в 3,6 раза чаще — костно-суставные патологии, в 4 раза — заболевания бронхолегочной системы, в 2,7 раза — онкологические, не связанные с ВИЧ, в 1,6 — желудочно-кишечные, в 2 раза — заболевания почек, в 2,8 раза — заболевания нервной системы, в 2,6 раза — алкогольная болезнь печени. Почти в 2 раза чаще у пациентов развивались различные гнойно-воспалительные процессы (абсцессы, флегмоны, пролежни, сепсис). Более чем у трети умерших больных было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти, что затрудняло диагностику и лечение.

В связи с выраженной коморбидностью и развитием у больных нескольких тяжелых ОЗ и состояний вследствие низкого иммунного статуса, у 34,8% пациентов было установлено сочетание нескольких (двух и более причин), приведших к смерти за период с 2016 по 2023 г. (рис. 3).

Одной из наиболее частых причин смерти среди пациентов были пневмонии — 32,5%, включая пневмоцистную пневмонию (ПЦП) — 11,3%.

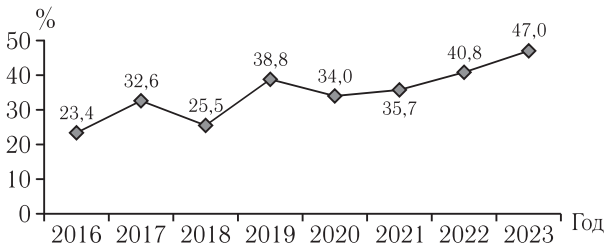

Рис. 3. Доля пациентов (%), у которых были выявлены несколько причин, вызвавших летальный исход

Fig. 3. Proportion of patients (%) in whom multiple causes of death were identified

Примерно треть пациентов с ПЦП были переведены из других стационаров с уже выраженной дыхательной недостаточностью на поздних сроках развития заболевания, что усугубляло их состояние и приводило к летальному исходу.

Другие частые причины в структуре летальных исходов — это поражения головного мозга (ВИЧ-

энцефалит, криптококковый менингит, токсоплазмоз головного мозга, лимфома, ПМЛ и др.), на их долю приходилось 46,8% (186) пациентов. За последние годы поражение головного мозга вследствие непосредственного воздействия вируса иммунодефицита человека приобретает все большую актуальность и частоту.

нитно-резонансной томографии (МРТ) выявляется расширение желудочков мозга, диффузная церебральная атрофия, субкортикальные или перивентрикулярные изменения белого мозгового вещества; многоочаговое поражение (мелкие гиперинтенсивные очаги МР-сигнала), гидроцефалия; морфологически с развитием подострого

Таблица 4

Причины смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией за период с 2016 по 2023 г. (n=397 чел.)

Table 4

Causes of death of patients with HIV infection for the period from 2016 to 2023 (n=397)

Заболевания	Количество больных	
	абс. число	%
Пневмоцистная пневмония	45	11,3
Другие пневмонии	84	21,2
Криптококковый менингоэнцефалит	10	2,5
Кандидоз генерализованный	2	0,5
Туберкулез генерализованный	14	3,5
Микобактериоз (МАК-инфекция)	29	7,3
ЦМВИ, генерализованная	11	2,8
Токсоплазмоз головного мозга	23	5,8
ЗНО, лимфомы, всего:	78	19,6
связанные с ВИЧ, в том числе:	58	14,6
саркома Капоши генерализованная	9	
лимфомы, связанные с ВИЧ	46	
рак шейки матки	3	
не связанные с ВИЧ, в том числе:	20	5,0
лимфома Ходжкина	6	
солидные и онкогематологические ЗНО, включая ММ	14	
ВИЧ-ассоциированные поражения головного мозга (энцефалит, деменция, демиелинизация)	91	22,9
ПМЛ	45	11,3
ХВГ в стадии цирроза	90	22,7

Примечание: ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция; ЗНО — злокачественные новообразования; ММ — множественная миелома; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; ХВГ — хронический вирусный гепатит.

Note: CMI — cytomegalovirus infection; MN — malignant neoplasms; MM — multiple myeloma; PML — progressive multifocal leukoencephalopathy; CVH — chronic viral hepatitis.

ЦНС одна из первых поражается при ВИЧ-инфекции, вирус проникает через гематоэнцефалический барьер и, имея тропность к определенным клеткам и структурам, поражает головной мозг. Механизм неврологических расстройств при ВИЧ-инфекции связывают с непосредственным присутствием и размножением вируса и его компонентов в мозговой ткани с возможностью формирования клеточных и анатомических «резервуаров». При обострении процесс приобретает черты ВИЧ-энцефалита или менингита с участием мягкой и паутинной оболочек головного мозга. У пациентов с таким поражением определяется РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости, при маг-

гигантоклеточного энцефалита с участками демиелинизации. Это пациенты, имеющие уже длительный срок ВИЧ-инфицирования, которые не получали АРТ или прервали лечение.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое демиелинизирующее заболевание ЦНС, частота которого начала увеличиваться с 2015–2016 гг. За исследуемый период наблюдения в стационаре умерло 45 пациентов (11,3%) от этой патологии. Заболевание протекало на фоне выраженной иммуносупрессии, средний уровень CD4-лимфоцитов составил 81,6 [3–314] кл/мкл при среднем количестве РНК ВИЧ в крови — 358 283,55 копий/мл. У 6 пациентов

вирусная нагрузка ВИЧ не была обнаружена, эти больные получали АРТ (5 — с нерегулярным приемом или поздним началом АРТ).

За последние 5 лет среди ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается значительный рост (в 2 раза) диагностируемых микобактериозов (МАК-инфекция), увеличение доли тяжелых больных и резистентных форм. За исследуемый период умерло 29 больных, что составило 7,3% в структуре причин летальных исходов. Другими распространенными причинами летальных исходов были церебральный токсоплазмоз, криптококковый менингит, ЦМВ-инфекция (энцефалит, генерализованная форма), доля пациентов, умерших вследствие этих оппортунистических инфекций (ОИ) составляла соответственно 5,8%, 2,5% и 2,8%.

Генерализованный туберкулез с поражением множества органов был диагностирован у 14 пациентов (3,5%). Количество умерших больных было небольшим, в связи с тем, что основная часть пациентов с коинфекцией ВИЧ и туберкулез госпитализировались или были переведены в специализированные фтизиатрические учреждения. Пациенты поступали в стационар в крайне тяжелом состоянии с глубокой иммуносупрессией, и на этапе обследования наступал летальный исход.

Другими вторичными заболеваниями, явившимися непосредственными причинами смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, были онкогематологические заболевания (78 больных), из которых связанных с ВИЧ — 58 случаев. Злокачественные лимфомы в виде генерализованных форм (ВИЧ-ассоциированные) были верифицированы у 46 (79%) пациентов. Данная группа больных была наиболее трудная в диагностическом и лечебном плане. Для верификации диагноза использовался широкий алгоритм диагностики для исключения генерализованных ОИ. Выполнялась биопсия с иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала, компьютерная томография (КТ) и/или МРТ брюшной полости, головного мозга, грудной клетки и другие методы диагностики, для ведения пациентов привлекались онкологи, нейрохирурги, гематологи.

Поскольку ОЗ являются основными причинами смерти больных, это требует комплексной диагностики, с использованием современных методов обследования, своевременного эффективного лечения. Также следует отметить, что результаты патологоанатомических исследований умерших ВИЧ-инфицированных пациентов позволяют контролировать качество прижизненной диагностики ассоциированных с ВИЧ-инфекцией ОЗ.

Основными заболеваниями, не связанными с ВИЧ-инфекцией и приведшими к летальному исходу у ВИЧ-инфицированных больных, были ХВГ в стадии декомпенсированного цирроза печени, гнойные осложнения, пневмонии, онкогематологические заболевания. ХВГ С, В+С, В+С+D с развитием цирроза печени и его осложнений привел к смерти 90 пациентов (22,7%). Причины смерти этих больных были следующие: кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, эрозивные кровотечения, печеночно-почечная недостаточность.

Среди причин смерти, не связанных с ВИЧ, существенную долю занимали пневмонии (21,2%), онкогематологические заболевания (5%). Из других причин были: сепсис, гнойные осложнения (15 чел.), висцеральный лейшманиоз, менингоэнцефалиты неустановленной этиологии, ССЗ (12 чел.), коронавирусная инфекция.

Средний уровень CD4-лимфоцитов в крови умерших больных в стационаре за период 2016–2023 гг. составил 137,5 кл/мкл (табл. 5).

По содержанию CD4-лимфоцитов в крови наиболее высокие показатели отмечались при следующих причинах смерти: ХВГ в стадии цирроза печени, пневмонии. Среди пациентов (n=316), умерших в стадии 4В вследствие развития ОЗ, среднее количество CD4-лимфоцитов составляло 75,9 [0–432] кл/мкл.

Средний показатель количества РНК ВИЧ в крови составлял 681133,18 коп/мл, показатели варьировали от неопределяемой вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ у пациентов на фоне АРТ до 10 млн коп/мл — у больных с тяжелыми ОЗ, не получавших АРТ.

Никогда не получали АРТ 127 человек (32%). Всего получали АРТ 270 человек 68%, из них 35 пациентам (13%) АРТ была назначена в год смерти, остальным — за 3 [1,8–4,9] года до смерти. До поступления в стационар АРТ была назначена 173 пациентам из 270, из которых 47% самостоятельно ее прервали или принимали антиретровирусные препараты с перерывами, что привело к прогрессированию заболевания, развитию ОИ, резистентности. В 37% случаев АРТ была назначена поздно (тяжелый иммунодефицит, развившиеся ОЗ, высокая ВН ВИЧ, позднее выявление ВИЧ-инфекции/позднее обращение).

Ремиссия наблюдалась у 40 (15%) человек. В период последней госпитализации впервые АРТ была назначена 14 пациентам. Синдром реконституции диагностирован у 14 больных. Несмотря на назначение и начало АРТ, у них наблюдалось про-

грессирование ВИЧ-инфекции и, в связи с тяжестью основного заболевания, развитием ОЗ, конкурирующих заболеваний, полиморбидностью, развитием полиорганной недостаточности наступала смерть. На фоне прогрессирования тяжести состояния и неблагоприятным прогнозом заболевания АРТ была приостановлена 52 больным (28%).

Проведенное исследование показало, что большинство пациентов умирали в прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции (4В), при развитии ОЗ и тяжелого иммунодефицита, которые играли основную роль в летальных исходах. Более чем у половины больных было несколько одновременно диагностированных ОЗ, что приводило к нарастанию полиорганной недостаточности, осложняло течение самой ВИЧ-инфекции и заканчивалось смертельными исходами.

Особое место в коморбидности у больных занимали СЗ: ХВГ в цирротической стадии, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, костно-суставные патологии, заболевания бронхолегочной системы, нервной системы, ЗНО, не связанные с ВИЧ, алкогольная болезнь печени, гнойно-воспалительные процессы, которые регистрировались у 98% пациентов в возрасте преимущественно старше 30–40 лет. На неблагоприятное течение и исход оказывали влияние позднее выявление и обращение, отсутствие профилактики ОИ и проведения АРТ. Основными заболеваниями, приведшими к летальному исходу у ВИЧ-инфицированных больных, были хронические вирусные гепатиты в стадии декомпенсированного цирроза печени, пневмонии, включая пневмоцистную пневмонию. Среди причин летальных исходов возросло количество пациентов, умерших от онкогематологических заболеваний, в первую очередь от злокачественных лимфом.

Более чем у трети умерших больных было выявлено несколько конкурирующих заболеваний, которые послужили причиной смерти. Это затрудняло диагностику и лечение.

В связи с выраженной коморбидностью и развитием у больных по нескольку тяжелых ОЗ и состояний вследствие низкого иммунного статуса, у 34,8% пациентов установлено сочетание нескольких (двух и более) причин, приведших к смерти за период 2016–2023 гг.

Таблица 5

Количество CD4-лимфоцитов у умерших больных

Table 5

CD4 lymphocyte count in deceased patients

Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний показатель
Кол-во CD4-лимфоцитов у умерших пациентов, кл/мкл	111,0 (n=47)	176,6 (n=49)	112,7 (n=53)	105,7 (n=47)	155,8 (n=45)	165,3 (n=39)	181,7 (n=45)	174,9 (n=54)	137,5 (n=379)
Кол-во CD4-лимфоцитов у пациентов в стадии 4В, умерших вследствие развития ОЗ, кл/мкл	83,7 (n=37)	104,8 (n=41)	58,9 (n=45)	64,4 (n=42)	64,3 (n=36)	64,1 (n=35)	80,4 (n=36)	86,2 (n=44)	75,9 (n=316)

По данным секционных исследований, в структуре ОЗ, приведших к летальному исходу у ВИЧ-инфицированных пациентов, ведущую роль играли поражения ЦНС, частота которых среди умерших составила 46,8%, в первую очередь ВИЧ-связанные поражения головного мозга (22,9%) и ПМЛ (11,3%). За последние 5 лет среди ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается рост в 2 раза диагностируемых микобактериозов, увеличение доли тяжелых больных и резистентных форм.

Заключение. Таким образом, на развитие неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных больных оказывают влияние ряд факторов: прогрессирование ВИЧ-инфекции (стадия 4В, низкий иммунный статус, высокая вирусная нагрузка), развитие тяжелых ОЗ, наличие конкурирующих заболеваний, сопутствующие заболевания, низкая приверженность к диспансерному наблюдению и лечению, отсутствие/позднее начало, нерегулярность, прерывание АРТ и препаратов для профилактики ОИ, неблагоприятный социальный статус. Своевременное выявление ВИЧ-инфекции, обращение за медицинской помощью, АРТ, сопровождение пациентов, а также своевременная профилактика ОИ, позволят снизить летальность от ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fact sheet — latest statistics on the status of the AIDS epidemic. UNAIDS. 2023. Доступно на: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet.

2. Вирус иммунодефицита человека — медицина: Руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с. [Human Immunodeficiency Virus — Medicine: A Guide for Physicians / ed. by N. A. Belyakov, A. G. Rakhmanova. St. Petersburg: Publishing House Baltic Medical Educational Center, 2010. 752 p. (In Russ.)].
3. Luo B., Sun J., Cai R., Shen Yi., Liu L., Wang J. et al. Spectrum of Opportunistic Infections and Risk Factors for In-Hospital Mortality of Admitted AIDS Patients in Shanghai // *Medicine (Baltimore)*. 2016. May; Vol. 95, No. 21. e3802.
4. Mor Z., Sheffer R., Chemtob D. Causes of death and mortality trends of all individuals reported with HIV/AIDS in Israel, 1985–2010 // *J. Public. Health (Oxf)*. 2017 Jun 17. P. 1–9. doi: 10.1093/pubmed/fdx039.
5. Simmons R.D., Simmons R.D., Ciancio B.C., Kall M.M., Rice B.D., Delpech V.C. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer // *HIV Medicine*. 2013. Vol. 14. P. 596–604.
6. Калачева Г.А., Рубина Ю.Л., Рудаков Н.В. Статистика смертей ВИЧ-инфицированных пациентов в Сибирском федеральном округе в 2005–2016 годах // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 4. С. 79–85. [Kalacheva G.A., Rubina Yu.L., Rudakov N.V. HIV-related mortality statistics in Siberian federal region in 2005–2016. *HIV Infection and Immunosuppression*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 79–85 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-79-85.
7. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 1. С. 55–64. [Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: analysis of adverse outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 55–64 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64
8. Матиевская Н.В., Кашевник Т.И., Копыцкий А.В., Сказка А.Э. Клинические, возрастные и гендерные факторы и причины смертности ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 51–59. [Matsiyeuskaya N.V., Kashevnik T.I., Kopytski A.V., Skhazka A.E. Age and gender aspects of HIV-infected patients mortality. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders,* 2020, Vol. 12, No. 4, pp. 51–59 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-4-51-59.
9. Азовцева О.В., Трофимова Т.С., Архипов Г.С., Огурцова С.В., Пантелеев А.М., Беляков Н.А. Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией, параллели с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 3. С. 90–101. [Azovtseva O.V., Trofimova T.S., Arkhipov G.S., Ogurtsova S.V., Panteleev A.M., Belyakov N.A. Letal outcomes in patients with HIV- infection, parallels with adequacy of diagnostics, dispenser and treatment. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 3, pp. 90–101 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-90-101.
10. Бараш Н.А., Вашукова М.А., Бузунова С.А. Изучение СПИД-ассоциированной летальности в инфекционном стационаре крупного мегаполиса в 2020–2022 гг. // *Журнал инфектологии*. Приложение 1. 2024. Т.16, №2. С. 217–218. [Barash N.A., Vashukova M.A., Buzunova S.A. Study of AIDS-associated mortality in an infectious diseases hospital of a large metropolis in 2020–2022 // *Journal of Infectology*, 2024, Vol. 16, No. 2, pp. 217–218 (In Russ.)].
11. Кошевая Е.Г., Цинзерлинг В.А. Вторичные заболевания в танатогенезе при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 1. С. 46–55. [Koshevaya E.G., Zinserling V.A. Secondary diseases in tanatogenesis in HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 1, pp. 46–55 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-1-46-55
12. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Соколова Е.В., Дементьева Л.А. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008–2018 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020. №3. С. 63–69. [Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Kozyrina N.V., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Dementieva L.A. Causes of death among HIV-infected individuals in the Russian Federation in 2008–2018 // *Epidemiology and infectious diseases*, 2020, No. 3, pp. 63–69. (In Russ.)]. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9.
13. Степанова Е.В., Шеломов А.С., Базюк Е.М., Кабанова В.И., Егоров М.Г., Кижло С.Н. Характеристика летальных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15, № 1. Приложение 1. С. 159–160. [Stepanova E.V., Shelomov A.S., Bazuk E.M., Kabanova V.I., Kizhlo S.N. Characteristics of fatal outcomes in patients with HIV infection. *Journal of Infectology*, 2023, Vol. 15, No. 1, pp. 159–160 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: *06.06.2025 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова*. Вклад в сбор данных — *Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова, И. Б. Скачков, Р. В. Шайгородский, Е. М. Базюк*. Вклад в анализ данных и выводы — *Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова. Вклад в подготовку рукописи — Е. В. Степанова, А. С. Шеломов, Т. Н. Виноградова, И. Б. Скачков, Р. В. Шайгородский, Е. М. Базюк*.

Сведения об авторах:

Степанова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; 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; e-mail: evs.55@mail.ru; ORCID 0000-0002-1001-3927; SPIN-код 2662–1586;

Шеломов Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий приемным отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; доцент кафедры инфектологии частного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: shelomov_rambov@mail.ru; ORCID 0000–0003–0019–6536; SPIN-код 2495–5601;

Виноградова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: vino75@mail.ru; ORCID 0000–0003–1995–4755; SPIN-код 5330–6400;

Скачков Игорь Борисович — заведующий южным патологоанатомическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; 194354, Санкт-Петербург, Выборгский р-н, Учебный пер, д. 5; e-mail: ibs-09@mail.ru;

Шайгородский Руслан Валентинович — врач-инфекционист 2-го инфекционного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: ruslanstotch@gmail.com; ORCID 0009–0009–0633–7337; SPIN-код 7793–3445;

Базюк Евгения Михайловна — заведующий 3-м инфекционным отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр СПИД и инфекционных заболеваний»; 190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: j-bazuk@rambler.ru; ORCID 0009–0002–7758–9362; SPIN-код 9933–0163.

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5:314.42
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-138-144

ПРИЧИНЫ РОСТА ПОСМЕРТНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗЫВАЕМОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1,2]О. П. Фролова, [3]В. С. Боровицкий[*], [2]Т. И. Шаркова, [4]В. А. Агапова, [1]О. В. Бутыльченко

[1]Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский университет), Москва, Россия

[3]Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, Россия

[4]Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

Показатель заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в 2022 г. составил 31,3 на 100 тыс. населения. В то же время в отдельных регионах этот показатель превышает средний по РФ в 2 раза и более. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции показывает взаимосвязь между распространенностью ВИЧ-инфекции в регионах и показателем заболеваемости туберкулезом, долей больных ВИЧ-инфекцией среди впервые установленных случаев туберкулеза и больных ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов в течение года с диагнозом туберкулез.

Цель: изучить контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, определить причины смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в течение года после его выявления и установленного посмертно, определения корректности критериев для оценки противотуберкулезной помощи в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции изучены все случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в период с февраля по октябрь 2023 года (n=148). Отдельно проведен анализ данных об умерших пациентах (изучались основная и непосредственная причина смерти, наличие других вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции).

Результаты и их обсуждение. Контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионе по всем основным категориям остается таким же, как и предыдущие годы в РФ (кроме возраста). Во всех случаях причиной смерти больных туберкулезом, установленным как посмертно, так и в течение года после его выявления, явилось очень быстрое прогрессирование на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В 19,0% случаев причиной смерти нельзя было рассматривать туберкулез, поскольку, несмотря на наличие генерализованного туберкулеза, одновременно имели место другие вторичные заболевания, в равной мере повлиявшие на исход.

Заключение. Учитывая все вышеизложенное и принимая во внимание, что в РФ более четверти больных туберкулезом имеют ВИЧ-инфекцию, критерии оценки работы фтизиатрической службы с больными ВИЧ-инфекцией необходимо определять отдельно. Для анализа статистических данных о случаях туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, должна быть создана отдельная отчетная форма.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, контингент больных, причины смерти

[*] Контакт: *Боровицкий Владислав Семенович, qwertyuiop54@yandex.ru*

REASONS FOR THE INCREASE IN POST-MORTAL DETECTION OF TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION IN A REGION WITH HIGH PREVALENCE OF THESE DISEASES AND APPROACHES TO ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF ANTI-TUBERCULOSIS CARE PROVIDED TO HIV PATIENTS

[1,2]O. P. Frolova, [3]V. S. Borovitsky[*], [2]T. I. Sharkova, [4]V. A. Agapova, [1]O. V. Butylchenko

[1]First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

[2]Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia
[3]Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia
[4]National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The incidence rate of tuberculosis in the Russian Federation in 2022 was 31.3 per 100 thousand people. At the same time, in some regions this figure exceeds the average for the Russian Federation by 2 times or more. Analysis of the epidemiological situation of HIV infection shows a relationship between the prevalence of HIV infection in the regions and the incidence rate of tuberculosis, the proportion of HIV-infected patients among newly diagnosed cases of tuberculosis and HIV-infected patients among patients who died during the year with a diagnosis of tuberculosis.

The aim. To study the contingent of patients with tuberculosis combined with HIV infection in a region with a high prevalence of HIV infection, to determine the causes of death of patients with tuberculosis combined with HIV infection within a year after its detection and posthumous diagnosis, to determine the correctness of the criteria for assessing anti-tuberculosis care in conditions of high prevalence of HIV infection.

Materials and methods. In a region with a high prevalence of HIV infection, all cases of tuberculosis combined with HIV infection were studied from February to October 2023 (148). A separate analysis of data on deceased patients was conducted (the main and immediate cause of death, the presence of other secondary HIV infections were studied).

Results and discussion. The contingent of patients with tuberculosis combined with HIV infection in the region in all main categories remains the same as in previous years in the Russian Federation (except for age). In all cases, the cause of death of patients with tuberculosis, both posthumously and within a year after its detection, was very rapid progression in the late stages of HIV infection. In 19.0% of cases, tuberculosis could not be considered the cause of death, since, despite the presence of generalized tuberculosis, other secondary diseases were simultaneously present, equally influencing the outcome.

Conclusion. Considering all of the above and taking into account that in the Russian Federation more than a quarter of tuberculosis patients have HIV infection, the criteria for assessing the work of the TB service with HIV patients should be defined separately. A separate reporting form should be created to analyze statistical data on cases of tuberculosis combined with HIV infection.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, patient population, causes of death

* Contact: *Borovitsky Vladislav Semenovich, qwertyuiop54@yandex.ru*

© Фролова О.П. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролова О.П., Боровицкий В.С., Шаркова Т.И., Агапова В.А., Бутыльченко О.В. Причины роста посмертного выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и подходы к оценке эффективности оказываемой противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 138–144, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-138-144.

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

For citation: Frolova O.P., Borovitsky V.S., Sharkova T.I., Agapova V.A., Butylchenko O.V. Reasons for the increase in post-mortal detection of tuberculosis combined with HIV infection in a region with high prevalence of these diseases and approaches to assessing the effectiveness of anti-tuberculosis care provided to HIV patients // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 138–144, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-138-144.

Введение. Показатель заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации в 2022 г. составил 31,3 на 100 тыс. населения. В то же время в отдельных регионах он превышает средний по РФ в 2 раза и более [1]. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции показывает взаимосвязь между распространенностью ВИЧ-инфекции в регионах и показателем заболеваемости туберкулезом, долей больных ВИЧ-инфекцией среди впервые установленных случаев туберкулеза и больных ВИЧ-инфекцией среди умерших пациентов в течение года с диагнозом туберкулез [1–9].

Регионы с наибольшей распространенностью ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения в РФ: Кемеровская, Иркутская, Свердловская, Оренбургская, Самарская, Челябинская,

Новосибирская области, Ханты-Мансийский АО, Пермский и Красноярский края [1]. В таблице представлены данные, отражающие взаимосвязь выше указанных показателей.

Таблица

Показатели заболеваемости туберкулезом в регионах, доли среди новых случаев заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией и зависимости смертей больных туберкулезом от показателя распространенности ВИЧ-инфекции в регионе в 2022 г.

Table

Tuberculosis incidence rates in the regions, the proportion of new tuberculosis cases in HIV-infected patients and deaths from tuberculosis from the prevalence rate of HIV infection in the region in 2022

Субъект Российской Федерации	Распространенность ВИЧ-инфекции на 100 тыс. населения	Заболеваемость туберкулезом на 100 тыс. населения	Доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые установленных случаев туберкулеза, %	Доля больных ВИЧ-инфекцией среди умерших больных туберкулезом, %
Кемеровская обл.	2039,5	76,4	49,6	57,9
Иркутская обл.	1977,9	59,4	38,1	46,8
Свердловская обл.	1910,3	51,8	41,1	59,6
Оренбургская обл.	1663,2	42,7	33,3	54,4
Самарская обл.	1482,2	39,9	46,2	40,2
Челябинская обл.	1430,1	34,5	40,1	68,9
Новосибирская обл.	1378,8	58,2	31,9	53,3
Ханты-Мансийский АО	1371,0	31,1	29,0	53,3
Пермский край	1341,5	46,8	40,9	58,9
Красноярский край	1276,4	44,7	34,8	44,9
Средний показатель по РФ	794,7	31,3	25,1	41,5

Цель: изучить контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, определить причины смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в течение года после его выявления и установленного посмертно, определение корректности критериев для оценки противотуберкулезной помощи в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Одномоментное аналитическое ретроспективное исследование проводилось в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Основой для сбора персональной информации о пациентах служила отчетная форма о случаях туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, утвержденная в 2003 г. МЗ РФ, но она была дополнена рядом вопросов, актуальных для расширенного исследования. Изучены все случаи туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в период с февраля по октябрь 2023 г. По статистическим отчетам за 2022 год (отчетная форма ГСН № 8) в данном регионе среди умерших больных туберкулезом доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 59%, а выявленных посмертно от впервые выявленных — 5,3%. Это значительно выше среднегодовых показателей по стране, соответственно 41,5% и 2,9% [1].

Всего за указанный период в регионе выявлено 148 больных с сочетанной инфекцией. Все случаи проанализированы по анкетам, заполненным на каждого больного (28 позиций, в каждой из них несколько вариантов ответов). Кроме того, отдельно проведен анализ данных об умерших пациентах. Дополнительно в этих случаях изучались основная и непосредственная причина смерти, наличие других вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, имевших место одновременно с туберкулезом. Всего за изучаемый период умерло 14,2% больных (21/148). Туберкулез был выявлен посмертно у 7,4% от числа всех впервые выявленных больных туберкулезом (11/148) случаях.

Результаты и их обсуждение. Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (148 человек), показал, что тенденции его формирования в 2023 г. те же, что в 2013 г. в РФ [10], хотя имеют место особенности при сравнении. Если около 10 лет назад более половины пациентов (57,1%) в РФ были в возрасте 25–35 лет [10], то в исследуемом регионе в 2023 г. основную долю составляют лица в возрасте 37–46 лет — 59,5% (88/148). Изменений контингента по половому признаку не установлено: значительно преобладают мужчины — в 2013 г. в РФ — 74,3%, в 2023 г. в регионе — 78,3% (116/148).

Как и в прежние годы в РФ, контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионе в большинстве случаев остается социально неблагополучным. Пациенты — неработающие трудоспособного возраста без инвалидности составляют 82,4% (122/148), ранее пребывавшие в местах лишения свободы (МЛС) — 43,9% (65/148).

Среди больных туберкулезом в регионе основным путем заражения ВИЧ-инфекцией остается парентеральный (при введении наркотиков) — у 79,1% (117/148). В связи с тем, что гепатит С также чаще всего передается при введении наркотиков, он установлен у 66,9% (99/148), из них у 19,1% (19/99) имел место и гепатит В. Всего сочетание вирусного гепатита В и С встречалось у 12,8% (19/148).

Среди всех случаев туберкулеза, установленных в регионе фтизиатрами прижизненно, имели место распространенные процессы в легких у 66,9% (99/148), из них у 12,1% (12/99) выявлены полиорганные поражения. Очевидно, это связано с долей в регионе больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции — 52,0% (77/148). В 2013 г. поздние стадии ВИЧ-инфекции в РФ имели 12,0% больных туберкулезом [10].

Среди контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в регионе уровень CD4-лимфоцитов менее 100 в мм^3 имели 46,6% (69/148), 500 в мм^3 и выше — 11,4% (17/148), в интервале от 499 до 350 мм^3 — 6,1% (9/148) обследованных.

Более чем у половины пациентов — 61,5% (91/148) ВИЧ-инфекция была выявлена уже более 5 лет назад. При этом из них от противовирусной терапии отказались 31,9% (29/91). Впервые ВИЧ-инфекцию диагностировали в год выявления туберкулеза у 9,5% (14/148).

Бактериовыделение не выявлено у 12,2% (18/148) пациентов. Из тех случаев, в которых удалось исследовать чувствительность к противотуберкулезным препаратам — 64,9% (96/148) в 74,0% (71/96) выявлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ). В 2013 г. в среднем по РФ МЛУ МБТ была установлена в 41,0% случаев [10].

При профилактических осмотрах в регионе туберкулез был выявлен только в 21,4% случаев. Очевидно, данный факт связан с особенностями патогенеза туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, поскольку жалобы в этот период часто появляются раньше, чем изменения на рентгенограммах. По той же причине, очевидно, имеет место высокая доля случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выявленных посмертно за изучаемый период — 7,4% (11/148).

Эти случаи нами проанализированы отдельно. По возрасту лица, у которых туберкулез был выявлен посмертно (11/148), распределились следующим образом: 2 человека — 32–36 лет, 7 — 41–49 лет и 2 — 55–59 лет. Так же как и среди всего контингента, преобладали мужчины — 72,7% (8/11). Из 11 человек только один работал до появления жалоб. Из анамнеза известно, что он более 3 лет находился в МЛС. Из всех лиц этой группы в МЛС находились 4 человека. Период от выявления ВИЧ-инфекции до заболевания туберкулезом составил у одного больного 17 лет, у 5 — 7–10 лет, у 3 — 4–5 лет. У 2 человек ВИЧ-инфекция была диагностирована в год выявления туберкулеза. Парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции (при введении наркотиков) установлен у 7 человек, половой — у 3, не установлен у одного больного. Вирусный гепатит С диагностирован у 5 человек, у одного из них было сочетание с вирусным гепатитом В. Уровень CD4-лимфоцитов ниже 57 в мм^3 имели 8 человек, 119 и 167 в мм^3 — 2 человека, 267 в мм^3 — у одного. При появлении жалоб 8 человек обратились в поликлинику по месту жительства и были госпитализированы в стационары общей лечебной сети. В центры по профилактике и борьбы со СПИД (ЦСПИД) обратились 3 человека. Они и ранее периодически проходили диспансеризацию в центре, уровень CD4-лимфоцитов у всех был ниже 100 в мм^3. От поступления в центр до летального исхода прошло не более 3 недель. Из 9 человек с ранее выявленной ВИЧ-инфекцией от антиретровирусной терапии отказались 6.

Учитывая период времени после выявления ВИЧ-инфекции, уровень CD4-лимфоцитов и клинические формы заболевания, очевидно, что это поздние стадии ВИЧ-инфекции. То есть в этих условиях туберкулез прогрессирует очень быстро, поэтому при оценке работы фтизиатрической службы подобные случаи должны выделяться и анализироваться в отдельной группе, при этом общие фтизиатрические критерии оценки работы службы применяться не должны.

Более того, при аутопсии, кроме генерализованного туберкулеза, у 2 человек одновременно имела место бактериальная пневмония, и в одном случае туберкулез сочетался с коронавирусной инфекцией.

Непосредственной причиной смерти в этих случаях являлась легочно-сердечная недостаточность. Если следовать МКБ-10 и российской классификации ВИЧ-инфекции, то сочетание двух и более вторичных инфекций с висцеральным поражением следует рассматривать не как «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции», шифр B.20.0, а как «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций», шифр B.20.7. То есть такие случаи нельзя относить к смерти в связи с туберкулезом. Те же подходы к формулировке диагноза приводят патологоанатомы [11–15].

Анализ всех случаев смерти больных туберкулезом, произошедших в течение года после его выявления, также это подтверждает. В изучаемый период их было 6,7% (10/148). Возраст пациентов: 2 человека — 31 год, 5 — от 40 до 49 лет, 2 — 56 лет и один — 66 лет. Основную долю среди рассматриваемых случаев составляли мужчины — 80% (8/10). При этом работали до появления жалоб только 3 человека. В МЛС ранее пребывали 3 пациента.

ВИЧ-инфекция более 10 лет назад была установлена у 2 человек, более 5 лет — у 4, менее года у 3 и у одного в период выявления туберкулеза.

Заражение ВИЧ-инфекцией произошло при внутривенном введении наркотиков в 7 случаях, половым путем — в одном, и в двух путь передачи не установлен. Число CD4-лимфоцитов при госпитализации у 2 пациентов было в интервале от 300 в мм^3 до 200 в мм^3, у остальных — менее 100 в мм^3. Сочетание вирусного гепатита С и В имели 4 пациента и у одного выявлен только вирусный гепатит С. Ранее болели туберкулезом 2 пациента (до заболевания ВИЧ-инфекцией — в 1993 и 2006 гг.). О контакте с больным туберкулезом знали 3 пациента. До выявления туберкулеза состояли на диспансерном учете в Центре СПИД и получали противовирусную терапию 2 пациента, при появлении жалоб они обратились в центр. Остальные при появлении жалоб обратились в общую лечебную сеть.

В стационарах общей лечебной сети диагноз туберкулеза методом ПЦР был выявлен у 3 пациентов, в инфекционном отделении — у одного, но до перевода в противотуберкулезный диспансер (ПТД) они умерли в связи с быстрым прогрессированием заболевания. Еще один пациент с выявленным туберкулезом методом ПЦР в инфекционном стационаре был переведен в ПТД, но через неделю после начала лечения умер. Остальным 5 пациентам диагноз был поставлен на основании бактериологического исследования, у 4 из них была выявлена МЛУ МБТ.

Среди умерших пациентов прижизненно в двух случаях был поставлен туберкулезный менингоэнцефалит, в двух — генерализованный туберкулез, в остальных — имел место диссеминированный процесс в легких. Из 6 пациентов, получавших лечение в противотуберкулезном учреждении, в 4 случаях летальный исход произошел менее чем через 17 дней, в одном случае через 1,5 месяца и в одном через 3 месяца (в последнем был уровень CD4-лимфоцитов 265 клеток в мм^3 и МЛУ МБТ).

Рассмотрение результатов аутопсий показало, что в двух случаях причиной смерти нельзя было указывать туберкулез. В первом случае при аутопсии, кроме генерализованного туберкулеза, была выявлена смешанная бактериально-микотическая пневмония, а непосредственной причиной смерти явилась легочно-сердечная недостаточность. Как известно, причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией в возрасте до 40 лет нередко становится сердечно-сосудистая патология, поскольку прогрессирующее снижение иммунитета оказывает прямое воздействие на клетки эндотелия, вызывая воспаление и гиперкоагуляцию.

Во втором случае одновременно с генерализованным туберкулезом имел место генерализованный кандидоз. Непосредственной причиной смерти у этого пациента явился перитонит из-за множественных микотических эрозий и язв на стенке кишечника. В обоих представленных случаях летальный исход был обусловлен развитием висцеральных поражений, вызванных двумя вторичными заболеваниями ВИЧ-инфекции и в равной мере повлиявших на летальный исход. То есть в этих случаях также имела место «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций», шифр по МКБ-10 B20.7.

Заключение. Во всех случаях в изучаемый период в регионе причиной смерти больных туберкулезом, как установленным посмертно, так и в течение года после его выявления, у 14,2% (21/148) явилось его очень быстрое прогрессирование из-за иммунодефицита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. У 76,2% (16/21) уровень CD4-лимфоцитов был менее 100 в мм^3. Кроме того, анализ причин смерти на основании патологоанатомического заключения показал, что у 23,8% (5/21) причиной смерти нельзя было рассматривать туберкулез, поскольку, несмотря на наличие гене-

ализованного туберкулеза, одновременно имели место другие вторичные заболевания, в равной мере повлиявшие на летальный исход. В МКБ-10 это определяется как «Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций», шифр по МКБ-10 В20.7.

Учитывая все вышеизложенное и принимая во внимание, что в РФ более четверти больных туберкулезом имеют ВИЧ-инфекцию, критерии оценки работы фтизиатрической службы с больными ВИЧ-инфекцией должны быть определены отдельно, с учетом патогенеза.

Выводы. Для анализа статистических данных о случаях туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, должна быть создана отдельная отчетная статистическая форма, с подробной инструкцией по ее заполнению и с четким определением учитываемых случаев.

ЛИТЕРАТУРА /REFERENCES

1. Ресурсы и деятельность ПТО РФ в 2021–2022 гг. (статистические материалы) / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов и др. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2023. 94 с. [Resources and activities of VET of the Russian Federation in 2021–2022 (statistical materials) / I. A. Vasilyeva, S. A. Sterlikov, V. V. Testov et al. Moscow: RIO TsNIIOIZ, 2023. 94 pp. (In Russ.)].
2. Доклад Роспотребнадзора 2022 год. www.rospotrebnadzor.ru/uploap/iblosk/b50/kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf. Доступ 15.10.2024 г. [Rospotrebnadzor report 2022. www.rospotrebnadzor.ru/uploap/iblosk/b50/kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf. Accessed 15.10.2024. (In Russ.)].
3. Колпакова Т.А., Пушкарева Е.Ю. Медико-социальные факторы неблагополучия больных с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ-инфекция в Новосибирской области и г. Новосибирске // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 12. С. 35–38 [Kolpakova T.A., Pushkareva E.Yu. Medical and social factors of poor health of patients with combined tuberculosis and HIV infection in the Novosibirsk region and Novosibirsk. *Tuberculosis and lung diseases*, 2017, Vol. 95, No. 12, pp. 35–38 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-35-38.
4. Копылова И.Ф., Кобелева Г.В., Примкулова М.В. Медико-социальные характеристики умерших в 2017–2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области) // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 2. С. 15–19 [Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Primkulova M.V. Medical and social characteristics of patients with tuberculosis who died in hospital in 2017–2018 (according to data from the Kemerovo region). *Tuberculosis and lung diseases*, 2020, Vol. 98, No. 2, pp. 15–19 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-2-15-19.
5. Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В., Стерликов С.А., Бурыхин С.В. Мониторинг эпидемиологической ситуации — как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 12. С. 6–14 [Kulikova I.B., Parolina L.E., Testov V.V., Sterlikov S.A., Burykhin S.V. Monitoring the epidemiological situation — as a basis for improving the quality of medical care for socially significant infectious diseases in the Russian Federation. *Tuberculosis and lung diseases*, 2022, Vol. 100, No. 12, pp. 6–14. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.
6. Николаян Л.Т. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Армении за 16 лет (2002–2017 гг.) // *Туберкулез и болезни легких*. 2019. Т. 97, № 4. С. 5–11 [Nikolayan L.T. Epidemiological situation of tuberculosis in Armenia for 16 years (2002–2017). *Tuberculosis and lung diseases*, 2019, Vol. 97, No. 4, pp. 5–11 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-5-11.
7. Пономарев С.Б., Стерликов С.А., Михайлов А.Ю. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 3. С. 39–45 [Ponomarev S.B., Sterlikov S.A., Mikhailov A.Yu. Epidemiological situation of HIV infection in the penitentiary system of the Russian Federation. *Tuberculosis and lung diseases*, 2022, Vol. 100, No. 3, pp. 39–45 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-39-45.
8. Сметанина Е.А., Сметанин А.Г. Особенности формирования и динамики показателя «смертность от туберкулеза» в Алтайском крае за тридцатилетний период 1991–2020 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 2. С. 33–38 [Smetanina E.A., Smetanin A.G. Features of the formation and dynamics of the indicator «mortality from tuberculosis» in the Altai Territory over a thirty-year period 1991–2020. *Tuberculosis and lung diseases*, 2022, Vol. 100, No. 2, pp. 33–38 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-2-33-38.
9. Юнусбаева М.М., Бородина Л.Я., Шарипов Р.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Приволжском федеральном округе в 2016–2020 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 12. С. 22–26 [Yunusbaeva M.M., Borodina L.Ya., Sharipov R.A. et al. Epidemiological situation of tuberculosis in the Volga Federal District in 2016–2020. *Tuberculosis and lung diseases*, 2021, Vol. 99, No. 12, pp. 22–26. (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-12-22-26.
10. Фролова О.П., Щукина И.В., Новоселова О.А. и др. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. Т. 92, № 4. С. 26–31 [Frolova O.P., Shchukina I.V., Novoselova O.A. et al. The state of the contingent of patients with tuberculosis combined with HIV infection in the Russian Federation, intersectoral and interdepartmental interaction in organizing anti-tuberculosis care for patients with HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases*, 2014, Vol. 92, No. 4, pp. 26–31 (In Russ.)].

11. Агапов М.М., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Исаков А.Н., Васильева М.В. Патологическая анатомия туберкулеза на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 2. С. 12–19 [Agapov M.M., Tsinzerling V.A., Semenova N.Yu., Isakov A.N., Vasilyeva M.V. Pathological anatomy of tuberculosis against the background of infection caused by the human immunodeficiency virus. *Archive pathology*, 2020, Vol. 82, No. 2, pp. 12–19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20208202112.
12. Бердников Р.Б., Гринберг Л.М., Сорокина Н.Д., Жидкова О.А., Неволин А.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез по данным патологоанатомических вскрытий // *Уральский медицинский журнал*. 2011. Т. 79, № 1. С. 67–71 [Berdnikov R.B., Grinberg L.M., Sorokina N.D., Zhidkova O.A., Nevolin A.N. HIV infection and tuberculosis according to pathological autopsy data. *Ural Medical Journal*, 2011, Vol. 79, No. 1, pp. 67–71 (In Russ.)].
13. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р. Основные принципы формулировки патологоанатомического диагноза при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // *Архив патологии*. 2013. Т. 75, № 6. С. 44–47 [Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R. Basic principles of formulating a pathological diagnosis in HIV-associated infections. *Archives of Pathology*, 2013, Vol. 75, No. 6, pp. 44–47 (In Russ.)].
14. Цинзерлинг В.А., Карев В.Е., Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г. Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции). Иллюстрированные клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2021. 96 с.: ил. [Tsinzerling V.A., Karev V.E., Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G. Postmortem and intravital pathological diagnostics of the disease caused by HIV (HIV infection). Illustrated clinical guidelines. Moscow: Publishing House Practical Medicine, 2021. 96 p.: ill. (In Russ.)].
15. Цыркунов В.М., Тищенко Г.В. Анализ причин смерти, структуры вторичной и сопутствующей патологии ВИЧ-инфицированных пациентов Гомельской области // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 17, № 5. С. 565–577 [Tsyrkunov V.M., Tishchenko G.V. Analysis of the causes of death, the structure of secondary and concomitant pathology of HIV-infected patients in the Gomel region. *Journal of the Grodno State Medical University*, 2019, Vol. 17, No. 5, pp. 565–577 (In Russ.)]. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-565-577.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *25.06.2024 г.*

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *О. П. Фролова, В. С. Боровицкий, Т. И. Шаркова, В. А. Агапова, О. В. Бутыльченко*. Вклад в сбор данных — *О. П. Фролова*. Вклад в анализ данных и выводы — *О. П. Фролова, В. С. Боровицкий, Т. И. Шаркова, В. А. Агапова, О. В. Бутыльченко*. Вклад в подготовку рукописи — *О. П. Фролова, В. С. Боровицкий, Т. И. Шаркова, В. А. Агапова, О. В. Бутыльченко*.

Сведения об авторах:

Фролова Ольга Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М. И. Перельмана Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»; 119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2; профессор кафедры фтизиатрии «Институт клинической медицины» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: opfrolova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–2372–5341; SPIN-код 2681–9353;

Боровицкий Владислав Семенович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник федерального казенного учреждения «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; 125130, Москва, ул. Нарвская, д. 15а, стр. 1; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru; Scopus ID: 57211120646; ORCID 0009–0007–5964–7051; SPIN-код 2339–8735;

Шаркова Татьяна Ивановна — доцент кафедры фтизиатрии «Институт клинической медицины» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: tisharkova@mail.ru; ORCID 0000–0003–4224–6060;

Агапова Вероника Александровна — врач-методист центра социально значимых инфекций федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: versovushka@mail.ru;

Бутыльченко Ольга Викторовна — доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М. И. Перельмана Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: olga16.53@list.ru.

ХРОНИКА

CHRONICLE

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РАК: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА»

В. В. Рассохин, Л. В. Лялина, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

VII ALL-RUSSIAN SYMPOSIUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND CANCER: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS, AND VACCINE PREVENTION»

V. V. Rassokhin, L. V. Lyalina, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya
St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

В Санкт-Петербурге 5–6 июня 2025 г. прошел VII Всероссийский симпозиум с международным участием «Папилломавирусная инфекция и рак: эпидемиология, диагностика, вакцинопрофилактика». Организаторами и кураторами конференции выступили несколько организаций: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Правительство Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургское отделение Российской академии наук, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Межрегиональное управление Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Комитет по здравоохранению Ленинградской области и Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

Местом проведения стал большой конференц-зал Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

В работе симпозиума была реализована научная программа, основными направлениями которой рассматривались эпидемиология и молекулярная диагностика папилломавирусной инфекции и онкологических заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), механизмы вирусного канцерогенеза, кофакторы канцерогенеза, роль иммунной системы и генетической предрасположенности человека, папилломавирусная инфекция и репродуктивное здоровье, междисциплинарные аспекты, особенности и перспективы развития системы эпидемиологического надзора

Симпозиум с международным участием «Папилломавирусная инфекция и рак: эпидемиология, диагностика, вакцинопрофилактика». Большой конференц-зал Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 05.06.2025 г.

за папилломавирусной инфекцией. Особое внимание на симпозиуме уделялось технологиям секвенирования для изучения генетической неоднородности ВПЧ высокого канцерогенного риска, злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с ВПЧ, тенденциям заболеваемости и демографическим последствиям и др.

Основной целью конференции являлось обобщение результатов и обмен опытом научно-практической работы по вопросам эпидемиологии, диагностики и вакцинопрофилактики папилломавирусной

инфекции и ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, в Российской Федерации (РФ) и других странах.

Слева направо: д.м.н. Р. В. Бузинов, академик РАН Н. А. Беляков, профессор Л. В. Лялина, к.м.н. В. Г. Дедков

В форуме приняли участие более 100 специалистов из различных регионов РФ и ближнего зарубежья, в том числе из Москвы, Санкт-Петербурга, Перми, Нижнего Новгорода, Петрозаводска, Архангельска, Вологды, Сыктывкара, Республики Армения, Республики Беларусь, Кыргызской Республики, Республики Южная Осетия. Во время торжественного открытия симпозиума организаторами и сопредседателями была не только озвучена актуальность мероприятия и рассматриваемых проблем, но и подчеркнута мультидисциплинарная значимость поставленных вопросов и реализуемой программы, которые привлекли к участию врачей-эпидемиологов, вирусологов, гинекологов, дерматовенерологов, онкологов, педиатров, инфекционистов, урологов, иммунологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, известных специалистов, имеющих многолетний опыт научной, образовательной и практической деятельности, а также молодых ученых и аспирантов. В ходе двухдневной конференции было проведено 5 пленарных заседаний, сделано 38 сообщений.

В пленарных докладах «Эпидемиология и вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Российской Федерации: современное состояние и перспективы развития» и «Опыт вакцинации против папилломавирусной инфекции пациентов дерматовенерологического профиля и результаты мониторинга эффективности вакцинопрофилактики» заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний НИИ им. Пастера профессор Л. В. Лялина осветила комплекс проблем, которые решаются специалистами различного профиля на пути преодоления совокупного бремени инфекционных, гинекологических, дерматовенерологических и онкологических заболеваний, включая раннюю диагностику, своевременное эффективное лечение, а также вакцинопрофилактику — наиболее действенный метод элиминации вируса. Аудитории были представлены собственные данные и опыт, накопленные в результате многолетних эпидемиологических и клинических исследований сотрудниками ряда научных и лечебных учреждений.

В сообщениях профессора С. М. Харит, к.м.н. М. Ф. Ипполитовой были затронуты актуальные вопросы стратегии вакцинации в Российской Федерации и других странах мира, профессор И. В. Фельдблюм, впервые представила результаты исследований безопасности и эффективности отечественной вакцины против ВПЧ для взрослых. В докладе Е. А. Горяева показан опыт реализации региональной программы вакцинации против папилломавирусной инфекции в Ленинградской области.

В пленарном заседании «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний» всеми докладчиками вакцинация против ВПЧ была признана наиболее эффективным методом профилактики, требующим расширения программ реализации, имеющих равную актуальность для женщин и мужчин, усиления информационной работы с населением для повышения охвата вакцинацией. Особое внимание было уделено вопросам профилактики таких ВПЧ-ассоциированных ЗНО, как рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, а также сохраняющейся проблеме низкой приверженности к вакцинации против ВПЧ и других инфекций в некоторых группах населения.

В ходе реализации программы пленарного заседания «Мультидисциплинарные аспекты диагностики и профилактики заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека» была подчеркнута необходимость интеграции усилий различных медицинских дисциплин для обеспечения комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике широкого спектра заболеваний. Были подняты и на высоком научном уровне всесторонне рассмотрены вопросы коморбидности и сопутствующих патологических состояний при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях: генитальный эндометриоз, ВИЧ-инфекция, различные соматические заболевания и др., поскольку в клинической практике такие сочетания являются частым явлением, а подходы к лечению сложных пациентов нуждаются в серьезной оптимизации.

Пленарное заседание, посвященное опыту вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции в российских регионах, выявило значительные различия в реали-

зации программ вакцинации, обусловленные региональными особенностями, что требует адаптации стратегий к местным условиям и потребностям населения. Ключевыми факторами, влияющими на охват вакцинацией, были названы уровень информированности, доступность вакцинации, отношение медицинских работников и социально-экономические аспекты, что указывает на необходимость комплексного подхода к повышению уровня вакцинации. Полученные данные об эффективности вакцинации свидетельствуют о снижении заболеваемости одной из форм папилломавирусной инфекции (аногенитальные бородавки), необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочного влияния вакцинопрофилактики на основные эпидемиологические и клинические проявления, в первую очередь рака шейки матки.

За два дня симпозиума слушатели конференции, специалисты соответствующих областей, молодые ученые имели возможность задавать выступающим интересующие вопросы и участвовать в дискуссиях. В очередной раз всеми участниками была подчеркнута несомненная актуальность тематики и рассматриваемых вопросов, необходимость их решения при усилиях междисциплинарного коллектива специалистов.

РЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ»

В. В. Рассохин, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская, Н. А. Беляков

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

REGIONAL SCIENCE AND PRACTICE CONFERENCE WITH INTERNATIONAL INVOLVEMENT «EPIDEMIOLOGY AND CLINIC OF SOCIALLY SIGNIFICANT INFECTIONS AND COMORBID CONDITIONS IN THE NORTH-WEST OF RUSSIA»

V. V. Rassokhin, A. A. Knizhnikova, E. V. Zagalskaya, N. A. Belyakov

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 19 июня 2025 г. была проведена региональная научно-практическая конференция с международным участием «Эпидемиология и клиника социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе России». Инициатором и организатором мероприятия выступил Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, конференция прошла при поддержке Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, а также Отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов по Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

В работе конференции приняли участие ведущие специалисты из Санкт-Петербурга, Вологодской, Новгородской, Калининградской и Ленинградской областей, а также из Республики Беларусь (г. Минск, г. Гомель). Были представлены научные сообщения и доклады как из российских регионов: Москвы, Вологды, Калининграда, Великого Новгорода, так и из зарубежья: Республики Беларусь и Гвинеи. В ходе однодневной конференции было проведено два заседания, рассмотрены и обсуждены следующие вопросы: оценка динамики распространения ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и коморбидных состояний; диагностика, клиника и лечение социально-значимых инфекций; вопросы профилактики, подходы к прогнозированию течения, риска развития тяжелых форм заболеваний; подходы к ведению коморбидного пациента; актуальные вопросы резистентности вирусов к проводимой терапии; современная лабораторная диагностика социально-значимых инфекций и др.

Конференция «Эпидемиология и клиника социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе России», 19.06.2025 г.

Участников конференции поприветствовали сопредседатели — академики РАН А. А. Тотолян и Н. А. Беляков. В своем пленарном докладе академик РАН Н. А. Беляков затронул проблемы эпидемий и народонаселения в отечественной и мировой истории человечества, роль микро- и макробиоты в развитии эпидемий и пандемий, поддержании биологического баланса в природе и эпидемиологического благополучия. Ведущими специалистами в области инфектологии, вирусологии, эпидемиологии и организации здравоохранения были представлены доклады, посвященные итогам и результатам программ противодействия распространению ВИЧ-инфекции и коморбидных состояний в различных регионах Российской Федерации: Н. Н. Черкес (Калининградская область), к.м.н. Т. Н. Ткаченко (Новгородская область), Т. Ю. Курганова (Вологодская область).

Кандидат медицинских наук С. В. Огурцова с коллегами из окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера представили актуальную информацию об антиретровирусной терапии и распространении ВИЧ в СЗФО на современном этапе.

Постоянный участник конференций в РФ и давний друг нашего коллектива д.б.н. Е. Л. Гасич, представляющая коллектив Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Государственного учреждения «Республиканский Центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Республики Беларусь, в докладе «Геномный надзор за вирусом гепатита С» осветила наиболее важные проблемы распространения мониторинга вируса гепатита С в Беларуси, поделилась достижениями и большим опытом коллег в этой области. В своих сообщениях профессора Л. В. Лялина и А. В. Самарина с коллегами особое внимание уделили отдельным клинико-эпидемиологическим аспектам заболеваний, ассоциированным с вирусом папилломы человека: распространению, геномному надзору, профилактике злокачественных новообразований, факторам риска, подходам к профилактике и диагностике, роли коморбидности при лечении различных групп пациентов и др.

Большой интерес у участников конференции вызвало сообщение профессора Н. В. Галиновской с коллегами (Гомель, Республика Беларусь) «Стратификация клинических групп пациентов с постковидным синдромом», тем более что результаты исследований, которые легли в основу научного доклада, были получены при выполнении международного гранта РФ-РБ при участии большого количества сотрудников нашего коллектива.

Эпидемиологические и клинические аспекты ВИЧ-инфекции и онкологических заболеваний были представлены в докладе профессора В. В. Рассохина (Санкт-Петербург) и к.м.н. А. В. Некрасовой (Москва), в котором также была высказана позиция экспертов о значении междисциплинарного подхода к решению данной проблемы, подготовке специалистов — как инфекционистов, так и онкологов, необходимости разработки современных подходов и рекомендаций по лечению пациентов, которых с каждым годом становится больше. Проблему этиологических особенностей, коморбидности и роли патогенов в развитии инфекционных, неврологических и соматических заболеваний в своих сообщениях продолжили освещать профессор Л. А. Кафтырева («Этиологические особенности острых кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов в Чеченской Республике»), к.м.н. Е. В. Боева («Вирус-ассоциированные психоневрологические и соматические нарушения в эпоху пандемий»), к.б.н. Ю. В. Останкова («Интегративный анализ региональных особенностей распространения патогенов: роль анамнеза и факторов риска»), к.б.н. А. Н. Щемелев («Сравнительный анализ генетических кластеров передачи ВИЧ-1 на территории Северо-Западного федерального округа»).

За один день конференции было заслушано 14 докладов. Слушатели конференции, специалисты в соответствующих областях, молодые ученые имели возможность задавать выступающим интересующие вопросы, делиться своим опытом и знаниями, участвовать в дискуссиях.

В завершение модератор мероприятия профессор В. В. Рассохин подвел итоги, поблагодарил всех выступающих, слушателей, а также организаторов за весомый вклад в успешное проведение конференции, выразил общее мнение о необходимости продолжения традиции обсуждения наиболее актуальных вопросов эпидемиологии и клиники социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на различных площадках Северо-Запада России.

ПРОГРАММА

Региональной научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиология и клиника социально-значимых инфекций и коморбидных состояний на Северо-Западе России», 19.06.2025 г., Санкт-Петербург

10:10–10:45	**Регистрация участников конференции**	
10:45–11:00	**Открытие.** Приветственное слово: академики РАН *А. А. Тотолян, Н. А. Беляков* (СПб, РФ)	
11:00–13:00	**Заседание № 1:** Вопросы эпидемиологии	
11:00–11:20	Эпидемии и народонаселение	Академик РАН *Беляков Н.А.* (СПб, РФ)
11:20–11:40	Геномный надзор за вирусом гепатита С	Д.б.н. *Гасич Е.Л., Коско А.Д.*, проф. *Коломиец Н.Д.*, к.м.н. *Глинская И.Н.* (Минск, Республика Беларусь)
11:40–12:00	Эволюция и роль путей передачи ВИЧ-инфекции в Вологодской области	*Курганова Т.Ю.* (Вологда, РФ)
12:00–12:20	Промежуточные итоги реализации государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Калининградской области	*Черкес Н.Н., Грибова А.В.* (Калининград, РФ)
12:20–12:40	Геоинформационное моделирование пространственного распределения социально значимых инфекций	Д.м.н. *Ковеленов А.Ю.* (СПб, РФ)
12:40–13:00	АРТ и распространение ВИЧ в СЗФО на современном этапе	К.м.н. *Огурцова С.В., Коновалова Н.В.*, к.м.н. *Светличная Ю.С.* (СПб, РФ)
13:00–13:20	ВИЧ-инфекция и онкологические заболевания: эпидемиологические и клинические аспекты	Проф. *Рассохин В.В.* (СПб, РФ), к.м.н. *Некрасова А.В.* (Москва, РФ)
13:20–13:40	**Перерыв**	
13:40–16:20	**Заседание № 2:** Клинические аспекты	
13:40–14:00	Стратификация клинических групп пациентов с постковидным синдромом	Проф. *Стома И.О.*, проф. *Галиновская Н.В.*, к.м.н. *Воропаев Е.В., Барбарович А.А., Осипкина О.В.* (Гомель, Республика Беларусь), к.м.н. *Боева Е.В.* (СПб, РФ)
14:00–14:20	Клинико-эпидемиологические особенности, геномный надзор и профилактика злокачественных новообразований, связанных с вирусом папилломы человека	Проф. *Лялина Л.В.*, к.м.н. *Холопов Д.В.*, д.б.н. *Вязовая А.А.* (СПб, РФ), к.м.н. *Задоркина Т.Г.* (Калининград, РФ)
14:20–14:40	ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом: распространенность, факторы риска, подходы к профилактике и диагностике	Проф. *Самарина А.В.*, к.м.н. *Мартиросян М.М., Шамаева Н.С.* (СПб, РФ)
14:40–15:00	Интегративный анализ региональных особенностей распространения патогенов: роль анамнеза и факторов риска	К.б.н. *Останкова Ю.В.* (СПб, РФ), *Бальде Т.А.Л.* (Гвинея)
15:00–15:20	Вирус-ассоциированные психоневрологические и соматические нарушения в эпоху пандемий	К.м.н. *Боева Е.В., Книжникова А.А.*, к.м.н. *Норка А.О.*, к.м.н. *Халезова Н.Б.*, проф. *Рассохин В.В.* (СПб, РФ)
15:20–15:40	Сравнительный анализ генетических кластеров передачи ВИЧ-1 на территории Северо-Западного федерального округа	К.б.н. *Щемелев А.Н.* (СПб, РФ)
15:40–16:00	Этиологические особенности острых кишечных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов в Чеченской Республике	Проф. *Кафтырева Л.А.* (СПб, РФ), *Муртазалиев Х.Х.* (Грозный, РФ)
16:00–16:20	**Подведение итогов конференции. Закрытие**	

ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии
Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-38240
Редактор: Т. В. Руксина
Верстка: К. К. Ершов