

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN 2077-9828



Совместные труды

Научно-практический
рецензируемый журнал



2025
ТОМ 17 №4

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

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

Научно-практический рецензируемый журнал

Российская академия наук, Санкт-Петербургское отделение

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

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Балтийский медицинский образовательный центр

Главный редактор

академик РАН
Н. А. Беляков

Заместители главного редактора

доктор биологических наук
М. Р. Бобкова

доктор медицинских наук
В. В. Рассохин

член-корреспондент РАН
А. С. Симбирцев

Ответственный секретарь

кандидат медицинских наук
Е. В. 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 ВИНТИ

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 № 4
ТОМ 17

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 Наталия Владимировна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Софронов Александр Генрихович, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Степанова Елена Владимировна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Стома Игорь Олегович, профессор, Гомель, Беларусь
Тотолян Арег Артемович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Трофимова Татьяна Николаевна, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Хеймер Роберт, профессор, Нью-Хейвен, США
Цинзерлинг Всеволод Александрович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, Пермь, Россия
Яковлев Алексей Авенирович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Ястребова Елена Борисовна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия

Редакционный совет

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

HIV Infection and Immunosuppressive Disorders

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

Russian Academy of Sciences, St. Petersburg Branch

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg

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

Baltic Medical Educational Center

Editor-in-Chief:

N. A. Belyakov,

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editors:

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

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

A. S. Simbirtsev,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Dr. of Sci. (Med.)

Executive Secretary:

E. V. 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,
Poeticheskyy 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. 4

Editorial Board

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

Editorial Council

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

СОДЕРЖАНИЕ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИЧ, ГЕРПЕСВИРУСОВ И МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	7
<i>К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин, А. С. Бучака, Н. К. Шахпазян, Е. О. Зенцова, А. Ю. Вахонин, Е. В. Цыганова, Н. К. Садыхов</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КОИНФЕКЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ДРУГИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ	22
<i>Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина</i>	
ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ TAT, REV И VPU ВИЧ-1 СУБ-СУБТИПА A6 У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ СПИД	34
<i>Л. А. Протасова, А. А. Антонова, К. А. Голидонова, Е. С. Крупинская, Т. И. Богатырева, Л. Н. Глинкина, А. Г. Прилипов, А. И. Кузнецова</i>	
СЕЛЕКТИВНОЕ УСИЛЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКА RNC С КОРЕЦЕПТОРАМИ ВИЧ-1 CCR5 И CXCR4 ПОД ДЕЙСТВИЕМ МИССЕНС-МУТАЦИЙ: ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ПРОГНОЗ	44
<i>В. С. Давыденко, А. Н. Щемелев, Ю. В. Останкова, А. А. Тотолян</i>	
ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ	54
<i>М. В. Синицын, С. В. Быков, М. Н. Решетников, А. Б. Перегудова, Г. Н. Холмогорова, П. А. Бравый</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ	64
<i>С. А. Нора, Т. Н. Ткаченко</i>	
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОСЛЕ НЕЭФФЕКТИВНЫХ КУРСОВ	72
<i>И. С. Лапшина, Э. Б. Цыбикова, В. А. Пименова, А. Ю. Улитина, Е. А. Елистратов</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО И РЕЦИДИВА ТУБЕРКУЛЕЗА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНО-ИСПРАВИТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ	81
<i>В. С. Боровицкий</i>	
ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЯ К ЗАБОЛЕВАНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА — РАБОТНИКОВ КОММЕРЧЕСКОГО СЕКСА И ЛИЦ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ НАРКОТИКИ	87
<i>А. Ю. Пронин, Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова, В. А. Шилова, В. В. Пить, А. А. Гречаная</i>	

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ПРОТЕАЗЫ И ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В 2021–2024 ГГ.	98
<i>В. О. Котова, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева, Е. А. Базыкина</i>	

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ НЕКРОНЕФРОЗА У ПАЦИЕНТА С АА-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	110
<i>О. В. Альпидовская, Л. П. Романова</i>	
СЛУЧАЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	115
<i>Е. Е. Круглов, Д. Д. Круглова, А. В. Жестков</i>	
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	125
<i>И. В. Петров, М. Г. Катягина, А. А. Иванов, М. А. Патяшина, Е. М. Емельянова, М. А. Акушева, Ф. С. Петрова, А. А. Альмухаметов, Л. В. Петрова, Т. Х. Амирова</i>	

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEW

- INTERACTION OF HIV, HERPESVIRUSES AND TUMOR MICROENVIRONMENT
IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER 7
*K. Yu. Midiber, L. M. Mikhaleva, P. A. Vedyapin, A. S. Buchaka, N. K. Shakhpazyan,
E. O. Zentsova, A. Yu. Vakhonin, E. V. Tsyganova, N. K. Sadykhov*

ORIGINAL RESEARCH

- STUDY OF CARCINOGENESIS RISKS IN DIFFERENT VARIANTS OF COINFECTION
WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND OTHER SEXUALLY TRANSMITTED
INFECTION AGENTS 23
E. V. Kasatkin, L. V. Lyalina
- FEATURES OF TAT, REV, AND VPU PROTEINS OF HIV-1 SUB-SUBTYPE A6 IN PATIENTS
WITH AN ESTABLISHED DIAGNOSIS OF AIDS 34
*L. A. Protasova, A. A. Antonova, K. A. Golidonova, E. S. Krupinskaya, T. I. Bogatyreva,
L. N. Glinkina, A. G. Prilipov, A. I. Kuznetsova*
- SELECTIVE ENHANCEMENT OF PNOC PROTEIN BINDING TO HIV-1 CO-RECEPTORS
CCR5 AND CXCR4 BY MISSENSE MUTATIONS: A COMPUTATIONAL ANALYSIS AND PREDICTION 44
V. S. Davydenko, A. N. Shchemelev, Yu. V. Ostankova, A. A. Totolian
- POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS
IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION 54
*M. V. Sinitsyn, S. V. Bykov, M. N. Reshetnikov, A. B. Perehudova,
G. N. Kholmogorova, P. A. Bravyi*
- EFFECTIVENESS OF HEPATITIS C TREATMENT IN HIV INFECTION
IN THE NOVGOROD REGION 64
S. A. Nora, T. N. Tkachenko
- ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF REPEATED COURSES OF TUBERCULOSIS
CHEMOTHERAPY AFTER INEFFICIENT COURSES 72
I. S. Lapshina, E. B. Tsybikova, V. A. Pimenova, A. Yu. Ulitina, E. A. Elistratov
- THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED AND RELAPSED
TUBERCULOSIS WITH HIV INFECTION IN A MEDICAL AND CORRECTIONAL INSTITUTION 81
V. S. Borovitsky
- PECULIARITIES OF ATTITUDES TOWARDS HIV INFECTION AND PEOPLE LIVING
WITH HIV IN HIGH-RISK GROUPS — COMMERCIAL SEX WORKERS AND PEOPLE
WHO USE DRUGS 87
A. Yu. Pronin, E. V. Drobyshevskaya, E. V. Zhukova, V. A. Shilova, V. V. Pit, A. A. Grechanaya

EPIDEMIOLOGY

- ANALYSIS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE PREVALENCE TO PROTEASE AND REVERSE
TRANSCRIPTASE INHIBITORS IN SEVERAL TERRITORIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL
DISTRICT DURING 2021–2024 98
V. O. Kotova, O. E. Trotsenko, L. A. Balakhontseva, E. A. Bazykina

CLINICAL PRACTICE

- A CASE OF NEPHRONEPHROSIS DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH AA-AMYLOIDOSIS
OF THE KIDNEYS AND HIV-INFECTION 110
O. V. Alpidovskaya, L. P. Romanova
- A CASE OF MENINGOENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH HIV INFECTION 115
E. E. Kruglov, D. D. Kruglova, A. V. Zhestkov
- DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF RESPIRATORY MYCOBACTERIOSIS OF PATIENT
WITH HIV-INFECTION 125
*I. V. Petrov, M. G. Katyagina, A. A. Ivanov, M. A. Patyashina, E. M. Emeliyanova,
M. A. Akusheva, F. S. Petrova, A. A. Almukhametov, L. V. Petrova, T. Kh. Amirova*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ANALYTICAL REVIEW

УДК 616.981.21/.958.7: 578.825.1: 616-006.6:616-092

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИЧ, ГЕРПЕСВИРУСОВ И МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

^{1,3}К. Ю. Мидибер, ¹Л. М. Михалева, ^{1,2}П. А. Ведяпин*, ¹А. С. Бучака, ¹Н. К. Шахпазян, ¹Е. О. Зенцова, ²А. Ю. Вахонин,
⁴Е. В. Цыганова, ¹Н. К. Садыхов

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А. П. Авцына,
Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁴Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Москва, Россия

В аналитическом обзоре авторами представлена эпидемиология ВИЧ-инфекции и злокачественных новообразований, а также взаимосвязи между этими заболеваниями. На конец 2023 года общее число людей, живущих с ВИЧ, составило 39,9 млн, при этом 77% из них получали антиретровирусную терапию (АРТ). С внедрением АРТ структура смертности ВИЧ-позитивных лиц изменилась: снизилась частота СПИД-индикаторных новообразований (ADM), но увеличилась доля неСПИД-индикаторных опухолей (пADM). Основными предикторами смертности от пADM являются низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов, пожилой возраст, курение и коинфекция вирусным гепатитом. Рассматривается эпидемиология колоректального рака (КРР), который занимает третье место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний. КРР чаще развивается из предраковых образований, таких как аденомы и зубчатые поражения толстой кишки, а его риск увеличивается с возрастом, наличием ожирения, курением и низкой физической активностью. Особое внимание уделено взаимосвязи ВИЧ-инфекции с развитием КРР, а также роли вирусов, таких как вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус, в канцерогенезе. ВИЧ-инфекция способствует развитию хронических воспалительных процессов колоректальной локализации, что может увеличивать риск развития КРР. Обсуждаются возможные механизмы, связывающие ВИЧ с развитием КРР, включая влияние АРТ и иммуносупрессии. Также рассматриваются потенциальные терапевтические подходы, связанные с применением препаратов против ВИЧ для лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, колоректальный рак, иммуносупрессия, онкогенные вирусы

*Контакт: Ведяпин Павел Александрович, wedyapin@mail.ru

INTERACTION OF HIV, HERPESVIRUSES AND TUMOR MICROENVIRONMENT IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

^{1,3}K. Yu. Midiber, ¹L. M. Mikhaleva, ^{1,2}P. A. Vedyapin*, ¹A. S. Buchaka, ¹N. K. Shakhpazyan, ¹E. O. Zentsova, ²A. Yu. Vakhonin,
⁴E. V. Tsyganova, ¹N. K. Sadykhov

¹Avtsyn Research Institute of Human Morphology «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

²Infectious diseases hospital No. 2, Moscow, Russia

³Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia

In this analytical review, the authors present the epidemiology of HIV infection and malignant neoplasms, as well as the relationship between these diseases. At the end of 2023, the total number of people living with HIV was 39.9 million, with 77% of them receiving antiretroviral therapy (ART). With the introduction of ART, the mortality structure among HIV-positive individuals has changed: the incidence of AIDS-defining neoplasms (ADM) has decreased, but the proportion of non-AIDS-defining

tumors (nADM) has increased. The main predictors of mortality from nADM are low CD4+ lymphocytes, old age, smoking, and coinfection with viral hepatitis. The epidemiology of colorectal cancer (CRC), which ranks third in incidence among oncological diseases, is considered. CRC most often develops from precancerous lesions such as adenomas and serrated lesions of the colon, and its risk increases with age, obesity, smoking, and low physical activity. Particular attention is paid to the relationship between HIV infection and the development of CRC, as well as the role of viruses such as Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in carcinogenesis. HIV infection contributes to the development of chronic inflammatory processes in the colorectal localization, which may increase the risk of developing CRC. Possible mechanisms linking HIV with the development of CRC, including the impact of ART and immunosuppression, are discussed. Potential therapeutic approaches associated with the use of anti-HIV drugs for the treatment of cancer are also considered.

Keywords: HIV infection, colorectal cancer, immunosuppression, oncogenic viruses

*Contact: Vedyapin Pavel Alexandrovich, wedyapin@mai.ru

© Мидибер К.Ю. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мидибер К.Ю., Михалева Л.М., Ведяпин П.А., Бучака А.С., Шахпазян Н.К., Зенцова Е.О., Вахонин А.Ю., Цыганова Е.В., Садыхов Н.К. Взаимодействие ВИЧ, герпесвирусов и микроокружения опухоли в патогенезе колоректального рака // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 7–21, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>.

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

For citation: Midiber K.Yu., Mikhaleva L.M., Vedyapin P.A., Buchaka A.S., Shakhpazyan N.K., Zentsova E.O., Vakhonin A.Yu., Tsyganova E.V., Sadykhov N.K. Interaction of HIV, herpesviruses and tumor microenvironment in the pathogenesis of colorectal cancer // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 7–21, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-7-21>.

Введение. Согласно оценкам ЮНЭЙДС/ВОЗ, к началу 2024 г. общее число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), составило 39,9 [36,1–44,6] млн, включая 1,4 [1,1–1,7] млн детей (0–14 лет) и 38,6 [34,9–43,1] млн взрослых (≥ 15 лет). За 2023 г. зарегистрировано 1,3 [1,0–1,7] млн новых случаев инфицирования и 630 [500–820] тыс. смертей от причин, связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). С начала эпидемии болезнь унесла 42,3 [35,7–51,1] млн жизней, оставаясь серьезной угрозой для глобального здравоохранения [1].

Цель настоящего аналитического обзора заключается в комплексном анализе взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и развитием колоректального рака (КРР), с особым вниманием к трем ключевым аспектам: патогенетическим механизмам (включая хроническое воспаление, иммуносупрессию и коинфекции герпесвирусами), особенностям патоморфологии и молекулярных профилей, а также современным терапевтическим стратегиям, разработанным специально для данной категории пациентов.

Актуальность настоящего исследования определяется значительными изменениями в структуре заболеваемости и смертности людей, ЛЖВ, произошедшими благодаря широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРТ). Современные данные

показывают, что при своевременном назначении и регулярном приеме АРТ, доступной 77% [61–89%] пациентов, продолжительность жизни ЛЖВ приблизилась к показателям общей популяции.

Однако этот медицинский прогресс сопровождается парадоксальным эффектом — существенным ростом частоты неассоциированных со СПИДом злокачественных новообразований (nADM), в том числе колоректального рака (КРР). Если в до-АРТ эпохе такие опухоли составляли менее 1% летальных исходов, уступая оппортунистическим инфекциям и СПИД-индикаторным заболеваниям (ADM), то сегодня они становятся одной из ведущих причин смертности в этой группе пациентов. Данная эпидемиологическая трансформация создает острую потребность в углубленном изучении патогенетических механизмов развития КРР на фоне ВИЧ-инфекции, которые остаются недостаточно исследованными.

Особого внимания заслуживает анализ комплексного влияния длительной вирусной персистенции, иммунной дисфункции и антиретровирусной терапии на онкогенез в кишечнике [1, 2]. У ВИЧ-положительных пациентов онкологические заболевания подразделяются на ADM (саркома Капоши, агрессивные лимфомы, рак шейки матки), развивающиеся

ся при $CD4^+ < 200$ кл/мкл, и пАДМ (лимфома Ходжкина, рак легкого, желудочно-кишечного тракта и др.), возникающие независимо от иммунного статуса. Длительность ВИЧ-инфекции > 10 лет ассоциирована с 2–5-кратным ростом онкологического риска даже на фоне АРТ, что требует постоянного онкоскрининга. Данный феномен обусловлен хроническим воспалением, вирусной персистенцией и коинфекциями [3].

В развитых странах с широким применением АРТ снижается доля пАДМ и повышается АДМ среди ключевых причин летальных исходов ЛЖВ. Согласно данным исследования группы D:A:D, основными предикторами смертности от пАДМ являются: низкое количество $CD4$ -лимфоцитов, пожилой возраст, курение (активное/в анамнезе), длительная АРТ, коинфекция вирусным гепатитом. При этом тяжесть иммунодефицита коррелирует с риском летальности как от АДМ, так и от пАДМ [4].

К. Ehren и соавт., анализируя данные о частоте различных причин смерти в когорте городов Кельн-Бонн за период с 2004 по 2010 г. среди ЛЖВ, установили, что в 16% случаев причиной смерти стали пАДМ [5]. В ходе исследования, проведенного Р. Patel и соавт. с 1992 по 2003 г. с участием 54 780 ВИЧ-инфицированных пациентов, были проанализированы показатели заболеваемости ЗНО в сравнении с общей популяцией. Результаты выявили значительное увеличение риска развития пАДМ (рак анального канала, рак влагалища, лимфома Ходжкина, рак печени, рак легкого, меланома, орофарингеальный рак, лейкоз, КРР, почечный рак) у пациентов с ВИЧ. При этом рак предстательной железы у ВИЧ-инфицированных пациентов встречался реже, чем в общей популяции [6]. Некоторые авторы выделяют взаимосвязь между агрессивной прогрессией опухоли и молодым возрастом у ВИЧ-инфицированных пациентов с раком желудочно-кишечного тракта [7].

В исследовании М. Кап и соавт. (2014) не было подтверждено повышения риска развития КРР у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией и несмотря на повышенную частоту других пАДМ, значимой ассоциации между ВИЧ-статусом и КРР выявлено не было [8]. Е. J. Bini и соавт. отмечают высокую распространенность неопластических поражений (аденом или аденокарцином) в дистальном отделе толстой кишки у ВИЧ-инфицированных пациентов (25,5%) [9]. В работе С. Sigel и соавт. отмечено, что развитие КРР у ЛЖВ существенно отличается от общей популяции: более ранний медианный воз-

раст дебюта, преобладание правосторонней локализации опухолей и повышенная плотность опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). Эти особенности могут указывать на потенциально другие патогенетические механизмы канцерогенеза, включая влияние хронической иммунной активации или вирус-опосредованных механизмов [10].

Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации улучшается, отмечен устойчивый тренд к снижению количества вновь выявленных случаев (с 80,1 тыс. в 2016 г. до 54,7 тыс. в 2023 г.). Доля ЛЖВ с количеством $CD4$ -лимфоцитов < 350 кл/мкл в крови среди обследованных не превышает 30%, и это позволяет говорить о том, что большинство из них выявляются на ранних сроках заболевания [11].

Академик РАН А. Д. Каприн и соавт. указывают, что, согласно предварительному анализу данных, доля пАДМ среди ЗНО у ЛЖВ в России составляет 48,2%, в эту группу входят такие заболевания, как лимфома Ходжкина (13,3%), рак легкого (7,2%), рак головы и шеи (2,1%), глиобластомы (3,6%), рак молочной железы (3,2%), рак толстой кишки (3,2%), рак желудка (2,1%), рак поджелудочной железы (1,7%), другие мезенхимальные злокачественные новообразования (1,5%), острый лейкоз (1,3%) и плоскоклеточные злокачественные новообразования редких локализаций (1,1%) [12].

Начало системного применения АРТ в РФ с 2006 года способствовало улучшению мер профилактики, диагностики и лечения оппортунистических инфекций, осложнений, связанных с ВИЧ. Логично было бы ожидать, что с увеличением охвата АРТ и снижением уровня иммуносупрессии среди пациентов количество случаев АДМ должно было уменьшаться по сравнению с числом пАДМ, однако А. В. Некрасовой и соавт. в структуре ЗНО у ЛЖВ такая тенденция не была выявлена [13].

В 2018 г. исследователи С. de Martel и соавт. отметили, что во всем мире было зарегистрировано приблизительно 2,2 млн случаев ЗНО, связанных с инфекциями. Основными возбудителями стали *Helicobacter pylori* (810 000 наблюдений), вирус папилломы человека (ВПЧ) (690 000), вирус гепатита В (360 000) и вирус гепатита С (160 000). Наибольшая заболеваемость наблюдалась ЗНО в Восточной Азии (37,9 случая на 100 000 человек-лет) и странах Африки к югу от Сахары (33,1), тогда как самые низкие показатели были зафиксированы в Северной Европе (13,6) и Западной Азии (13,8). Китай оказался страной с наибольшим вкладом в глобальную статистику, на него пришлось

треть всех случаев ЗНО, связанных с инфекциями. При этом бремя рака, вызванного ВПЧ, наиболее явно коррелировало с уровнем дохода страны [14].

Распространенность и особенности развития колоректальных эпителиальных опухолей. КРР занимает третье место по частоте выявления среди всех ЗНО в мире (9,6% от общего числа случаев), уступая только раку легких (12,4%) и раку молочной железы у женщин (11,6%). По показателям смертности КРР находится на втором месте (9,3% от общего числа смертей от рака), уступая лишь раку легких (18,7%). Среди женщин рак молочной железы лидирует как по заболеваемости, так и по смертности, за ним следуют рак легких и КРР. У мужчин рак легких является наиболее распространенным видом онкологии как по заболеваемости, так и по смертности, за ним идут рак предстательной железы и КРР по числу новых случаев, а также рак печени и КРР по числу смертей. Таким образом, КРР рак остается одной из ключевых проблем в структуре онкологической заболеваемости и смертности как среди женщин, так и среди мужчин [15].

В структуре заболеваемости в РФ ЗНО ободочной кишки занимают пятое место, а прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — седьмое место. При этом у мужчин и женщин рак ободочной кишки занимает четвертое место, рак прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса у мужчин — шестое место, а у женщин — седьмое место. В структуре смертности населения РФ от ЗНО рак ободочной кишки занимает третье место, а рак прямой кишки — шестое место. В структуре смертности у мужчин рак ободочной кишки занимает четвертое место, рак прямой кишки — шестое место, а у женщин второе и восьмое место соответственно [16].

В целом, в странах с низким и средним уровнем дохода наблюдается быстрое увеличение показателей заболеваемости и смертности от КРР. В то же время в высокоразвитых странах, где показатели остаются одними из самых высоких в мире, отмечается тенденция к стабилизации или снижению этих показателей [17].

КРР чаще развивается из предраковых образований, таких как аденомы и зубчатые поражения, факторами риска для аденом и КРР являются возраст, мужской пол, семейная предрасположенность, ожирение, низкая физическая активность, воспалительные заболевания кишки и употребление красного мяса. Для зубчатых поражений

ключевыми факторами являются белая раса, курение и употребление алкоголя [18]. Вероятность развития рака увеличивается при увеличении размера аденомы [19].

Развитие КРР имеет три основные особенности: 1) последовательность «аденома-карцинома»; 2) зубчатый путь; 3) наличие воспаления.

Накопление генетических и эпигенетических изменений, а также нарушений в генах-супрессорах опухолей, онкогенах и генах репарации ДНК со временем может способствовать возникновению КРР, а в зависимости от происхождения мутаций КРР классифицируется на спорадический, семейный и наследственный [20].

Концепция последовательности «аденома — карцинома» описывает поэтапное превращение нормального эпителия прямой и ободочной кишки в аденому с последующим переходом в рак, сопровождающееся накоплением множественных генетических нарушений в клетках эпителия [21].

Подавляющее большинство случаев КРР представлено аденокарциномами, которые составляют 96% всех опухолей толстой и прямой кишки, и, хотя КРР развивается в толстой кишке, это заболевание отличается высокой неоднородностью, включая различные подтипы, причины возникновения и клинические исходы. В зависимости от анатомической локализации выделяют три группы подтипов КРР: рак проксимального отдела толстой кишки, рак дистального отдела толстой кишки и рак прямой кишки [22].

Многочисленные исследования, ранее сосредоточенные на внутренних факторах клеток, теперь переключились на изучение внешних факторов в микроокружении опухоли, включая иммунную систему, которая играет ключевую роль как в профилактике, так и в прогрессировании рака, а также в процессе «иммунного побега», когда опухолевые клетки избегают распознавания и уничтожения иммунной системой [23].

Поражения тонкой и толстой кишки при ВИЧ-инфекции. При ВИЧ-инфекции желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень являются третьими по частоте поражения органами-мишенями после центральной нервной системы и легких, подвергаясь воздействию различных инфекций и опухолей [24]. ВИЧ обнаруживается в слизистой оболочке ЖКТ как у пациентов с кишечными нарушениями, так и у людей с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции [25]. ЖКТ представляет собой ключевой участок репликации ВИЧ и формирова-

ния устойчивого вирусного резервуара. На ранних этапах ВИЧ-инфекции наблюдаются стремительные патологические изменения, приводящие к нарушению структурной и функциональной целостности слизистой оболочки ЖКТ [26].

Кишечник является одной из основных мишеней для ВИЧ-инфекции. Даже при проведении АРТ содержит максимальную концентрацию инфицированных клеток, в нем сосредоточено до 85% лимфоидной ткани и до 90% лимфоцитов организма, при этом первичные CD4⁺ Т-клетки слизистой оболочки кишки *in vitro* проявляют повышенную уязвимость к ВИЧ, а полное восстановление популяции Т-клеток в ЖКТ не достигает показателей, характерных для людей без ВИЧ-инфекции [27].

М. А. Poles и соавт. показали, что уровни РНК ВИЧ в ректальных биоптатах оставались стабильными в течение года АРТ, при этом в кишке они были вдвое выше, чем в крови [28]. Исследование S. A. Yikl и соавт. показало, что уровни ДНК ВИЧ и несплайсированной РНК ВИЧ на одну инфицированную CD4⁺ Т-клетку в четырех различных участках ЖКТ были в 12 раз выше, чем в крови, причем различия в транскрипционной активности и их связь с иммунной активацией свидетельствуют о разных механизмах, регулирующих персистенцию ВИЧ в крови и кишечнике [29]. На основании среднего уровня ДНК ВИЧ в четырех участках кишечника исследователи установили, что кишечник содержит примерно $1,2 \times 10^9$ инфицированных CD4⁺ Т-клеток, что составляет 83–95% всех ВИЧ-инфицированных клеток в организме, а другое исследование, посвященное интенсификации АРТ с использованием 1–2 препаратов, показало, что подвздошная кишка, в отличие от крови или других участков кишечника, может быть местом продолжающейся репликации вируса у некоторых пациентов, получающих АРТ [30]. X. Peng и соавт. предполагают, что повреждение кишечного эпителия усиливает персистенцию резервуаров ВИЧ и повышает риск сопутствующих заболеваний, связанных с воспалением, при этом локальное воспаление в кишке может способствовать сохранению пула инфицированных клеток в большей степени, чем в невоспаленных тканях толстой кишки [31].

Некоторые исследователи продемонстрировали, что определенные изоляты ВИЧ-1 способны инфицировать энтероциты через CD4-независимый механизм, при этом изменения в слизистой оболочке ЖКТ начинаются уже в инкубационный период сразу после инфицирования ВИЧ, про-

являясь снижением уровня иммуноглобулина А и увеличением количества CD8-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки [32].

ВИЧ-инфекция приводит к нарушению кишечного барьера, схожему с патологическими изменениями, наблюдаемыми при воспалительных заболеваниях кишки (ВЗК) [33]. Точная причина ВЗК остается неизученной, однако предполагается ключевая роль CD4⁺ Т-клеток в их патофизиологии, при этом некоторые исследования указывают на увеличение заболеваемости ВЗК у лиц с ВИЧ, что может быть связано с локальным воспалением или иммунными изменениями, вызванными ВИЧ, такими как снижение количества и функциональной активности CD4⁺ Т-клеток, способствующих развитию патологии, тогда как, с другой стороны, прогрессирующее уменьшение количества CD4⁺ Т-клеток при ВИЧ-инфекции может снижать активность ВЗК и способствовать наступлению ремиссии [34].

Исследования М. Stefano и соавт. *in vitro* показали, что в колобиоптатах ЛЖВ уровень выработки провоспалительных цитокинов были выше по сравнению с образцами от неинфицированных людей из группы сравнения [35]. Хроническое воспаление кишки связано с репликацией ВИЧ, нарушением функции эпителиального барьера и микробной транслокацией, даже у ЛЖВ, получающих АРТ [36].

Диарея, потеря массы тела и недоедание являются типичными и часто фатальными проявлениями СПИДа, вызванными преимущественно кишечными патогенами, однако у значительной части пациентов с желудочно-кишечными симптомами, напоминающими дисфункцию тонкой кишки, кишечные инфекции отсутствуют, что привело к введению термина «ВИЧ-энтеропатия» для описания повреждения слизистой оболочки у этой группы пациентов [37]. ВИЧ способен непосредственно вызывать структурные, функциональные и иммунологические нарушения в желудочно-кишечном тракте. Вирусный белок gp120 индуцирует апоптоз энтероцитов путем подавления деполимеризации тубулина и стимуляции выработки местных цитокинов, таких как IL-6, IL-10 и TNF, что приводит к атрофии ворсинок тонкой кишки, гиперплазии крипт толстой кишки, эпителиальной гиперпролиферации и истощению CD4⁺ клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [38].

ВИЧ-инфекция ассоциирована со снижением разнообразия кишечного микробиома и развитием дисбиоза, который проявляется уменьшением количества комменсальных бактериальных таксонов (таких

как *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*) и одновременным увеличением доли патогенных микроорганизмов (например, *Pseudomonas* и *Proteobacteria*) [39].

ВИЧ, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) представляют собой хронические вирусные инфекции, способные реплицироваться и персистировать в слизистой оболочке кишки, причем ЦМВ и ВЭБ широко распространены среди ВИЧ-инфицированных лиц и могут вызывать тяжелые заболевания на фоне иммуносупрессии [40]. Коинфекция ЦМВ (в меньшей степени ВЭБ) продолжает вносить значительный вклад в заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных лиц, ассоциируясь с усилением воспалительных процессов, иммунной дисфункцией и прогрессированием ВИЧ-ассоциированной патологии [41].

Исследование E. Maidji и соавт. выявило, что репликация ЦМВ в кишке коррелирует с повреждением кишечной ткани у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ. Авторы установили, что ЦМВ способен продуктивно инфицировать эпителиальные клетки кишки, разрушать плотные контакты и нарушать функцию эпителиального барьера. Ключевым фактором в этом процессе оказался ЦМВ-индуцированный провоспалительный цитокин IL-6, при этом подавление репликации ЦМВ с помощью летермовира предотвращало потерю эпителиальной целостности. Эти данные подчеркивают роль ЦМВ как потенциального кофактора в развитии дисфункции кишечного барьера и указывают на возможную новую терапевтическую мишень для предотвращения воспаления при ВИЧ-инфекции [42].

S. Gianella и соавт. обнаружили, что ЦМВ и ВЭБ часто присутствуют в слизистой оболочке толстой кишки как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-неинфицированных, при этом у ВИЧ-инфицированных участников исследования вероятность обнаружения ВЭБ была выше, чем у ВИЧ-отрицательных, тогда как уровень ЦМВ, напротив, оказался значительно ниже у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-неинфицированными участниками [43].

Роль вирусов при колоректальных опухолях. С различной степенью доказательности с КРР ассоциированы три вируса: ВЭБ, ВПЧ и вирус Джона Каннингема (ВК) [44], при этом ЦМВ также фигурирует в ряде исследований, хотя и не является общепризнанным онковирусом. Влияние вирусов на клетки и их микросреду может способствовать развитию КРР через механизмы повреж-

дения ДНК, хромосомной нестабильности, клеточной пролиферации и метастазирования, действуя не только через прямое инфицирование эпителия, но и опосредованно через взаимодействие с микросредой. ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и ВК обладают общими чертами, такими как способность к латентным инфекциям и воздействие на сигнальные пути, связанные с p53/pRb, EMT/EGFR и Wnt/ β -катенином, что может приводить к долговременным геномным изменениям в клетках. Сложные взаимодействия между кишечным микробиомом, фагами, бактериями и вирусами осложняют установление четких причинно-следственных связей между вирусными инфекциями и развитием КРР [45].

Вирусные инфекции связывают с повышенным риском развития sporadического КРР, они могут выступать в роли кофакторов, способствующих канцерогенезу, прогрессированию или даже метастазированию КРР [46]. В проведенных исследованиях установлено, что коэффициенты шансов для ассоциации между инфицированием и развитием КРР варьировали в диапазоне от 0,7 до 58,8 для ВПЧ, от 0,9 до 9,0 для ВК, от 0,1 до 10,4 для ЦМВ и от 1,0 до 4,5 для ВЭБ [47].

Колоректальные опухоли и вирус Эпштейна–Барр. ВЭБ, являющийся одним из наиболее распространенных вирусов среди человеческой популяции, демонстрирует уровень распространенности, достигающий приблизительно 90% у взрослого населения, при этом он ассоциирован с развитием порядка 10% всех случаев рака желудка [48]. Однако текущие доказательства присутствия и роли ВЭБ в КРР недостаточны и противоречивы. В ряде исследований вирус ВЭБ не был идентифицирован в тканевых срезах КРР [49], тогда как в других работах его присутствие было подтверждено в 12,8% из 274 случаев колоректальной карциномы. Кроме того, ВЭБ-положительные TIL, были обнаружены в 5,6% случаев (8 из 142) карциномы пищевода, в 7,5% (8 из 107) рака фатерова сосочка и в 12,8% (35 из 274) КРР [50]. В исследовании S. Mehrabani-Khasraghi и соавт. ВЭБ был идентифицирован в 60% из 15 образцов тканей КРР, в то время как в окружающих нормальных тканях его присутствие было обнаружено лишь в 27% случаев [51]. Интересно отметить, что, особенно в контексте кишки и КРР, молекулы, полученные из ВЭБ, могут передаваться от В-лимфоцитов, являющихся основным резервуаром ВЭБ, к эпителиальным клеткам посредством микровезикул [52]. Данные микрове-

зикулы способны включать разнообразные вирус-ассоциированные молекулы, такие как LMP1 — ключевой онкопротеин ВЭБ, а также некодирующие РНК, включая EBER [53].

J. Zhao и соавт. продемонстрировали, что ВЭБ модулирует несколько ключевых клеточных сигнальных путей и индуцирует изменения в профилях метилирования генома хозяина, что вызывает нарушение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию цитокинов, организацию цитоскелета, процессы клеточной пролиферации и адгезии [54]. ВЭБ ассоциирован с повышенной экспрессией факторов транскрипции, таких как Т-клеточный фактор и лимфоидный энхансер-связывающий фактор-1, что опосредовано эпигенетическим механизмом, сохраняющим свою активность даже после полной элиминации вирусных геномов [55]. К. М. Cadigan и соавт. продемонстрировали, что в кератиноцитах ВЭБ индуцирует молекулярные изменения, которые сохраняются даже после элиминации вируса. В ядре β -катенин взаимодействует с TCF/LEF1, активируя транскрипцию генов, связанных с процессами пролиферации и клеточной подвижности [56]. Т. Nogikawa и соавт. выявили, что в носоглоточных карциномах уровень LMP1 демонстрировал положительную корреляцию с повышенной экспрессией транскрипционных репрессоров Snail и Twist, что, в свою очередь, приводило к снижению E-кадгерина, способствуя процессам онкогенеза и метастазирования [57]. Кроме того, белки ВЭБ могут выполнять значимые функции в иммунных и стромальных клетках микроокружения, тем самым потенциально опосредуя сложное взаимодействие между иммунной системой, клетками микроокружения и клетками КРР, включая как первичные, так и метастатические очаги [58].

ВЭБ изменяет микроокружение опухоли, создавая иммуносупрессивную среду, способствующую прогрессированию опухоли. Вирус взаимодействует с иммунными клетками (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), влияет на секрецию цитокинов и хемокинов, подавляя иммунный ответ и способствуя уклонению опухоли от иммунного надзора. Основные механизмы канцерогенеза включают следующие:

1) иммуносупрессия: подавление $CD8^+$ Т-клеток и увеличение Tregs;

2) изменение цитокинов: секреция провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и иммуносупрессивных (IL-10) цитокинов;

3) роль макрофагов и дендритных клеток: поляризация макрофагов в M2-фенотип и подавление дендритных клеток;

4) экзосомы: передача вирусных компонентов (например, LMP1) для уклонения от иммунитета и поддержки опухоли [59].

Колоректальные опухоли и цитомегаловирус. ЦМВ обладает структурным сходством с ВЭБ и аналогичным циклом репликации, однако способен инфицировать более широкий спектр клеток, включая эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, моноциты и фибробласты [60]. Подобно ВЭБ, ЦМВ широко распространен среди населения, однако его клиническая значимость особенно возрастает в условиях иммуносупрессии и во время беременности, что отличает его от ВЭБ [61].

У иммунокомпетентных хозяев первичным заболеванием, вызываемым ЦМВ, является мононуклеоз, при этом у детей чаще наблюдаются шейная лимфаденопатия, гепатомегалия и лимфоцитоз (более 5000 на 1 мкл), а у взрослых — затяжная лихорадка и экссудативный тонзиллит [62]. Предполагается, что вирус способен реактивироваться бессимптомно, распространяясь из лимфатических узлов в другие ткани спустя годы после первичного инфицирования [63].

Эпидемиологические данные, связывающие ЦМВ-инфекцию с КРР, менее убедительны по сравнению с данными для ВЭБ, однако существуют как эпидемиологические, так и молекулярные доказательства онкогенного потенциала ЦМВ в других типах опухолей, включая медуллобластому, рак молочной железы и рак яичников. Первые гипотезы о возможной роли ЦМВ в злокачественной трансформации клеток были выдвинуты на основе экспериментов, проведенных в 1970-х годах [64]. Другие исследовательские группы не смогли воспроизвести результаты этих экспериментов, и с развитием генетики рака интерес к изучению роли ЦМВ в онкогенезе снизился, хотя были получены данные, указывающие на то, что компоненты генома ЦМВИ могут участвовать в мутагенезе и клеточной трансформации [65].

Более поздние исследования С. Cobbs (2019), полученные на моделях ЦМВ и мышей при раке, указывают на то, что ЦМВ может трансформировать эпителиальные клетки, способствовать эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) и мезенхимально-эпителиальному переходу (МЕТ) в опухолевых клетках, способствовать ангиогенезу, пролиферации опухолей и выводить из строя иммунный ответ хозяина против ЦМВ (уклонение от иммунного ответа) [66]. Анализ 160 пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями (ЖКЗ)

и 100 контрольных субъектов выявил значительную связь между ЦМВ и ЖКЗ на основе теста на IgM, но не на IgG, что подтвердилось в метаанализе 11 исследований, где ЦМВ была признана фактором риска КРР и ЖКЗ по данным теста на ДНК и IgM, но не IgG. Недавний систематический обзор показал, что частота ЦМВ-инфекции у пациентов с раком желудка в 2–5 раз выше, чем в группе сравнения [67].

Метаанализ В. Bai и соавт. выявил, что ДНК ЦМВ присутствует в 27,5% тканей КРР, что значительно превышает показатели в нормальных тканях, причем распространенность ЦМВ не коррелировала со стадией опухоли, гистологической степенью или типом образцов, что подтверждает связь вируса с повышенным риском развития КРР. При этом бинарная логистическая регрессия показала, что в исследованиях, проведенных до 2010 года с применением фиксированных формалином образцов, частота обнаружения ЦМВ была снижена [68]. О. Akintola-Ogunremi и соавт. провели иммуногистохимический анализ 23 гиперпластических полипов, 65 аденом и 51 аденокарциномы толстой кишки для оценки роли ЦМВ в колоректальном онкогенезе, используя антитела к ранним и поздним белкам ЦМВ, и обнаружили, что, несмотря на ядерное окрашивание в контрольных случаях ЦМВ-колита, ядерная позитивность отсутствовала во всех исследованных образцах [69].

Н.-Р. Chen и соавт. исследовали 163 пары образцов опухоли и прилегающей неопухолевой ткани КРР, обнаружив ДНК ЦМВ в 42,3% опухолей и лишь в 5,6% прилегающих тканей ($p < 0,0001$), при этом количественная ПЦР подтвердила значительно более высокую вирусную нагрузку в опухолях ($p < 0,001$), а гибридизация *in situ* выявила ЦМВ в цитоплазме опухолевого эпителия, но не в стромальных тканях, что указывает на преимущественное инфицирование опухолевого эпителия и необходимость изучения его взаимодействия с микросредой [70].

W. H. Тео и соавт. изучали влияние ЦМВ на клетки КРР, выявив, что инфекция значительно усиливает пролиферацию, жизнеспособность и миграцию как родительских, так и стволовых клеток HT29 и SW480 ($p < 0,0001$), а также активирует маркеры ЭМП и сигнальный путь WNT, что указывает на фенотипические изменения и усиление онкогенных свойств клеток КРР под воздействием ЦМВ [71].

Инфекция ЦМВ соответствует ключевым признакам рака, включая поддержание пролифератив-

ных сигналов, уклонение от супрессоров роста, активацию инвазии и метастазирования, обеспечение репликативного бессмертия, индукцию ангиогенеза, устойчивость к гибели клеток, нарушение клеточной энергетики, предотвращение иммунного разрушения, нестабильность генома и мутации, а также провоспалительные процессы, способствующие опухолевому росту, причем белки pUL123, pUL122 и pUL97 обеспечивают уклонение от супрессоров опухоли p53 и pRb [72].

Подобно ВЭБ, ЦМВ нарушает функции различных клеточных факторов, что подтверждается накоплением циклина E, p53, pRb и β -катенина в инфицированных фибробластах [73]. Несмотря на высокую экспрессию p53, его активность подавляется ЦМВ за счет секвестрации в ядерных очагах репликации вируса, что нарушает транспортировку компонентов репарации, блокирует активацию контрольных точек S-фазы и предотвращает остановку репликации, что, вероятно, способствует избеганию апоптоза [74].

ЦМВ способствует формированию провоспалительной микросреды, которая может усиливать повреждение ДНК и онкогенную прогрессию, при этом в ответ на инфекцию организм хозяина вырабатывает провоспалительные цитокины, такие как IFN- γ , IL-6 и IL-10, а также активирует накопление цитотоксических Т-клеток [75]. В клетках, инфицированных ЦМВ, наблюдается сверхэкспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ключевого медиатора воспаления и важного фактора развития различных форм рака. Необходимо изучить, как ЦМВ может способствовать канцерогенезу КРР через взаимодействия в микросреде, особенно учитывая связь воспалительных состояний с повышенным риском карциномы и защитный эффект ингибиторов ЦОГ-2 против развития рака толстой кишки [76].

Колоректальные опухоли и ВИЧ. ВИЧ, признанный онкогенный вирус, в основном связан с лимфомами, но благодаря своим иммуносупрессивным свойствам также способствует развитию хронических инфекций, вызванных другими онкогенными вирусами, такими как ВПЧ [77].

У ЛЖВ отмечается значительное увеличение частоты ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака анального канала, что требует внедрения специализированных скрининговых программ, особенно для групп повышенного риска — в частности, для мужчин, практикующих секс с мужчинами. Отмечено, что даже при достижении иммунологического восстановления благодаря АРТ, у дан-

ной категории пациентов сохраняются онкологические риски. В связи с этим особое значение приобретают профилактическая вакцинация против ВПЧ и своевременная диагностика предраковых изменений анального эпителия [78].

Связь между ВИЧ-инфекцией и КРР остается недостаточно изученной, однако все больше данных свидетельствует о том, что ВИЧ-положительные пациенты имеют повышенный риск развития рака и менее благоприятный прогноз по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами [79]. Риск развития КРР составляет 3,0 для пациентов с инфекцией HCV и 2,4 для пациентов с коинфекцией ВИЧ/HCV [80]. Точные механизмы, связывающие ВИЧ с КРР, остаются неясными, однако одна из гипотез предполагает, что эта связь обусловлена не истощением Т-лимфоцитов CD4⁺, а побочными эффектами антиретровирусной терапии [81].

TARBP2, РНК-связывающий белок, участвующий в обработке miRNA, играет важную роль в вирусной экспрессии ВИЧ-1, нестабильности микросателлитов, свойствах раковых стволовых клеток и прогрессировании опухолей, однако его функция остается спорной, так как он может как подавляться (например, при КРР и саркоме Юинга), так и повышаться (например, при раке предстательной железы и меланоме), что требует дальнейшего изучения его роли в онкогенезе [82].

Белок Tat ВИЧ-1 играет ключевую роль в регуляции экспрессии вирусных генов и модулирует различные клеточные процессы, включая транскрипцию, апоптоз и пролиферацию. Он секретируется инфицированными клетками и может воздействовать на соседние клетки, нарушая функции опухолевых супрессоров (p53 и pRb), что приводит к неконтролируемому росту клеток и подавлению апоптоза. Tat также влияет на экспрессию генов, связанных с клеточным циклом (например, циклинзависимые киназы), и активирует сигнальные пути, такие как NF-κB, которые участвуют в воспалении и онкогенезе. Эти механизмы, включая хроническое воспаление и нарушение регуляции клеточного роста, могут способствовать развитию колоректального рака [83].

В исследовании D. Huynh и соавт. изучили потенциальную роль белка Tat ВИЧ, известного своими онкогенными свойствами, в развитии КРР. Белок Tat способен секретироваться инфицированными клетками и проникать в неинфицированные, что позволяет ему влиять на различные клеточные процессы. Используя две линии клеток колорек-

тального рака, LIM1215 и LIM2537, исследователи обнаружили, что Tat ингибирует эпителиальную цитодифференцировку, что является одним из ключевых признаков злокачественной трансформации. Кроме того, Tat блокирует апоптоз *in vitro*, что способствует выживанию раковых клеток, и ускоряет образование опухолей *in vivo*. Важным открытием стало то, что Tat значительно усиливает миграцию раковых клеток даже в отсутствие сыворотки плода телят, что указывает на его способность стимулировать инвазивность и метастазирование опухолей. Основными механизмами, связанными с онкогенным действием Tat в контексте КРР, являются его способность ингибировать апоптоз и эпителиальную дифференцировку, а также стимулировать миграцию клеток, что в совокупности способствует прогрессированию рака и формированию метастазов [84].

H. L. Vumpers и соавт. провели исследование, в котором изучили цитотоксическое действие белка Nef ВИЧ-1 и его пептида на клетки рака человека *in vitro* и *in vivo* в модели ксенотрансплантата. Исследователи имплантировали опухоль колоректального рака человека в подкожную ткань мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом и дважды в неделю вводили апоптотический пептид Nef. В результате опухоли, обработанные пептидом Nef, показали значительное подавление роста — до 300% по сравнению с нелечеными контрольными опухолями. Установлено, что пептиды Nef вызывают апоптоз в опухолевых клетках толстой кишки, аналогичный эффекту, наблюдаемому в CD4-клетках при секреции белка Nef ВИЧ-1. Полученные данные свидетельствуют о потенциале пептидов Nef для ингибирования роста колоректального рака человека [85].

Антиретровирусные препараты (АРВП), включая ингибиторы протеазы, продемонстрировали противоопухолевую эффективность при колоректальном раке и его метастазах, благодаря плеiotропным эффектам, таким как подавление инвазии, ангиогенеза, воспалительных цитокинов, пролиферации клеток и индукция апоптоза, что открывает новые перспективы для их использования в онкологии [86]. Например, ралтегравир, являясь ингибитором интегразы ВИЧ-1, также демонстрирует способность подавлять экспрессию Fascin-1 — ключевого белка, ассоциированного с процессами клеточной миграции и метастазирования [87]. Аналогично, зидовудин, являясь нуклеотидным аналогом, ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ

и способен восстанавливать чувствительность к цисплатину при резистентных формах рака, что обусловило его применение в комбинации с 5-фторурацилом для терапии метастатического КРР [88]. Тенофовир, широко используемый в терапии ВИЧ, продемонстрировал многообещающие результаты в лечении аденокарциномы у крыс, при этом исследование D. A. Sherif и соавт. показали, что высокая доза тенофовира (50 мг/кг) обладает противоопухолевой активностью в отношении КРР, за счет подав-

лежащих в основе канцерогенеза, позволит разработать персонализированные подходы к терапии, направленные на улучшение прогноза и качества жизни пациентов. Особое внимание следует уделить изучению роли хронического воспаления, иммуносупрессии и вирусных коинфекций в развитии КРР, а также поиску новых биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга заболевания. Комбинированный подход, включающий АРТ, противовирусные препараты, иммунотерапию

Таблица

Основные механизмы взаимодействия ВИЧ, герпесвирусов и микроокружения опухоли в развитии колоректального рака

Table

The main mechanisms of interaction between HIV, herpesviruses, and the tumor microenvironment in the development of colorectal cancer

Аспект	Основные положения / Механизмы
ВИЧ как фактор риска КРР	У ЛЖВ повышен риск развития не-СПИД-ассоциированных злокачественных новообразований (пАДМ), включая КРР. Риск КРР повышен при коинфекции ВИЧ/HSV. Опухоли характеризуются более агрессивным течением и ранним дебютом
Роль хронического воспаления и иммуносупрессии	Хроническое воспаление, дисбиоз кишечника и микробная транслокация способствуют канцерогенезу. ВИЧ повреждает кишечный барьер, аналогично ВЗК. Даже на АРТ сохраняется высокий уровень иммунной активации в кишечнике
Роль герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ)	ВЭБ: обнаруживается в тканях КРР, модулирует сигнальные пути (Wnt), индуцирует метилирование ДНК, создает иммуносупрессивное микроокружение. ЦМВ: ассоциирован с повышенным риском КРР (ДНК выявляется в 27,5% опухолей). Усиливает пролиферацию, миграцию и эпителиально-мезенхимальный переход в клетках КРР
Влияние на микроокружение опухоли	ВИЧ и герпесвирусы изменяют цитокиновый профиль (повышение IL-6, TNF- α , IL-10). Нарушение функции иммунных клеток (снижение CD8 ⁺ , увеличение Tregs, поляризация макрофагов в M2-фенотип). Вирусные белки (LMP1, Tat) способствуют ангиогенезу, инвазии и метастазированию
Потенциальные терапевтические стратегии	АРТ-препараты: ралтегравир (ингибирует Fcscin-1), тенофовир (подавляет пролиферацию и воспаление), зидовудин (восстанавливает чувствительность к химиотерапии). Комбинированная терапия: АРТ + иммунотерапия + таргетные препараты. Подавление вирусных коинфекций
Диагностика и мониторинг	Необходимость раннего скрининга КРР у ЛЖВ, особенно из групп риска. Исследование молекулярных профилей опухолей (наличие вирусной ДНК, мутации). Оценка иммунного статуса и вирусной нагрузки в тканях
Выводы и перспективы	Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных схем лечения. Важная роль междисциплинарного подхода (инфекционисты, онкологи, иммунологи). Перспективны стратегии, направленные на подавление вирусной репликации и модуляцию иммунного ответа

ления пролиферации клеток, окислительного стресса и воспалительных процессов [89].
Заключение. Таким образом, дальнейшие исследования в области взаимосвязи ВИЧ-инфекции, вирусных коинфекций и КРР необходимы для разработки эффективных стратегий профилактики, ранней диагностики и лечения ЗНО у ЛЖВ. Углубление понимания молекулярных механизмов,

и таргетные методы лечения, может стать ключом к улучшению исходов у ВИЧ-позитивных пациентов с КРР. Междисциплинарное сотрудничество между патологами, онкологами, инфекционистами и иммунологами необходимо для разработки комплексных стратегий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от КРР в этой уязвимой группе пациентов (таблица).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laurence J. «AIDS at a Crossroads»: Highlights from the 2024 UNAIDS Report // *AIDS Patient Care STDS*. 2024. Vol. 38. P. 493–494. <https://doi.org/10.1089/apc.2024.0172>.
2. May M.T., Gompels M., Delpech V., Porter K., Orkin C., Kegg S., Hay P., Johnson M., Palfreeman A., Gilson R., Chadwick D., Martin F., Hill T., Walsh J., Post F., Fisher M., Ainsworth J., Jose S., Leen C., Nelson M., Anderson J., Sabin C. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy // *AIDS*. 2014. Vol. 28. P. 1193–1202. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000243>.
3. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. [HIV infection in adults. Clinical guidelines. 2024 (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_2.
4. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies // *AIDS*. 2008. Vol. 22. P. 2143–2153. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283112b77>.
5. Ehren K., Hertenstein C., Kümmerle T., Vehreschild J.J., Fischer J., Gillor D., Wyen C., Lehmann C., Cornely O.A., Jung N., Gravemann S., Platten M., Wasmuth J.C., Rockstroh J.K., Boesecke C., Schwarze-Zander C., Fätkenheuer G. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne–Bonn cohort // *Infection*. 2014. Vol. 42. P. 135–140. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0535-7>.
6. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S., Novak R.M., Moorman A.C., Tong T.C., Holmberg S.D., Brooks J.T. Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States, 1992–2003 // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 728–736. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005>.
7. Leatherwood J.L. Gastric adenocarcinoma associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1991. Vol. 91, No. 7. P. 695–697. PMID: 1938507.
8. Kan M., Wong P.H.P., Press N., Wiseman S.M. Colorectal and anal cancer in HIV/AIDS patients: A comprehensive review // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2014. Vol. 14. P. 395–405. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.877843>.
9. Bini E.J., Park J., Francois F. Use of Flexible Sigmoidoscopy to Screen for Colorectal Cancer in HIV-Infected Patients 50 Years of Age and Older // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 1626. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1626>.
10. Sigel C., Cavalcanti M.S., Daniel T., Vakiani E., Shia J., Sigel K. Clinicopathologic Features of Colorectal Carcinoma in HIV-Positive Patients // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016. Vol. 25. P. 1098–1104. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1179>.
11. WHO Regional Office for Europe, European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024–2023 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV_Surveillance_Report_2024.pdf
12. Каприн А.Д., Воронин Е.Е., Рассохин В.В., Розенберг В.Я., Некрасова А.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Гривцова Л.Ю. Злокачественные новообразования, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Проблемы и пути решения (проблемный очерк) // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 3. С. 502–507. [Kaprin A.D., Voronin E.E., Rassokhin V.V., Rozenberg V.V., Nekrasova A.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Gritsova L.Y. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 3, pp. 502–507 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201041.
13. Некрасова А.В., Рассохин В.В., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Гусев Д.А. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет // *Современная онкология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 593–597. [Nekrasova A.V., Rassokhin V.V., Falaleeva N.A., Gritsova L.Y., Gusev D.A. Malignant neoplasms in HIV patients in Russia: the story over a 20-year period. *Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, No. 4, pp. 593–597 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201291.
14. Martel C., de, Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis // *Lancet Glob. Health*. 2020. Vol. 8. P. 180–190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).
15. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2024. Vol. 74. P. 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P. A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 276 p. (In Russ.)]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
17. Arnold M., Abnet C.C., Neale R.E., Vignat J., Giovannucci E.L., McGlynn K.A., Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, No 1. P. 335–349. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068. PMID: 32247694; PMCID: PMC8630546.
18. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // *Поволжский онкологический вестник*. 2021. Т. 12, № 4 (48). С. 52–59. [Starostin R.A., Gataullin B.I., Valitov B.R., Gataullin I.G. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Volga Oncological Bulletin*, 2021, Vol. 12, No. 4 (48), pp. 52–59 (In Russ.)]. EDN CMPKOS. URL: <https://oncovestnik.ru/archive/2021/2021-4/kolorektalnyj-rak-epidemiologiya-i-factory-riska>.
19. Pollock A.M., Quirke P. Adenoma screening and colorectal cancer // *BMJ*. 1991. Vol. 303. P. 3–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6793.3>.

20. Ahmad R., Singh J.K., Wunnava A., Al-Obeed O., Abdulla M., Srivastava S.K. Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review) // *Int. J. Mol. Med.* 2021. Vol. 47, No. 3. P. 14. doi: 10.3892/ijmm.2021.4847. PMID: 33655327; PMCID: PMC7834960.
21. Correa P. Epidemiology of polyps and cancer // *Major Probl. Pathol.* 1978. Vol. 10. P. 126–152. PMID: 359941.
22. Li F., Lai M. Colorectal cancer, one entity or three // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2009. Vol. 10. P. 219–229. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0820273>.
23. Markman J.L., Shiao S.L. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer // *J. Gastrointest. Oncol.* 2015. Vol. 6, No. 2. P. 208–223. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077. PMID: 25830040; PMCID: PMC4311093.
24. Nasi M., Pinti M., Mussini C., Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: established concepts, new perspectives // *Immunol. Lett.* 2014. Vol. 161, No. 2. P. 184–188. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.008. PMID: 24487059.
25. Хрянин А.А., Пушкарёв Е.В., Бочарова В.К. ВИЧ-инфекция и микробиом кишечника // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 25–35. [Khryanin A.A., Pushkarev E.V., Bocharova V.K. HIV infection and the gut microbiome. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 4, pp. 25–35 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-25-35>.
26. Yoder A.C., Guo K., Dillon S.M., Phang T., Lee E.J., Harper M.S., Helm K., Kappes J.C., Ochsenbauer C., McCarter M.D., Wilson C.C., Santiago M.L. The transcriptome of HIV-1 infected intestinal CD4+ T cells exposed to enteric bacteria // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13, No. 2. P. e1006226. doi: 10.1371/journal.ppat.1006226. PMID: 28241075; PMCID: PMC5344538.
27. Marchetti G., Bellistri G.M., Borghi E., Tincati C., Ferramosca S., La Francesca M., Morace G., Gori A., Monforte A.D. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long-term highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2008. Vol. 22, No. 15. P. 2035–2038. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283112d29. PMID: 18784466.
28. Poles M.A., Boscardin W.J., Elliott J., Taing P., Fuerst M.M.P., McGowan I., Brown S., Anton P.A. Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43. P. 65–68. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000230524.71717.14>.
29. Yukl S.A., Gianella S., Sinclair E., Epling L., Li Q., Duan L., Choi A.L.M., Girling V., Ho T., Li P., Fujimoto K., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Haase A.T., Günthard H.F., Fischer M., Shergill A.K., McQuaid K., Havlir D.V., Wong J.K. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy // *J. Infect Dis.* 2010. Vol. 202, No. 10. P. 1553–1561. <https://doi.org/10.1086/656722>.
30. Yukl S.A., Shergill A.K., McQuaid K., Gianella S., Lampiris H., Hare C.B., Pandori M., Sinclair E., Günthard H.F., Fischer M., Wong J.K., Havlir D.V. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T-cell activation in multiple gut sites of HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy // *AIDS*. 2010. Vol. 24. P. 2451–2460. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833ef7bb>.
31. Peng X., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Bessissow T., Chomont N., Routy J.P. Differences in HIV burden in the inflamed and non-inflamed colon from a person living with HIV and ulcerative colitis // *J. Virus Erad.* 2021. Vol. 7, No. 1. P. 100033. doi: 10.1016/j.jve.2021.100033. PMID: 33664976; PMCID: PMC7906891.
32. Brenchley J.M., Douek D.C. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2008. Vol. 3. P. 356–361. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3282f9ae9c>.
33. Alzahrani J., Hussain T., Simar D., Palchaudhuri R., Abdel-Mohsen M., Crowe S.M., Mbogo G.W., Palmer C.S. Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: Parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 46. P. 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.027>.
34. Skamnelos A., Tatsioni A., Katsanos K.H., Tsianos V., Christodoulou D., Tsianos E.V. CD4 count remission hypothesis in patients with inflammatory bowel disease and human immunodeficiency virus infection: a systematic review of the literature // *Ann. Gastroenterol.* 2015. Vol. 28, No. 3. P. 337–346. PMID: 26126511; PMCID: PMC4480170.
35. Di Stefano M., Favia A., Monno L., Lopalco P., Caputi O., Scardigno A.C., Pastore G., Fiore JR., Angarano G. Intracellular and cell-free (infectious) HIV-1 in rectal mucosa // *J. Med Virol.* 2001. Vol. 65. P. 637–643. <https://doi.org/10.1002/jmv.2084>.
36. Isnard S., Ramendra R., Dupuy F.P., Lin J., Fombuena B., Kokinov N., Kema I., Jenabian M.-A., Lebouché B., Costiniuk C.T., Ancuta P., Bernard N.F., Silverman M.S., Lakatos P.L., Durand M., Tremblay C., Routy J.-P. Montreal Primary HIV Infection Study the CC of HSP and the CH and ACG. Plasma Levels of C-Type Lectin REG3 and Gut Damage in People With Human Immunodeficiency Virus // *J. Infect Dis.* 2020. Vol. 221. P. 110–121. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz423>.
37. Zeitz M., Ullrich R., Schneider T., Kewenig S., Hohloch K., Riecken E.O. HIV/SIV enteropathy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 859. P. 139–148. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11118.x>.
38. Crum-Cianflone N.F. HIV and the Gastrointestinal Tract // *Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltim Md)*. 2010. Vol. 18. P. 283–285. <https://doi.org/10.1097/IPC.0b013e3181f1038b>.

39. Dillon S.M., Lee E.J., Kotter C.V., Austin G.L., Dong Z., Hecht D.K., Gianella S., Siewe B., Smith D.M., Landay A.L., Robertson C.E., Frank D.N., Wilson C.C. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia // *Mucosal. Immunol.* 2014. Vol. 7. P. 983–994. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.116>.
40. Gianella S., Massanella M., Wertheim J.O., Smith D.M. The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV // *J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 212. P. 845–852. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv148>.
41. Gianella S., Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: A Dangerous Pas de Deux // *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 214. P. 67–74. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw217>.
42. Maidji E., Somsouk M., Rivera J.M., Hunt P.W., Stoddart C.A. Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. P. e1006202. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006202>.
43. Gianella S., Chaillon A., Mutlu E.A., Engen P.A., Voigt R.M., Keshavarzian A., Losurdo J., Chakradeo P., Lada S.M., Nakazawa M., Landay A.L. Effect of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus replication on intestinal mucosal gene expression and microbiome composition of HIV-infected and uninfected individuals // *AIDS.* 2017. Vol. 31. P. 2059–2067. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001579>.
44. Mirzaei H., Goudarzi H., Eslami G., Faghhihloo E. Role of viruses in gastrointestinal cancer // *J. Cell Physiol.* 2018. Vol. 233. P. 4000–4014. <https://doi.org/10.1002/jcp.26194>.
45. Marongiu L., Allgayer H. Viruses in colorectal cancer // *Mol. Oncol.* 2022. Vol. 16. P. 1423–1450. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13100>.
46. Villiers E.-M., de, Gunst K., Chakraborty D., Ernst C., Bund T., Zur Hausen H. A specific class of infectious agents isolated from bovine serum and dairy products and peritumoral colon cancer tissue // *Emerg. Microbes. Infect.* 2019. Vol. 8. P. 1205–1218. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1651620>.
47. Chen H., Chen X.-Z., Waterboer T., Castro F.A., Brenner H. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies // *Int. J. Cancer.* 2015. Vol. 137. P. 12–24. <https://doi.org/10.1002/ijc.29180>.
48. Lieberman P.M. Virology. Epstein-Barr virus turns 50 // *Science.* 2014. Vol. 343. P. 1323–1325. <https://doi.org/10.1126/science.1252786>.
49. Yuen S.T., Chung L.P., Leung S.Y., Luk I.S., Chan S.Y., Ho J. In situ detection of Epstein-Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 1994. Vol. 18. P. 1158–1163. <https://doi.org/10.1097/0000478-199411000-00010>.
50. Cho Y.J., Chang M.S., Park S.H., Kim H.S., Kim W.H. In situ hybridization of Epstein-Barr virus in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes of the gastrointestinal tract // *Hum. Pathol.* 2001. Vol. 32. P. 297–301. <https://doi.org/10.1053/hupa.2001.22766>.
51. Mehrabani-Khasraghi S., Ameli M., Khalily F. Demonstration of Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer // *Iran. Biomed. J.* 2016. Vol. 20. P. 302–306. <https://doi.org/10.22045/ibj.2016.08>.
52. Ahmed W., Philip P.S., Tariq S., Khan G. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e99163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099163>.
53. Dukers D.F., Meij P., Vervoort M.B., Vos W., Scheper R.J., Meijer C.J., Bloemena E., Middeldorp J.M. Direct immunosuppressive effects of EBV-encoded latent membrane protein 1 // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. P. 663–670. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.2.663>.
54. Zhao J., Liang Q., Cheung K.-F., Kang W., Lung R.W.M., Tong J.H.M., To K.F., Sung J.J.Y., Yu J. Genome-wide identification of Epstein-Barr virus-driven promoter methylation profiles of human genes in gastric cancer cells // *Cancer.* 2013. Vol. 119. P. 304–312. <https://doi.org/10.1002/cncr.27724>.
55. Birdwell C.E., Prasai K., Dykes S., Jia Y., Munroe T.G.C., Bienkowska-Haba M., Scott R.S. Epstein-Barr virus stably confers an invasive phenotype to epithelial cells through reprogramming of the WNT pathway // *Oncotarget.* 2018. Vol. 9. P. 10417–10435. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23824>.
56. Cadigan K.M., Waterman M.L. TCF/LEFs and Wnt signaling in the nucleus // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. Vol. 4, No. 11. P. a007906. doi: 10.1101/cshperspect.a007906. PMID: 23024173; PMCID: PMC3536346.
57. Horikawa T., Yang J., Kondo S., Yoshizaki T., Joab I., Furukawa M., Pagano J.S. Twist and epithelial-mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 1970–1978. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3933>.
58. Winberg G., Matskova L., Chen F., Plant P., Rotin D., Gish G., Ingham R., Ernberg I., Pawson T. Latent membrane protein 2A of Epstein-Barr virus binds WW domain E3 protein-ubiquitin ligases that ubiquitinate B-cell tyrosine kinases // *Mol. Cell Biol.* 2000. Vol. 20. P. 8526–8535. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.22.8526-8535.2000>.
59. Fernandes Q., Sher G., Prabhu K.S., Kuttikrishnan S., Merhi M., Dermime S., Junejo K., Bhat A.A., Uddin S. Beyond Viral Infections: The Multifaceted Roles of Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus in Shaping the Tumor Microenvironment // *Discov. Med.* 2024. Vol. 36. P. 1–15. <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436180.1>.
60. Revello M.G., Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications // *Rev. Med. Virol.* 2010. Vol. 20. P. 136–55. <https://doi.org/10.1002/rmv.645>.

61. Chiopris G., Veronese P., Cusenza F., Procaccianti M., Perrone S., Daccò V., Colombo C., Esposito S. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516. PMID: 33019752; PMCID: PMC7599523.
62. Pannuti C.S., Vilas Boas L.S., Angelo M.J., Amato Neto V., Levi G.C., de Mendonca J.S., de Godoy C.V. Cytomegalovirus mononucleosis in children and adults: differences in clinical presentation // *Scand. J. Infect. Dis.* 1985. Vol. 17. P. 153–156. <https://doi.org/10.3109/inf.1985.17.issue-2.05>.
63. Goodrum F. Human Cytomegalovirus Latency: Approaching the Gordian Knot // *Ann. Rev. Virol.* 2016. Vol. 3. P. 333–357. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042422>.
64. Geder K.M., Lausch R., O'Neill F., Rapp F. Oncogenic transformation of human embryo lung cells by human cytomegalovirus // *Science*. 1976. Vol. 192. P. 1134–1137. <https://doi.org/10.1126/science.179143>.
65. Doniger J., Muralidhar S., Rosenthal L.J. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate // *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. Vol. 12. P. 367–382. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.3.367>.
66. Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous // *Curr. Opin. Virol.* 2019. Vol. 39. P. 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.08.003>.
67. Lv Y.-L., Han F.-F., An Z.-L., Jia Y., Xuan L.-L., Gong L.-L., Zhang W., Ren L.-L., Yang S., Liu H., Liu L.-H. Cytomegalovirus Infection Is a Risk Factor in Gastrointestinal Cancer: A Cross-Sectional and Meta-Analysis Study // *Intervirol.* 2020. Vol. 63. P. 10–16. <https://doi.org/10.1159/000506683>.
68. Bai B., Wang X., Chen E., Zhu H. Human cytomegalovirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 76735–76742. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12523>.
69. Akintola-Ogunremi O., Luo Q., He T.C., Wang H.L. Is cytomegalovirus associated with human colorectal tumorigenesis? // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 123, No 2. P. 244–249. PMID: 15842049.
70. Chen H.-P., Jiang J.-K., Chen C.-Y., Chou T.-Y., Chen Y.-C., Chang Y.-T., Lin S.-F., Chan C.-H., Yang C.-Y., Lin C.-H., Lin J.-K., Cho W.-L., Chan Y.-J. Human cytomegalovirus preferentially infects the neoplastic epithelium of colorectal cancer: a quantitative and histological analysis // *J. Clin. Virol.* 2012. Vol. 54. P. 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.04.007>.
71. Teo W.H., Chen H.P., Huang J.C., Chan Y.J. Human cytomegalovirus infection enhances cell proliferation, migration and upregulation of EMT markers in colorectal cancer-derived stem cell-like cells // *Int. J. Oncol.* 2017. Vol. 51, No. 5. P. 1415–1426. doi: 10.3892/ijo.2017.4135. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29048611; PMCID: PMC5642395.
72. Jault F.M., Jault J.M., Ruchti F., Fortunato E.A., Clark C., Corbeil J., Richman D.D., Spector D.H. Cytomegalovirus infection induces high levels of cyclins, phosphorylated Rb, and p53, leading to cell cycle arrest // *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 6697–6704. <https://doi.org/10.1128/JVI.69.11.6697-6704.1995>.
73. Luo M.H., Rosenke K., Czornak K., Fortunato E.A. Human cytomegalovirus disrupts both ataxia telangiectasia mutated protein (ATM)- and ATM-Rad3-related kinase-mediated DNA damage responses during lytic infection // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 1934–1950. <https://doi.org/10.1128/JVI.01670-06>.
74. Clement M., Humphreys I.R. Cytokine-Mediated Induction and Regulation of Tissue Damage During Cytomegalovirus Infection // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 78. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00078>.
75. Maussang D., Langemeijer E., Fitzsimons C.P., Stigter-van Walsum M., Dijkman R., Borg M.K., Slinger E., Schreiber A., Michel D., Tensen C.P., van Dongen G.A.M.S., Leurs R., Smit M.J. The human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes angiogenesis and tumor formation via cyclooxygenase-2 // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. P. 2861–2869. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2487>.
76. Sheng J., Sun H., Yu F.-B., Li B., Zhang Y., Zhu Y.-T. The Role of Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer // *Int. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 17. P. 1095–1101. <https://doi.org/10.7150/ijms.44439>.
77. Yarchoan R., Uldrick T.S. HIV-Associated Cancers and Related Diseases // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. P. 1029–1041. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1615896>.
78. Palefsky J.M. Human papillomavirus-associated anal and cervical cancers in HIV-infected individuals: incidence and prevention in the antiretroviral therapy era // *Curr. Opin. in HIV and AIDS*. 2017. Vol. 12, No. 1. P. 26–30. doi: 10.1097/COH.0000000000000336.
79. Kelly T.-A., Kim S., Jemmott L.S., Jemmott J.B. Predictors of Colorectal Cancer Screening Among African American Men Living with HIV // *J. Community Health*. 2021. Vol. 46. P. 1099–1106. <https://doi.org/10.1007/s10900-021-00997-y>.
80. Darvishian M., Butt Z.A., Wong S., Yoshida E.M., Khinda J., Otterstatter M., Yu A., Binka M., Rossi C., McKee G., Pearce M., Alvarez M., Wong J., Cook D., Grennan T., Buxton J., Tyndall M., Woods R., Krajden M., Bhatti P., Janjua N.Z. Elevated risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers among HCV, HBV and/or HIV (co)infected individuals in a population based cohort in Canada // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2021. Vol. 13. P. 1758835921992987. <https://doi.org/10.1177/1758835921992987>.
81. Palella F.J., Baker R.K., Moorman A.C., Chmiel J.S., Wood K.C., Brooks J.T., Holmberg S.D. HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43. P. 27–34. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000233310.90484.16>.

82. Yu X., Li Z. The role of TARBP2 in the development and progression of cancers // *Tumour. Biol.* 2016. Vol. 37. P. 57–60. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4273-6>.
83. Musinova Y.R., Sheval E.V., Dib C., Germini D., Vassetzky Y.S. Functional roles of HIV-1 Tat protein in the nucleus // *Cell Mol Life Sci.* 2016. Vol. 73. P. 589–601. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2077-x>.
84. Huynh D., Vincan E., Mantamadiotis T., Purcell D., Chan C.-K., Ramsay R. Oncogenic properties of HIV-Tat in colorectal cancer cells // *Curr. HIV Res.* 2007. Vol. 5. P. 403–409. <https://doi.org/10.2174/157016207781023974>.
85. Bumpers H.L., Huang M.-B., Powell M., Grizzle W.E., Lillard J.W., Okoli J., Bond V.C. Effects of HIV-1 Nef, a cytotoxic viral protein, on the growth of primary colorectal cancer // *Cancer Biol. Ther.* 2005. Vol. 4. P. 65–69. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.1.1377>.
86. Chow W.A., Jiang C., Guan M. Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: back to the future? // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 61–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70334-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70334-6).
87. Albuquerque-González B., Bernabé-García Á., Bernabé-García M., Ruiz-Sanz J., López-Calderón F.F., Gonnelli L., Banci L., Peña-García J., Luque I., Nicolás F.J., Cayuela-Fuentes M.L., Luchinat E., Pérez-Sánchez H., Montoro-García S., Conesa-Zamora P. The FDA-Approved Antiviral Raltegravir Inhibits Fascin1-Dependent Invasion of Colorectal Tumor Cells In Vitro and In Vivo // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 861. <https://doi.org/10.3390/cancers13040861>.
88. Falcone A., Danesi R., Dargenio F., Pfanner E., Brunetti I., Del Tacca M., Nethersell A.B., Conte P.F. Intravenous azidothymidine with fluorouracil and leucovorin: a phase I-II study in previously untreated metastatic colorectal cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 729–736. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.729>.
89. Sherif D.A., Makled M.N., Suddok G.M. The HIV reverse transcriptase Inhibitor Tenofovir suppressed DMH/HFD-induced colorectal cancer in Wistar rats // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021. Vol. 35. P. 940–954. <https://doi.org/10.1111/icip.12679>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.06.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин. Вклад в сбор данных — П. А. Ведяпин, А. С. Бучака, Н. К. Шахпазян, Е. О. Зенцова, А. Ю. Вахонин, Е. В. Цыганова, Н. К. Садыхов. Вклад в анализ данных и выводы — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин. Вклад в подготовку рукописи — К. Ю. Мидибер, Л. М. Михалева, П. А. Ведяпин, Е. В. Цыганова.

Сведения об авторах:

Мидибер Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, заведующий группой патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: midiber@yandex.ru; ORCID 0000–0002–1426–968X; SPIN 6891–6636;

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2052–914X; SPIN 2086–7513;

Ведяпин Павел Александрович — врач-патологоанатом ГБУЗ Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, старший научный сотрудник группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: wediapi@mail.ru; ORCID 0000–0002–4194–0272; SPIN 3318–0482;

Бучака Антон Сергеевич — и.о. руководителя референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: abrao62@yandex.ru; ORCID 0000–0003–3580–1492; SPIN 2416–2075;

Шахпазян Николай Константинович — кандидат медицинских наук, заведующий группой — врач клинической лабораторной диагностики, группа молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии и биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: nshakhpazyan@gmail.com; ORCID 0000–0003–3386–7746; SPIN 2498–7806;

Зенцова Елизавета Олеговна — врач-патологоанатом группы патоморфологических и иммуногистохимических исследований Референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии, младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: liza-zentsova@mail.ru; ORCID 0009–0004–5961–8355;

Вахонин Алексей Юрьевич — заведующий отделением врач-эндоскопист государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; e-mail: VakhoninAY@zdrav.mos.ru; ORCID 0009–0009–2470–6730;

Цыганова Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, заведующая научно-клиническим отделом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: TsyganovaElena@yandex.ru; ORCID 0000–0002–3410–2510;

Садыхов Николай Кязимович — научный сотрудник группы молекулярной биологии и генетики с функциями биометрии, биомедицины и биомедицинской статистики референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А. П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: drawnpman@mail.ru; ORCID 0000–0002–3800–1506; SPIN 5237–2756.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.981.21/.958.7:616-006.52:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-22-33>

ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КОИНФЕКЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ДРУГИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

^{1,2}Е. В. Касаткин*, ^{1,3}Л. В. Лялина

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

²Кожно-венерологический диспансер № 8, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), распространены во всем мире и являются значительной проблемой национальных систем здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) ежегодно становится причиной более 600 000 случаев заболевания и 350 000 смертей от рака шейки матки (РШМ). Коинфекции ВПЧ и других ИППП нередко потенцируют возникновение диспластических процессов и РШМ. Значение коинфекции возбудителей ИППП и ВПЧ в канцерогенезе, влияние множественных инфекций ВПЧ на развитие РШМ изучено недостаточно.

Цель исследования: оценка распространенности и рисков канцерогенеза при различных вариантах коинфекции вируса папилломы человека и других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Материалы и методы. Обследовано 9310 ВПЧ-положительных женщин с ИППП и/или другими заболеваниями. Выявление 14 генотипов ВПЧ проводили методом ПЦР. Диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) устанавливали на основе расширенной кольпоскопии и цитологического исследования. Методы: ПЦР, клинический, эпидемиологический, методы статистики.

Результаты и их обсуждение. При коинфекции с ИППП распространенность ВПЧ 16, 18 и 45 генотипов имела статистически значимые различия (32,0%, 9,7% и 11,4% соответственно, $p < 0,001$). Распространенность ВПЧ 16 типа характеризовалась несимметричным распределением между ИППП, демонстрируя максимальные значения при урогенитальном кандидозе, аногенитальных бородавках и хламидийной инфекции (40,7–36,8%) и более низкие при аногенитальном герпесе и цитомегаловирусной инфекции (28,3–26,8%, $p = 0,02$). Распространенность CIN в группе больных ИППП (11,8%) значительно превышала показатель у всех обследованных (5,0%, $p < 0,001$). Сочетание ИППП с одним типом ВПЧ являлось самым частым вариантом коинфекции (92%). Наличие множественной ВПЧ-инфекции при коинфекции с ИППП у больных исследуемой группы не являлось фактором, повышающим риск возникновения или степень тяжести CIN ($p > 0,05$).

Закключение. Распространенность ВПЧ среди больных ИППП (30,7%) оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). При коинфекции ВПЧ и ИППП обнаружена высокая распространенность ВПЧ 16 типа (25–40,7%) и CIN различной степени тяжести (3,7–16,7%). Не исключается потенциально высокий риск канцерогенеза в случаях коинфекции ВПЧ и микoureapлазмозов, аногенитальной герпетической инфекции в связи со значительной распространенностью CIN (12,1–14,1%), сопоставимой с уровнем распространенности CIN при хламидийной инфекции (16,7%, $p > 0,05$). Полученные результаты согласуются с опубликованными данными о негативном влиянии ассоциации ВПЧ и хламидийной инфекции на риск развития неоплазий и дополняют существующую базу знаний с позиций оценки влияния коинфекции ВПЧ и микoureapлазмозов, аногенитального герпеса, аногенитальных бородавок, а также множественной ВПЧ-инфекции на риск канцерогенеза.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, инфекции, передаваемые половым путем, коинфекция, распространенность, цервикальная интраэпителиальная неоплазия

*Контакт: Касаткин Евгений Владимирович, kasatkine@gmail.com

STUDY OF CARCINOGENESIS RISKS IN DIFFERENT VARIANTS OF COINFECTION WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND OTHER SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION AGENTS

^{1,2}E. V. Kasatkin*, ^{1,3}L. V. Lyalina

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

²Skin and venereological dispensary No. 8, St. Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Sexually transmitted infections (STIs) are prevalent worldwide and pose a significant challenge to national healthcare systems. Human papillomavirus (HPV) annually causes over 600,000 cases and 350,000 deaths from cervical cancer (CC). Coinfections with HPV and other STIs often potentiate the development of dysplastic processes and CC. The role of STI and HPV coinfection in carcinogenesis and the impact of multiple HPV infections on the development of CC have been poorly studied.

Aim of the study: to assess the prevalence and risks of carcinogenesis in various variants of coinfection with human papillomavirus and other sexually transmitted infection agents.

Materials and methods. A total of 9,310 HPV-positive women with STIs and/or other diseases were examined. Detection of 14 HPV genotypes was performed using PCR. The diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was established based on extended colposcopy and cytological examination. Methods: PCR, clinical, epidemiological, and statistical methods.

Results and discussion. In case of coinfection with STIs, the prevalence of HPV genotypes 16, 18, and 45 had statistically significant differences (32.0%, 9.7%, and 11.4%, respectively, $p < 0.001$). The prevalence of HPV type 16 was characterized by an asymmetric distribution between STIs, demonstrating maximum values for urogenital candidiasis, anogenital warts, and chlamydial infection (40.7–36.8%) and lower values for anogenital herpes and cytomegalovirus infection (28.3–26.8%, $p = 0.02$). The prevalence of CIN in the group of patients with STIs (11.8%) significantly exceeded the indicator in all examined patients (5.0%, $p < 0.001$). The combination of STIs with a single HPV type was the most common coinfection (92%). The presence of multiple HPV infections during coinfection with STIs in patients in the study group did not increase the risk or severity of CIN ($p > 0.05$).

Conclusion. The prevalence of HPV among patients with STIs (30.7%) was significantly higher than in the comparison group ($p < 0.001$). In HPV and STI coinfections, a high prevalence of HPV type 16 (25–40.7%) and CIN of varying severity (3.7–16.7%) was observed. A potentially high risk of carcinogenesis cannot be excluded in cases of HPV coinfections with mycoplasmosis and anogenital herpes infection due to the significant prevalence of CIN (12.1–14.1%), comparable to the prevalence of CIN in chlamydial infection (16.7%, $p > 0.05$). The obtained results are consistent with existing data on the negative impact of the association of HPV and chlamydial infection on the risk of neoplasia development and complement the existing knowledge base in terms of assessing the impact of HPV coinfections with mycoplasmosis, anogenital herpes, anogenital warts, as well as multiple HPV infections on the risk of carcinogenesis.

Keywords: human papillomavirus, sexually transmitted infections, coinfection, prevalence, cervical intraepithelial neoplasia

*Contact: Kasatkin Evgenii Vladimirovich, kasatkine@gmail.com

© Касаткин Е.В., Лялина Л.В., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Касаткин Е.В., Лялина Л.В. Изучение рисков канцерогенеза при различных вариантах коинфекции вируса папилломы человека и других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 22–33, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-22-33>.

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

For citation: Kasatkin E.V., Lyalina L.V. Study of carcinogenesis risks in different variants of coinfection with human papilloma virus and other sexually transmitted infection agents // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 22–33, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-22-33>.

Введение. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), имеют высокую распространенность во всем мире и являются значительной проблемой национальных систем здравоохранения. Вирусные ИППП являются самыми распространенными и поэтому требуют наибольших усилий по достижению эффективного управления и контроля этих инфекций. По обновленным данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. 374 миллиона человек заразились одной из четырех ИППП — хламидиозом, гонореей, сифилисом и трихомониазом, а численность инфицированных генитальным герпесом оценивалась на уровне более 520 миллионов человек, при этом 300 миллионов женщин были инфицированы ВПЧ — основной причиной рака шейки матки (РШМ), а также рака анального канала [1]. Актуальность проблемы ИППП в России обусловлена высокой распространенностью по сравнению со многими странами с высоким уровнем экономического развития. Распространению ИППП способствуют многообразные факторы, важнейшими из которых являются промискуитет, неполовые пути инфицирования. Важной особенностью ИППП является возможность скрытого течения некоторых из них, что может приводить к разнообразным осложнениям. В заболеваемости ИППП в РФ за последние годы произошли структурные изменения, связанные с увеличением доли вирусных заболеваний, таких как аногенитальный герпес, аногенитальные (венерические) бородавки [2, 3].

РШМ является четвертым по распространенности и смертности злокачественным новообразованием среди женщин во всем мире: в 2022 году было диагностировано около 660 000 новых случаев и около 350 000 женщин умерли [4]. Согласно демографическим прогнозам Международного агентства по изучению рака, к 2050 году число новых случаев РШМ достигнет 35 миллионов [4]. Несмотря на наблюдаемое незначительное снижение в некоторых странах за последнее десятилетие, заболеваемость РШМ по-прежнему представляет собой значимую проблему, особенно в странах с низким индексом развития человеческого потенциала [5].

Коинфекции ВПЧ и других патогенов, таких как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Herpesvirus*, нередко связаны с длительной персистенцией ВПЧ, диспластическими и неопластическими поражениями шейки матки [6]. Количество инфицированных ВПЧ женщин значительно пре-

вышает количество больных РШМ, так как известно, что только заражение ВПЧ является недостаточным условием для формирования опухоли [4]. Состав и состояние цервикально-вагинальной микрофлоры, влияние облигатных патогенов в значительной степени определяют инвазию ВПЧ, развитие персистирующей инфекции и последующее возникновение и прогрессирование неопластического процесса [7, 8]. Даже бессимптомное протекание инфекции, обусловленной гонококками, хламидиями, микоплазмами, вирусным гепатитом и вирусом простого герпеса (ВПГ), может привести к серьезным осложнениям и отдаленным последствиям, в том числе инфицированию ВПЧ [9].

Инфекции нижних отделов половых путей, обусловленные *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*, часто приводят к хроническому бессимптомному цервициту и вагиниту [10]. В исследованиях сообщается, что развивающийся у больных малосимптомный цервицит увеличивает риск развития неоплазий и РШМ [11]. При обследовании женщин с *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* разными авторами выявлена высокая распространенность аногенитальных бородавок [12]. Итогом работ многих авторов стал вывод, что патогенный потенциал *Ureaplasma* spp. возникает при высоких показателях колонизации, и это может быть эффективным диагностическим и прогностическим критерием при принятии решения о надлежащем медицинском вмешательстве [13, 14]. Существование и уровни безопасных показателей колонизации *Ureaplasma* spp., роль коинфекции этого патогена и ВПЧ в канцерогенезе являются предметом дальнейших исследований [15].

Исследователи предполагают роль *Chlamydia trachomatis* в повышении восприимчивости к ВПЧ вследствие появления микротравмы эпителиальных клеток шейки матки, молекулярных изменений, облегчающих проникновение вирионов, дисбаланса ферментных систем, связанных с прогрессией CIN [16]. Негативное влияние *Chlamydia trachomatis* на риск развития РШМ отмечается во многих исследованиях [17–20]. При изучении взаимосвязи между ВПЧ и *Chlamydia trachomatis*, авторы делают вывод о том, что эти патогены ведут себя как реципрокные факторы риска, что оправдывает перекрестный скрининг [18, 21].

По данным авторов недавнего исследования, существует повышенная вероятность инфицирования ВПЧ ВКР 18 и 58 типа у женщин с ВПГ 2-го типа [15, 22]. Хотя ВПГ не так тесно связан

с РШМ, как ВПЧ, известно несколько исследований, направленных на изучение взаимосвязи между ВПГ и РШМ. По данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES, США), проведенного с 1999 по 2014 год, было обнаружено, что из всех ВПГ только ВПГ 2-го типа был связан с возникновением РШМ. В этом исследовании был изучен относительный риск развития РШМ и обнаружено, что коинфекция ВПЧ и ВПГ 2-го типа приводила к большей вероятности развития РШМ по сравнению с моноинфекцией ВПГ или ВПЧ [23].

Влияние множественных инфекций на развитие РШМ требует дальнейшего изучения, поскольку в литературе имеются противоречивые сведения. В частности, высказывается предположение, что множественные инфекции ВПЧ могут способствовать межгенотипической конкуренции и иммунным реакциям, тем самым предотвращая развитие тяжелой дисплазии [24]. В других исследованиях сообщается, что множественные вирусные инфекции более эффективно приводят к персистирующим инфекциям и развитию РШМ [25–27]. Также имеются сведения, что женщины, инфицированные ВПЧ, чаще заражаются другими ИППП [28].

Цель исследования: оценка распространенности и рисков канцерогенеза при различных вариантах коинфекции вируса папилломы человека и других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Материалы и методы. Контингент обследуемых — 9310 ВПЧ-положительных женщин в возрасте 13–59 лет, обратившихся за медицинской помощью в ЛПУ Санкт-Петербурга по поводу ИППП и/или гинекологических, урологических заболеваний, обследования с профилактической целью в 2019–2024 гг. Из группы обследованных 1576 человек составили больные ИППП, 845 — половые партнеры больных ИППП, 6889 — обследуемые с профилактической целью женщины, обратившиеся в КВД или другие ЛПУ, в том числе 5182 женщины, обследованные в ЛПУ по поводу заболеваний не дерматовенерологического профиля — гинекологической, урологической патологии или в связи с наблюдением за нормальной беременностью, 1707 — женщины без клинических проявлений заболевания, имеющие высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза, таких как раннее начало половой жизни, промискуитет, коммерческий секс. Выявление ВПЧ проводили методом ПЦР. Применяли набор реагентов для диагностики *in vitro* «АмплиСенс®

ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Определяли наличие ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипов в соскобе из цервикального канала. Клиническое обследование включало осмотр шейки матки, кольпоскопию и, при наличии показаний, расширенную кольпоскопию и цитологическое исследование с использованием жидкостной цитологии. В исследование включались только ВИЧ-негативные пациентки.

Полученные результаты анализировали с использованием методов ретроспективного эпидемиологического анализа, клинического и статистического методов. Для статистической оценки наблюдаемых частот распространенности определяемых генотипов ВПЧ рассчитывали стандартизированные остатки (*standardized residuals*, $|r|$). Для обработки данных, их визуализации использовали «Microsoft® Office® Excel 2007». Проводили анализ на основе расчета рангов, доверительных интервалов (ДИ), межквартильных интервалов и межквартильного размаха (LQ, UQ, IQR), средних значений и стандартного отклонения. Для анализа ассоциаций использовали инструменты расчета отношения шансов (OR), относительного риска (RR). При проведении парных сравнений распространенности коинфекций различных генотипов ВПЧ и ИППП использовали критерий хи-квадрат или точный тест Фишера с поправкой Бонферрони для множественных значений с критическим значением достоверности для уровня значимости не более $p < 0,05$.

Полученные результаты. Средний возраст женщин с выявленными ИППП составил $33,1 \pm 10,71$ года. Частота выявления ВПЧ среди женщин группы больных ИППП ($n = 1576$) составила 30,7% (95% ДИ 29,45–31,97), что оказалась достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения — среди женщин без клинических проявлений заболевания, обследуемых с профилактической целью, имеющих минимальный риск инфицирования ИППП ($n = 5182$) — 27,3% (95% ДИ 26,68–27,95). В структуре выявленных ИППП другие уточненные заболевания, передающиеся половым путем, обусловленные *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* (A63.8, $n = 946$, микоуреаплазмозы) составили 60,0% (95% ДИ 57,61–62,44), аногенитальные (венерические) бородавки (A63.0, $n = 241$) — 15,3% (95% ДИ 13,51–17,07), хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов (A56.1, $n = 174$) — 11,0% (95% ДИ 9,49–12,59), аногенитальная герпетическая вирусная

инфекция (A60, $n=99$) — 6,3% (95% ДИ 5,08–7,48), урогенитальный трихомониаз (A59.0, $n=48$) — 3,05% (95% ДИ 2,2–3,89), цитомегаловирусная болезнь неуточненная (B25.9, $n=41$) — 2,6% (95% ДИ 1,82–3,39), урогенитальный кандидоз (B37.3–B37.4, $n=27$) — 1,71% (95% ДИ 1,07–2,35) (рис. 1).

ВПЧ других типов составила 42,7% (95% ДИ 36,49–48,98), в 53,5% обнаруживались ВПЧ 16 и 45 типов (39,42% (95% ДИ 33,25–45,59) и 14,11% (95% ДИ 9,71–18,5) соответственно). При цитомегаловирусной инфекции чаще обнаруживались ВПЧ других типов (51,22% (95% ДИ

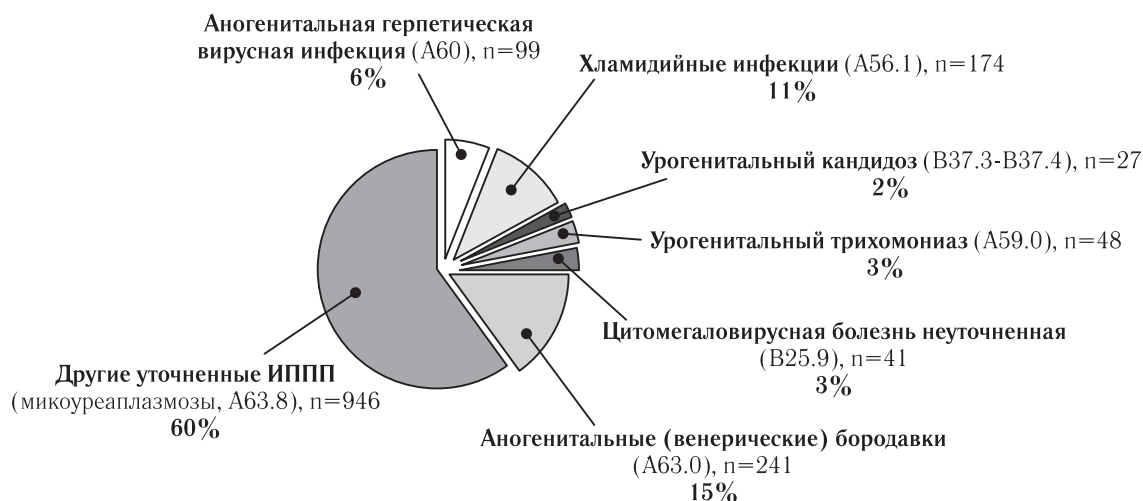


Рис. 1. Структура инфекций, передаваемых половым путем, выявленных у больных исследуемой группы
Fig. 1. Structure of STIs identified in patients in the study group

Анализировали различия в распространенности генотипов ВПЧ у пациенток с ИППП, с учетом множественных ВПЧ-инфекций. Распространенность 16, 18, 45 генотипов и пула, включающего 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипы ВПЧ (другие типы ВПЧ) достоверно различалась у больных с ИППП ($p<0,001$). Другие типы ВПЧ суммарно встречались наиболее часто, у 50,8% больных (LQ 44,3; UQ 56,3; IQR 12,0), ВПЧ 16 типа определялись у 32,0% больных (LQ 27,0; UQ 38,1; IQR 11,1). ВПЧ 18 типа — у 9,7% (LQ 8,8; UQ 10,4; IQR 1,6), ВПЧ 45 типа — у 11,4% больных (LQ 8,4; UQ 14,5; IQR 6,1). Проводили анализ распространенности ВПЧ у больных с выявленными ИППП. У больных с хламидийной инфекцией преимущественно обнаруживались ВПЧ других типов (44,3% (95% ДИ 36,87–51,63)) и ВПЧ 16 типа (36,8% (95% ДИ 29,62–43,95)), ВПЧ 45 типа определялись в 14,94% (95% ДИ 9,65–20,24). При аногенитальном герпесе преимущественно обнаруживались ВПЧ других типов (54,55% (95% ДИ 44,74–64,35)), ВПЧ 16, 18 и 45 типы были распространены более равномерно (10,1–28,3%), чем при других инфекциях. У женщин с микоуреаплазмозами выявлена максимальная, при сравнении с больными другими половыми инфекциями, доля ВПЧ других типов (58,1% (95% ДИ 55–61,28)). У больных с аногенитальными бородавками ($n=241$) доля

35,92–66,52)), отмечалась относительно высокая доля ВПЧ 45 типа (19,51% (95% ДИ 7,38–31,64)). При урогенитальном трихомониазе выявилась самая высокая доля ВПЧ других типов (60,42% (95% ДИ 46,58–74,25)), а ВПЧ 45 типа встречался реже всего (4,17% (95% ДИ –1,49–9,82)). У пациенток с урогенитальным кандидозом преобладал ВПЧ 16 типа (40,74% (95% ДИ 22,21–59,27)).

При анализе распространенности ВПЧ по отдельным генотипам выявлены различия для ВПЧ 16 типа: наибольшая при урогенитальном кандидозе (40,74% (95% ДИ 22,21–59,27)), аногенитальных бородавках (39,42% (95% ДИ 33,25–45,59)), хламидийной инфекции (36,8% (95% ДИ 29,62–43,95)), наименьшая — при аногенитальном герпесе (28,28% (95% ДИ 19,41–37,15)) и цитомегаловирусной инфекции (26,83% (95% ДИ 13,27–40,39)), различия достоверны ($p=0,02$). Распространенность ВПЧ 18 типа являлась самой равномерной по всем ИППП (7,4–12,5%), различия незначимы ($p=0,19$). Наибольшая распространенность ВПЧ 45 типа обнаружена при цитомегаловирусной инфекции (19,51% (95% ДИ 7,38–31,64)), хламидийной инфекции (14,94% (95% ДИ 9,65–20,24)), аногенитальных бородавках (14,11% (95% ДИ 9,71–18,5)), наименьшая — при урогенитальном трихомониазе (4,17% (95% ДИ 1,49–9,82)), различия достоверны ($p=0,004$). Наибольшая распространенность ВПЧ

других типов обнаружена при урогенитальном трихомониозе (60,4% (95% ДИ 46,58–74,25)), микоплазмозах (58,1% (95% ДИ 55–61,28)), аногенитальном герпесе (54,6% (95% ДИ 44,74–64,35)), наименьшая — при аногенитальных бородавках (A63.0, $n=241$) (42,74% (95% ДИ 36,49–48,98)) и урогенитальном кандидозе (44,44% (95% ДИ 25,7–63,19)), различия достоверны ($p=0,0003$). При попарном сравнении распространенности исследуемых типов ВПЧ при коинфекциях с ИППП из изучаемого репертуара, выявлены достоверные различия показателя для следующих пар: ВПЧ 16 и 18 типов ($p<0,0001$), ВПЧ 16 и 45 типов ($p<0,0001$), ВПЧ 16 и ВПЧ других типов ($p<0,0001$), ВПЧ 18 и ВПЧ других типов ($p<0,0001$), ВПЧ 45 и ВПЧ других типов ($p<0,0001$). Для пары ВПЧ 18 и 45 типов достоверных различий не обнаружено ($p=0,147$) (рис. 2).

соответственно), ВПЧ других типов встречались с частотой, намного превышающей ожидаемый уровень ($r=4,4$, $p<0,01$). У больных с аногенитальными бородавками достоверно чаще ожидаемых значений выявлялись ВПЧ 16 типа ($r=3,3$, $p<0,01$), значительно реже обнаруживались ВПЧ других типов ($r=-3,7$, $p<0,01$) (рис. 3).

Проводили анализ распространенности генотипов ВПЧ при различных ИППП, используя попарные сравнения. В соответствии с репертуаром изучаемых ИППП проанализирована 21 пара заболеваний. Достоверные различия, с учетом поправки на множественные сравнения, обнаружены при сравнении распространенности ВПЧ 16, 45 и других типов по нескольким парам ИППП. При анализе различий в распространенности ВПЧ 18 типа между всеми парами ИППП достоверных различий не обнаружено ($p>0,0024$). Значимые различия распространен-

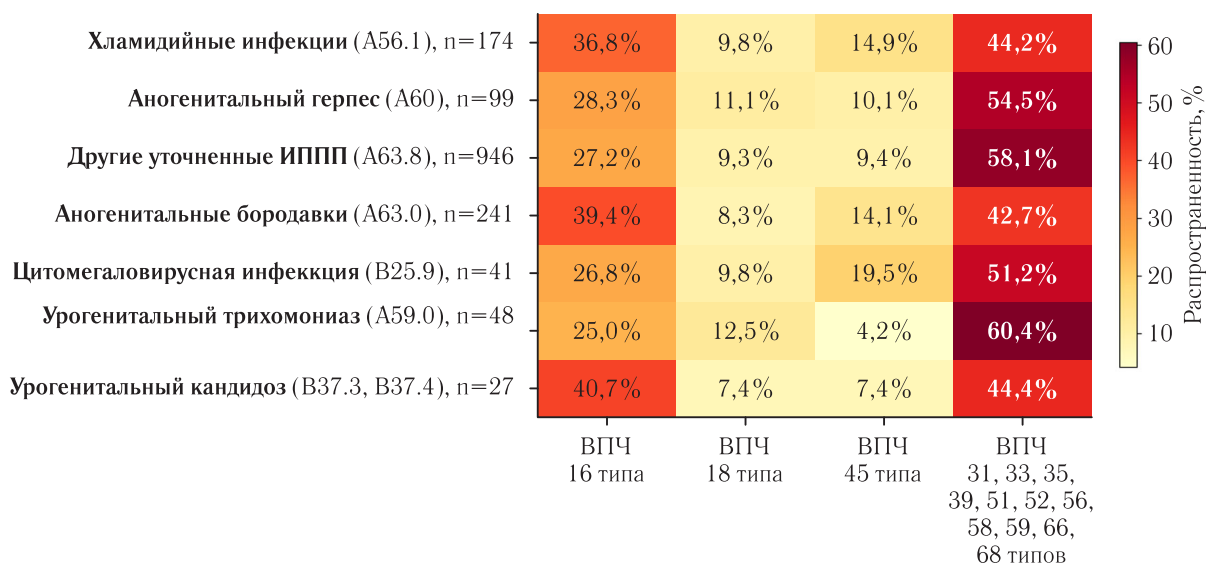


Рис. 2. Тепловая карта распространенности генотипов ВПЧ у больных с инфекциями, передаваемыми половым путем
Fig. 2. Heat map of HPV genotype prevalence in patients with STIs

Проводили оценку уровня распространенности генотипов ВПЧ при коинфекциях с ИППП на основе сравнения полученных показателей со значениями, предсказанными статистической моделью (ожидаемыми показателями) на основе расчета стандартизированных остатков (r). У больных с хламидийной инфекцией реже ожидаемых значений выявлялись ВПЧ других типов ($r=-2,8$, $p<0,01$), ВПЧ 16 типа обнаруживался незначительно чаще уровня ожидаемых значений ($r=1,8$, $p>0,05$).

У больных с микоплазмозами распространенность ВПЧ 16 и 45 типов оказалась достоверно ниже расчетных значений, предсказанных статистической моделью ($r=-3,2$, $p<0,01$ и $r=-2,2$, $p<0,05$

ности выявлены при сочетании ВПЧ 16 типа со следующими ИППП: хламидийная инфекция и аногенитальный герпес ($p<0,0004$), аногенитальные бородавки и аногенитальный герпес ($p<0,0006$), урогенитальный кандидоз и аногенитальный герпес ($p<0,001$). Различия с пограничной значимостью обнаружены для следующих пар: хламидийная инфекция и микоплазмозы ($p=0,008$), аногенитальные бородавки и микоплазмозы ($p=0,006$). У всех остальных пар ИППП распространенность ВПЧ 16 типа не различалась ($p>0,05$). Достоверные различия в распространенности обнаружены при сочетании ВПЧ 45 типа со следующими ИППП: цитомегаловирусная инфекция и урогенитальный

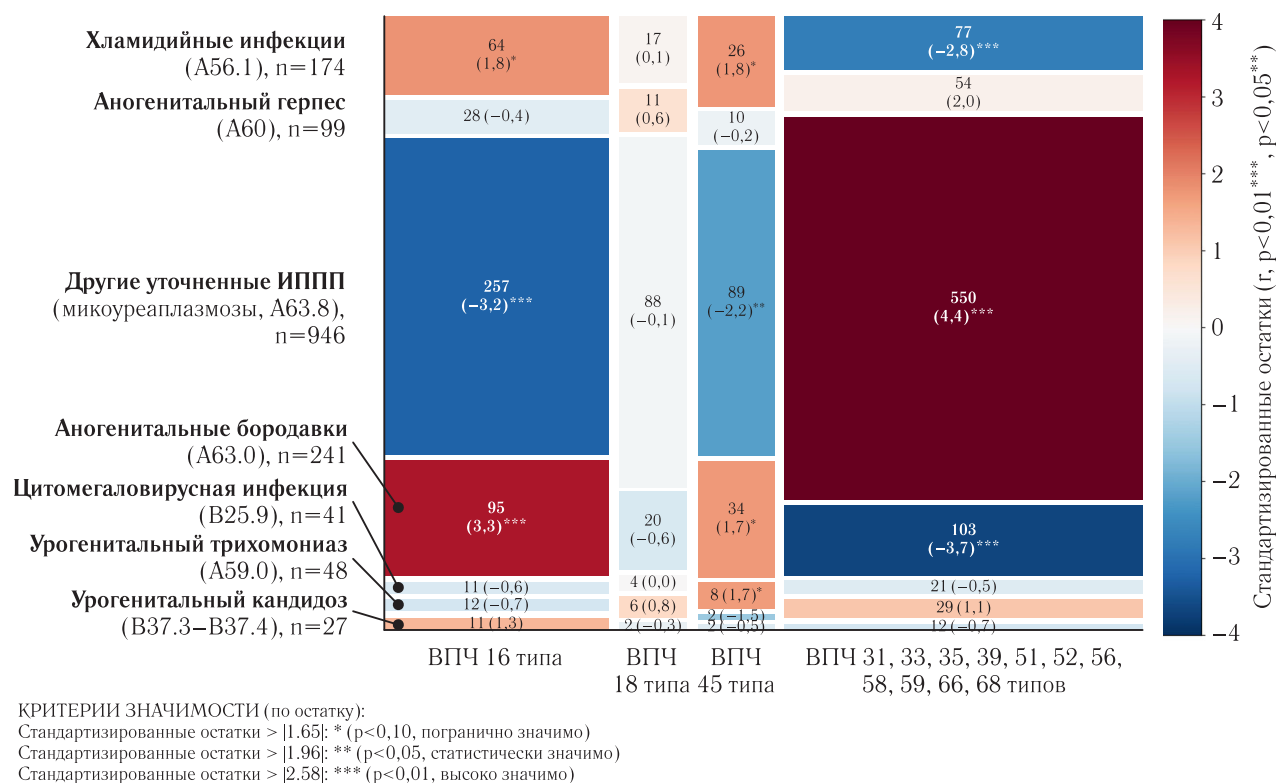


Рис. 3. Анализ распространенности коинфекций ВПЧ и инфекций, передаваемых половым путем

Fig. 3. Analysis of the prevalence of HPV and STI coinfections

трихомониаз ($p<0,0001$), хламидийная инфекция и урогенитальный трихомониаз ($p<0,0002$), различия с меньшей значимостью для пар цитомегаловирусная инфекция и аногенитальный герпес ($p<0,012$), аногенитальные бородавки и урогенитальный трихомониаз ($p<0,009$). Значимые различия распространенности выявлены при сочетании ВПЧ других типов со следующими ИППП: урогенитальный трихомониаз и аногенитальные бородавки ($p<0,0001$), микоуреаплазмозы и аногенитальные бородавки ($p<0,0002$), аногенитальный герпес и аногенитальные бородавки ($p<0,0003$). Пограничные различия обнаружены для пар урогенитальный трихомониаз и урогенитальный кандидоз ($p<0,015$), урогенитальный кандидоз и микоуреаплазмозы ($p<0,018$) (рис. 4).

У больных исследуемой группы встречались как единичная, так и множественная ВПЧ-инфекция. Анализировали количество типов ВПЧ, выявляемых у одной пациентки одновременно (инфекционный индекс, ИИ). Сочетание ИППП с одним типом ВПЧ являлось самым часто встречающимся вариантом коинфекции, обнаруженным у 1513 женщин (96,2% (LQ 95,4,3; UQ 97,1; IQR 1,6)). Более одного генотипа ВПЧ обнаружено у 63 пациенток (3,8% (LQ 2,9; UQ 4,6; IQR 1,6)), в том числе ИИ 2 у 59 больных (4,2% (LQ 2,8; UQ 4,3; IQR 1,5)), ИИ 3 у 4 женщин (0,2% (LQ 0; UQ 0,1; IQR 0,1)). При ана-

лизе распространенности множественной ВПЧ-инфекции между группами ИППП различий не выявлено ($p>0,05$). Три типа ВПЧ одновременно встречались у двух женщин с хламидийной инфекцией (1,2% (95% ДИ 0–2,73)) и двух женщин с микоуреаплазмозами (0,2% (95% ДИ 0–0,5)).

Изучали распространенность CIN у больных исследуемой группы ($n=9310$). Распространенность CIN у всех обследуемых составила 5,0% (95% ДИ 4,62–5,52), в том числе у половых партнеров больных ИППП ($n=845$) 0,6% (95% ДИ 0,07–1,11), у женщин, обследованных в ЛПУ по поводу заболеваний недерматовенерологического профиля ($n=5182$) — 5,3% (95% ДИ 4,7–5,92), у женщин без клинических проявлений заболеваний, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза ($n=1707$) — 0,35% (95% ДИ 0,07–0,63). Распространенность CIN в группе больных ИППП ($n=1576$) достоверно превышала данные по всем остальным группам больных и составила 11,8% (95% ДИ 10,21–13,39) ($p<0,001$) (рис. 5).

У женщин из группы больных ИППП ($n=1576$) диагностировано 186 случаев цервикальной неоплазии различной степени тяжести, в том числе 157 изменений, характерных для LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion — низкая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия,

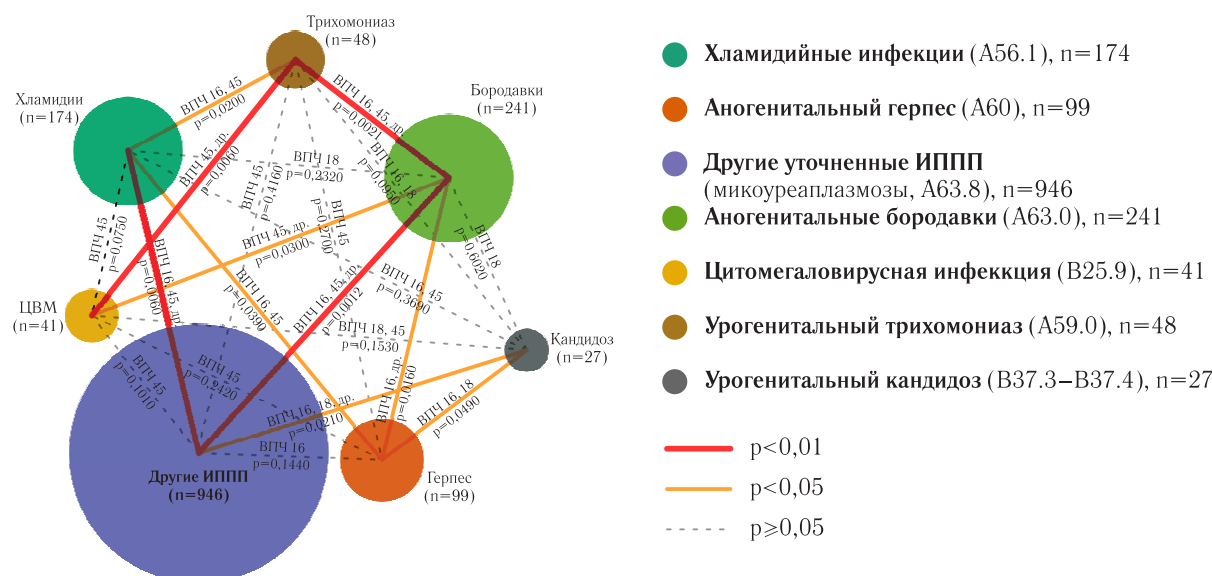


Рис. 4. Значимые различия в распространенности генотипов ВПЧ между ИППП (размер узлов пропорционален количеству случаев ИППП)

Fig. 4. Significant differences in the prevalence of HPV genotypes between STIs (node size is proportional to the number of STI cases)

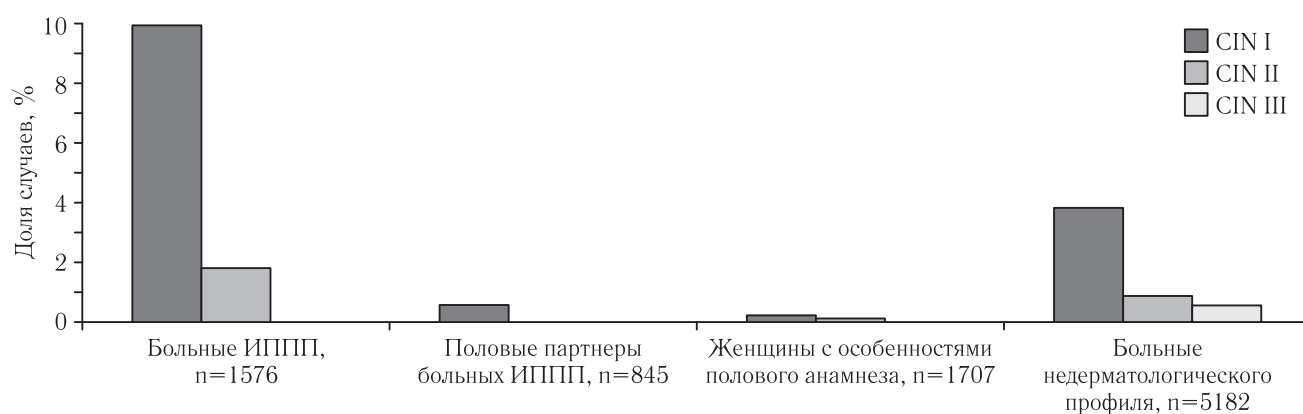


Рис. 5. Распространенность CIN у пациентов исследуемых групп

Fig. 5. Prevalence of CIN in patients of the study groups

CIN I) и 29 HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion — высокая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия, CIN II). Легкие формы поражения цервикального эпителия встречались в 5,5 раз чаще (CIN I в 10,0% случаев (95% ДИ 8,48–11,44), CIN II в 1,8% случаев (95% ДИ 1,18–2,5)) и с достоверно большей вероятностью (OR=5,99 (95% ДИ 3,98–9,02), $p<0,001$).

Распространенность CIN у больных с хламидийной инфекцией составила 16,7% (95% ДИ 11,13–22,2), достоверно выше, чем у женщин с аногенитальными бородавками (9,1% (95% ДИ 5,49–12,76), $p=0,018$). При сравнительном анализе распространенности CIN у больных с различными ИППП выявлены различия с пограничной значимостью в распространенности CIN у больных с хламидийной инфекцией и цитомегаловирусной инфек-

ций (4,9% (95% ДИ 0–11,47), $p=0,052$), у больных с хламидийной инфекцией и у женщин, страдающих урогенитальным кандидозом (3,7% (95% ДИ 0,1–10,83), $p=0,054$). Распространенность CIN у больных с микoureapлазмозами составила 12,1% (95% ДИ 9,98–14,13), с урогенитальным трихомониазом — 8,3% (95% ДИ 0,51–16,15), с аногенитальной герпетической инфекцией — 14,1% (95% ДИ 7,28–21,01), различия показателя при вышеуказанных инфекциях статистически незначимы ($p>0,05$). При сравнении между всеми исследуемыми ИППП попарно распространенность CIN I различалась незначительно ($p>0,05$). Достоверные различия (с учетом поправки на множественные сравнения) обнаружены при анализе распространенности CIN II между следующими парами ИППП: хламидийная инфекция и аногенитальный герпес

($p < 0,00067$), хламидийная инфекция и микоплазмозы ($p < 0,0001$), хламидийная инфекция и аногенитальные бородавки ($p < 0,0001$). По остальным парам ИППП достоверных различий не обнаружено ($p > 0,08$) (рис. 6).

в 11,9% (95% ДИ 10,3–13,5), достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). У больных ИППП в сочетании с моноинфекцией ВПЧ (ИИ 1, $n = 1513$) выявлено всего 180 случаев CIN (11,9% (95% ДИ 10,27–13,53)), в том числе 153 случая CIN I (10,1%

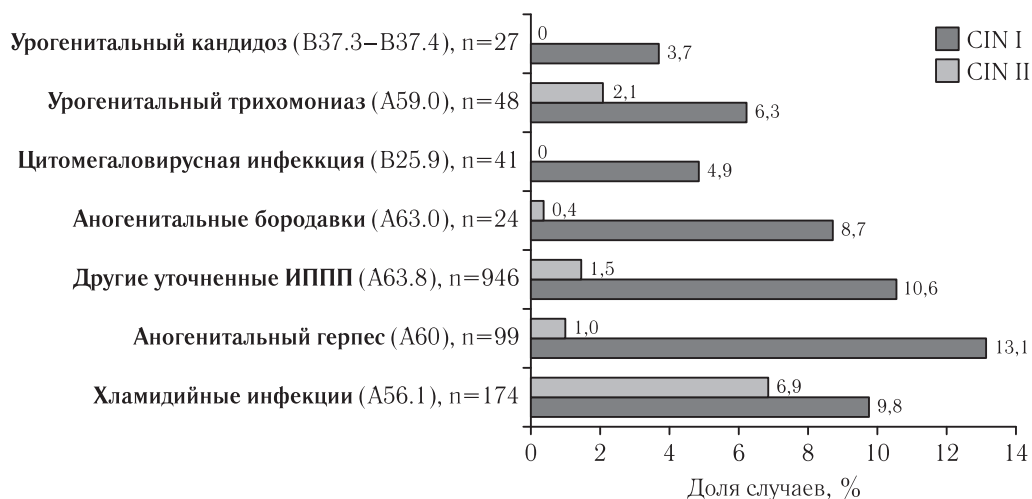


Рис. 6. Распространенность CIN у больных с инфекциями, передаваемыми половым путем
Fig. 6. Prevalence of CIN in patients with STIs

С целью выявления зависимости распространенности CIN от варианта коинфекции проводили сравнительную оценку риска возникновения неоплазий между изучаемыми ИППП. Риск CIN у больных с хламидийной инфекцией оказался достоверно выше, чем у женщин с аногенитальными бородавками (OR 2,01 ($p < 0,018$)), у больных с цитомегаловирусной инфекцией (OR 3,89 ($p = 0,049$)), с урогенитальным кандидозом (OR 5,18 ($p = 0,035$)). Риск CIN у больных с аногенитальным герпесом оказался достоверно выше, чем у больных с аногенитальными бородавками (OR 1,65 ($p < 0,045$)).

Для оценки относительного риска возникновения CIN у больных исследуемой группы референсным заболеванием был определен урогенитальный кандидоз, как патология с наименьшим риском CIN. Достоверный относительный риск был повышен только для случаев с хламидийной инфекцией (OR 5,18, RR 4,51, $p = 0,035$). При остальных ИППП показатель был малозначимым или имел пограничную значимость: при аногенитальной герпетической инфекции OR 4,29, RR 3,81 ($p = 0,065$), при микоплазмозах OR 3,59, RR 3,27 ($p = 0,093$), при аногенитальных бородавках OR 2,61, RR 2,46 ($p = 0,198$).

Оценивали влияние множественной ВПЧ инфекции на распространенность CIN. У больных ИППП с множественной ВПЧ (ИИ > 1 , $n = 63$) CIN выявлялись в 9,5% случаев (95% ДИ 2,3–16,8), у больных ИППП и моноинфекцией ВПЧ (ИИ 1, $n = 1513$) —

(95% ДИ 8,59–11,63)) и 27 случаев CIN II (1,8% (95% ДИ 1,12–2,45)), различия между распространенностью CIN I и CIN II достоверны ($p < 0,001$). У больных с ИИ 2 ($n = 59$) выявлено всего 5 случаев CIN (8,5% (95% ДИ 1,37–15,58)), в том числе 3 случая CIN I (5,1% (95% ДИ 0–10,69)) и 2 случая CIN II (3,4% (95% ДИ 0–8,01)), различия между распространенностью CIN I и CIN II незначимы ($p > 0,05$). У больных с ИИ 3 ($n = 4$) выявлено всего 1 случай CIN I (25% (95% ДИ 0–67,44)).

Оценивали зависимость тяжести интраэпителиального поражения шейки матки от количества одновременно выявляемых типов ВПЧ. У женщин с ИППП и выявленным CIN I ($n = 157$) моноинфекция ВПЧ (ИИ 1) встречалась в 97,45% (95% ДИ 94,99–99,92), ИИ 2 достоверно реже, в 1,91% (95% ДИ 0–4,05, $p < 0,001$), большее количество генотипов ВПЧ еще реже: ИИ 3 в 0,64% (95% ДИ 0–1,88, $p < 0,001$). У женщин с CIN II ($n = 29$) моноинфекция ВПЧ (ИИ 1) встречалась в 93,1% (95% ДИ 83,88–102,33), ИИ 2 достоверно реже, в 6,9% (95% ДИ –2,33–16,12, $p < 0,001$), ИИ 3 не выявлялся.

При анализе полученных результатов не выявлено данных, свидетельствующих о негативном влиянии множественной ВПЧ-инфекции при коинфекции с ИППП на риск возникновения CIN (OR 1,29, RR 1,25, $p > 0,05$). Также не обнаружено зависимости степени тяжести CIN от количества одно-

временно обнаруженных у пациентки типов ВПЧ: ИИ 2 (OR 0,7 (95% ДИ 0,27–1,78), $p=0,45$), ИИ 3 (OR 2,32 (95% ДИ 0,24–22,65), $p=0,46$).

Обсуждение. Общая распространенность определяемых генотипов ВПЧ при коинфекциях с ИППП составила для ВПЧ 16 типа 32,0%, 18 типа — 9,7%, 45 типа — 11,4%, для пула других генотипов — 50,8%, различия достоверны ($p<0,001$). Распространенность ВПЧ 16 типа имела наименьшую среди всех определяемых генотипов симметричность, демонстрируя максимальные значения при урогенитальном кандидозе, аногенитальных бородавках и хламидийной инфекции (40,7–36,8%) и минимальные при аногенитальном герпесе и цитомегаловирусной инфекции (28,3–26,8%, $p=0,02$). Распространенность ВПЧ 45 типа характеризовалась меньшей амплитудой разброса показателя с максимальными значениями при цитомегаловирусной инфекции (19,5%), хламидийной инфекции (14,9%), аногенитальных бородавках (14,1%). Распространенность ВПЧ 18 типа и других типов характеризовалась наиболее симметричным распределением с минимальными различиями по всем ИППП (7,4–12,5%).

Распространенность ВПЧ 16 типа при коинфекции с микoureapлазмами оказалась ниже значений, ожидаемых с использованием статистического расчета, но количество таких ассоциаций патогенов составило более половины (53,8%) от всех выявленных случаев сочетанных инфекций, что важно учитывать в клинической практике. Распространенность ВПЧ 16 типа у больных аногенитальными бородавками оказалась достоверно выше ожидаемых значений ($p<0,01$).

Распространенность CIN в группе больных ИППП составила 11,8% и оказалась достоверно выше по сравнению с группой больных недерматонерологического профиля ($p<0,001$). При коинфекциях ВПЧ и хламидийной инфекции обнаружены более высокая, по сравнению со всеми исследуемыми ИППП, распространенность CIN (16,7%, $p<0,001$), более высокий относительный риск возникновения CIN (OR 5,18, RR 4,51, $p=0,035$), что согласуется с результатами большинства современных исследований. Распространенность CIN I и CIN II суммарно при микoureapлазмах, ассоциированных с ВПЧ, оказалась ниже, чем при хламидийной инфекции, но CIN I встречались со сравнимой часто-

той ($p>0,7$), что указывает на сопоставимые по значимости риски канцерогенеза, обусловленные ассоциациями этих инфекций. Современными исследованиями предполагается увеличение вероятности развития РШМ при коинфекции ВПГ и ВПЧ, но это подтверждено не всеми авторами, в отношении *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma* spp. литературные сведения представлены недостаточно. Полученные в нашем исследовании данные по распространенности CIN при микoureapлазмах (12,1%), аногенитальном герпесе (14,1%), незначительно отличающиеся от уровня, обнаруженного при хламидийной инфекции (16,7%, $p>0,05$), свидетельствуют о наличии существенных рисков канцерогенеза при коинфекциях вышеуказанных ИППП и ВПЧ и могут служить предметом дальнейшего изучения.

Сочетание ИППП с одним типом ВПЧ являлось самым распространенным вариантом коинфекции (92%) у больных исследуемой группы. При анализе полученных данных негативного влияния множественной ВПЧ-инфекции при сочетаниях с ИППП из представленного репертуара на риск возникновения или степень тяжести CIN не выявлено ($p>0,05$).

Заключение. Выявленная в исследовании распространенность ВПЧ среди женщин группы больных ИППП (30,7%) оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Значимыми факторами риска канцерогенеза при коинфекции ВПЧ и ИППП являются высокая распространенность ВПЧ 16 типа (25–40,7%), частота выявления CIN различной степени тяжести (3,7–16,7%).

Выявленный в исследовании потенциально высокий риск канцерогенеза в случаях ассоциаций ВПЧ и микoureapлазмозов, аногенитальной герпетической инфекции требует дальнейшего изучения. В исследовании установлено, что при множественной коинфекции высокоонкогенными вирусами по сравнению с моноинфекцией ВПЧ риск возникновения дисплазии различной степени тяжести не увеличивается, а наоборот, снижается. Полученные результаты согласуются с известными данными о негативном влиянии ассоциации ВПЧ и хламидийной инфекции на риск развития неоплазий и дополняют существующую базу знаний с позиций оценки влияния коинфекций ВПЧ и микoureapлазмозов, аногенитального герпеса, аногенитальных бородавок, а также множественной ВПЧ-инфекции на риск канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2023. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) (дата обращения: 01.11.2023). [World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs) [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2023 [cited 2023 Nov 01]. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) (In Russ.)].
2. Рахматулина М.Р., Мелехина Л.Е., Новоселова Е.Ю. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2025. Т. 101, № 1. С. 7–27. [Rakhmatulina M.R., Melekheina L.E., Novoselova E.Yu. Retrospective analysis of syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in the dynamic development of the epidemiological process. *Bulletin of dermatology and venereology*, 2025, Vol. 101, No. 1, pp. 7–27 (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv16851.
3. Рахматулина М.Р., Новоселова Е.Ю., Мелехина Л.Е. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за десятилетний период (2012–2022 гг.) // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024. Т. 100, № 1. С. 8–23. [Rakhmatulina M.R., Novoselova E.Yu., Melekheina L.E. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of sexually transmitted infections in the Russian Federation over a ten-year period (2012–2022). *Bulletin of dermatology and venereology*, 2024, Vol. 100, No. 1, pp. 8–23 (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv16741.
4. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024. Vol. 74, No. 3. P. 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
5. Wi T.E., Ndowa F.J., Ferreyra C., Kelly-Cirino C., Taylor M.M., Toskin I. et al. Diagnosing sexually transmitted infections in resource-constrained settings: challenges and ways forward // *Journal of the International AIDS Society*. 2019. Vol. 22, Suppl. 6. e25343. doi: 10.1002/jia2.25343.
6. Discacciati M.G., Gimenes F., Pennacchi P.C., Faião-Flores F., Zeferino L.C., Derchain S.M. et al. MMP-9/RECK Imbalance: A Mechanism Associated with High-Grade Cervical Lesions and Genital Infection by Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015. Vol. 24, No. 10. P. 1539–1547. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0420.
7. Huang X., Li C., Li F., Zhao J., Wan X., Wang K. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types // *International Journal of Cancer*. 2018. Vol. 143, No. 3. P. 621–634. <https://doi.org/10.1002/ijc.31342>.
8. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett P.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? // *Microbiome*. 2016. Vol. 4, No. 1. 58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>.
9. Matthews H., Schmiedel S. Sexuell übertragbare Erkrankungen [Sexually transmitted diseases, STD] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2022. Vol. 147, No. 21. P. 1407–1422. doi: 10.1055/a-1531-8541.
10. Maueia C., Murahwa A., Manjate A., Sacarlal J., Kenga D., Unemo M. et al. The relationship between selected sexually transmitted pathogens, HPV and HIV infection status in women presenting with gynaecological symptoms in Maputo City, Mozambique // *PLoS One*. 2024. Vol. 19, No. 9. e0307781. doi: 10.1371/journal.pone.0307781.
11. Koller B., Laimer J., Bruckmoser E., Steinbichler T.B., Runge A., Scharfetter V.H. et al. The Role of HPV and Non-HPV Sexually Transmitted Infections in Patients with Oropharyngeal Carcinoma: A Case Control Study // *Cancers*. 2020. Vol. 12, No. 5. 1192. doi: 10.3390/cancers12051192.
12. Mortaki D., Tsitsopoulos E., Louizou E., Tsiambas E., Peschos D., Sioulas V. et al. Prevalence of Cervico-vaginal High-risk HPV Types and Other Sexually Transmitted Pathogens in Anogenital Warts Patients // *Anticancer Research*. 2020. Vol. 40, No. 4. P. 2219–2223. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14183>.
13. Tuddenham S., Hamill M.M., Ghanem K.G. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review // *JAMA*. 2022. Vol. 327, No. 2. P. 161–172. doi: 10.1001/jama.2021.23487.
14. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., Johnston C.M., Muzny C.A., Park I. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 // *MMWR Recommendations and Reports*. 2021. Vol. 70, No. 4. P. 1–187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
15. Disi A., Bi H., Zhang D., Xiao B. Association between human papillomavirus infection and common sexually transmitted infections, and the clinical significance of different Mycoplasma subtypes // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. Vol. 13. 1145215. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1145215>.
16. Discacciati M.G., Gimenes F., Pennacchi P.C., Faião-Flores F., Zeferino L.C., Derchain S.M. et al. MMP-9/RECK Imbalance: A Mechanism Associated with High-Grade Cervical Lesions and Genital Infection by Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015. Vol. 24, No. 10. P. 1539–1547. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0420>.

17. Ssedyabane F., Amnia D.A., Mayanja R., Omonigho A., Ssuuna C., Najjuma J.N., Freddie B. HPV-Chlamydial Coinfection, Prevalence, and Association with Cervical Intraepithelial Lesions: A Pilot Study at Mbarara Regional Referral Hospital // *Journal of Cancer Epidemiology*. 2019. Vol. 2019. P. 9092565. <https://doi.org/10.1155/2019/9092565>.
18. Naldini G., Grisci C., Chiavarini M., Fabiani R. Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Public Health*. 2019. Vol. 64, No. 6. P. 943–955. <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01261-w>.
19. Liang Y., Chen M., Qin L., Wan B., Wang H. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia // *Infectious Agents and Cancer*. 2019. Vol. 14. P. 29. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>.
20. Bhatla N., Puri K., Joseph E., Kriplani A., Iyer V.K., Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia — a pilot study // *The Indian Journal of Medical Research*. 2013. Vol. 137, No. 3. P. 533–539.
21. Radomski N., Karger A., Franzke K., Liebler-Tenorio E., Jahnke R., Matthiesen S., Knittler M.R. Chlamydia psittaci-Infected Dendritic Cells Communicate with NK Cells via Exosomes To Activate Antibacterial Immunity // *Infection and Immunity*. 2019. Vol. 88, No. 1. e00541–19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00541-19>.
22. Liu C., Guo Y., Wang L., Guo R., Lei D. Association Between Herpes Simplex Virus Type 2 and High-Risk Human Papillomavirus Infections: A Population Study of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2016 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2025. Vol. 231, No. 4. P. e650–e658. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf033>.
23. Li S., Wen X. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999–2014) // *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17, No. 1. 726. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3734-2>.
24. Salazar K.L., Zhou H.S., Xu J., Peterson L.E., Schwartz M.R., Mody D.R., Ge Y. Multiple Human Papilloma Virus Infections and Their Impact on the Development of High-Risk Cervical Lesions // *Acta Cytologica*. 2015. Vol. 59, No. 5. P. 391–398. <https://doi.org/10.1159/000442512>.
25. Bruno M.T., Scalia G., Cassaro N., Boemi S. Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, No. 1. 444. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06946-7>.
26. Zhao M., Zhou D., Zhang M., Kang P., Cui M., Zhu L., Luo L. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis // *PeerJ*. 2023. Vol. 11. e16247. <https://doi.org/10.7717/peerj.16247>.
27. Na J., Li Y., Wang J., Wang X., Lu J., Han S. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer // *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. 1220522. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1220522>.
28. Feng R.M., Wang Z.M., Smith J.S., Dong L., Chen F., Pan Q.J. et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China // *Journal of Clinical Virology*. 2018. Vol. 99–100. P. 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.015>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 08.12.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина. Вклад в сбор данных — Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина. Вклад в анализ данных и выводы — Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина. Вклад в подготовку рукописи — Е. В. Касаткин, Л. В. Лялина.

Сведения об авторах:

Касаткин Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, 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; главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер № 8»; 195112, Санкт-Петербург, Новочеркасский пр., д. 29/10; e-mail: kasatkine@gmail.com; ORCID 0000–0003–0029–7150; SPIN-код 6533–1600;

Лялина Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: lvyalina777@yandex.ru; ORCID 0000–0001–9921–3505; SPIN-код 2213–9023.

УДК 616.981.21/.958.7:578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-34-43>

ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВ TAT, REV И VPU ВИЧ-1 СУБ-СУБТИПА А6 У ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ СПИД

¹Л. А. Протасова, ¹А. А. Антонова, ¹К. А. Голidonova, ¹Е. С. Крупинская, ²Т. И. Богатырева, ¹Л. Н. Гликина,
¹А. Г. Прилипов, ¹А. И. Кузнецова*

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

²Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Симферополь, Россия

Цель исследования. Изучить характеристики вирусных белков Tat, Rev и Vpu у пациентов, инфицированных вариантами ВИЧ-1 суб-субтипа А6 с подтвержденным диагнозом СПИД.

Материалы и методы. Проводился сравнительный анализ генетического разнообразия белков в двух группах пациентов: с установленным диагнозом СПИД (25 человек) и без установленного диагноза СПИД (62 человека). Анализировались образцы цельной крови пациентов, наблюдавшихся в ГБУЗ Республики Крым «Центре профилактики и борьбе со СПИДом». Проводили выделение провирусной ДНК, амплификацию соответствующих областей генома, генотипирование, перевод последовательностей нуклеотидов в последовательность аминокислот, выявление аминокислотных замен с достоверно значимой разницей в частоте встречаемости в двух анализируемых группах.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты, вошедшие в исследование, были инфицированы ВИЧ-1 суб-субтипа А6. У пациентов с установленным диагнозом СПИД следующие замены встречались достоверно чаще: в Tat — T77A и T97P, в Rev — V16A, Q74H, R50N, в Vpu — V10I, L33I. Большинство обозначенных замен расположены в позициях, перекрывающихся линейными эпитопами, что может свидетельствовать о селективном давлении иммунной системы по обозначенным позициям.

Заключение. Замены V16A в Rev и V10I в Vpu отмечены для проведения дополнительного изучения, так как расположены в позициях аминокислотных остатков, потенциально вовлеченных во взаимодействия с ингибиторами функциональной активности данных белков.

Ключевые слова: ВИЧ-1, СПИД, суб-субтип А6

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

FEATURES OF TAT, REV, AND VPU PROTEINS OF HIV-1 SUB-SUBTYPE A6 IN PATIENTS WITH AN ESTABLISHED DIAGNOSIS OF AIDS

¹L. A. Protasova, ¹A. A. Antonova, ¹K. A. Golidonova, ¹E. S. Krupinskaya, ²T. I. Bogatyreva, ¹L. N. Glinkina, ¹A. G. Prilipov,
¹A. I. Kuznetsova*

¹National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

²Center for the Prevention and Control of AIDS, Simferopol, Russia

The aim. To study the characteristics of the viral proteins Tat, Rev and Vpu in patients infected with HIV-1 sub-subtype A6 variants with a confirmed diagnosis of AIDS.

Materials and methods. The comparative analysis of the genetic diversity in proteins was conducted in two groups of patients: with an established diagnosis of AIDS (25 people) and without an established diagnosis of AIDS (62). Whole blood samples from patients observed at the AIDS Prevention and Control Center of the Republic of Crimea were analyzed. Proviral DNA was isolated, the corresponding genomic regions were amplified, genotyping was performed, nucleotide sequences were converted to amino acid sequences, and amino acid substitutions with significantly different frequencies were identified between the two groups.

Results and discussion. All patients included in the study were infected with HIV-1 subtype A6. The following substitutions were significantly more common in patients diagnosed with AIDS: T77A and T97P — in Tat, V16A, Q74H and R50N — in

Rev, V10I and L33I — in Vpu. Most of these substitutions are located at positions overlapping linear epitopes, which may indicate selective pressure from the immune system at these positions.

Conclusion. V16A in Rev and V10I in Vpu are marked for further study, as they are located at amino acid residue positions potentially involved in interactions with the inhibitors of the functional activity of these proteins.

Keywords: HIV-1, AIDS, sub-subtype A6

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

© Протасова Л.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Протасова Л.А., Антонова А.А., Голidonova К.А., Крупинская Е.С., Богатырева Т.И., Глинкина Л.Н., Прилипов А.Г., Кузнецова А.И. Особенности белков TAT, REV и VPU ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с установленным диагнозом СПИД // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 34–43, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-34-43>.

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

For citation: Protasova L.A., Antonova A.A., Golidonova K.A., Krupinskaya E.S., Bogatyreva T.I., Glinkina L.N., Prilipov A.G., Kuznetsova A.I. Features of TAT, REV, and VPU proteins of HIV-1 Sub-subtype A6 in patients with an established diagnosis of AIDS // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 34–43, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-34-43>.

Введение. При передачи ВИЧ-инфекции селективное давление иммунной системы формирует так называемое «бутылочное горлышко». Иницирует инфекцию, как правило, один вариант вируса, который отличается от доминирующих квазивидов в циркулирующей популяции вируса у хронически инфицированного партнера [1]. Затем при развитии инфекции начинается коэволюционирование вируса и иммунной системы пациента [2]. Исследование эволюции квазивидов ВИЧ-1 при практически одновременном заражении семейной пары показало, что на ранних стадиях заражения квазивиды вируса, полученные от обоих супругов, плотно группировались на филогенетическом дереве. Однако со временем отмечалось увеличение генетического разнообразия и распределение квазивидов становилось все более рассеянным, что свидетельствует о быстрой эволюции ВИЧ-1 под давлением иммунной системы человека [3]. Также известно, что в процессе коэволюции вируса и иммунной системы вирус может менять свои свойства. Наиболее хорошо изучено изменение клеточного тропизма ВИЧ-1: переход от CCR5-вариантов вируса к CXCR4-вариантам в процессе инфекции [4].

Уже в исследованиях, проведенных в 90-е годы XX века, была отмечена иммуногенность как регуляторных вирусных белков Tat и Rev, которые координируют транскрипцию вирусного генома и экспрессию вирусных белков, так и вспомогательного белка Vpu, который создает оптимальные

условия для репликации вируса [5, 6]. Также в научных работах было определено наличие эпипетов в вышеуказанных вирусных белках [7–9].

Таким образом, белки Tat, Rev и Vpu попадают под селективное действие иммунной системы хозяина. Высокое селективное давление иммунной системы может благоприятствовать вирусам с более низкой репликативной способностью, а ослабление селективного давления иммунной системы будет формировать преимущества для квазивидов с высокой скоростью репликации [10]. Так, было показано, что варианты белка Vpu, циркулирующие у пациентов из группы «элитных контроллеров», обладали сниженной функциональной способностью по сравнению с вариантами Vpu, характерными для пациентов с обычным течением заболевания [11]. Более того, ранее проведенные исследования обозначили натуральные вариации в аминокислотных последовательностях белков Tat, Rev и Vpu, ассоциированные как с изменением функциональной активности белков, так различной степенью патогенеза [12–15].

Имеющиеся к настоящему времени знания о функциональных свойствах белка Tat позволяют рассматривать его в качестве ключевой мишени для создания терапевтической вакцины [16]. Изучалась потенциальная возможность конструирования средств терапии ВИЧ-инфекции на основе белка Rev, однако пока данный подход не смог войти в клиническую практику [17]. Недавно был

разработан ингибитор белка Vpu — ВІТ225, показавший при применении вместе с антиретровирусной терапией свою безопасность и хорошую переносимость. При этом, у пациентов, принимавших ВІТ225, была отмечена модуляция воспалительных и иммунных функций [18]. Таким образом, изучение ассоциаций между клинико-лабораторными данными пациентов и особенностями вышеуказанных вирусных белков может быть использовано при создании средств терапии, а также расширит знаний о патогенезе ВИЧ-инфекции.

В России, несмотря на постепенно увеличивающееся генетическое разнообразие вариантов ВИЧ-1, на протяжении нескольких десятилетий наиболее широко распространенным вариантом вируса остается суб-субтип А6 [19]. Ранее мы уже проводили сравнение генетического разнообразия белков Tat, Rev и Vpu у пациентов со второй, третьей и четвертыми стадиями заболевания, инфицированных ВИЧ-1 суб-субтипа А6. Нами были отмечены замены аминокислот, которые достоверно чаще встречались у пациентов с более ранними стадиями заболевания [20–22]. Пациентов с глубокими нарушениями иммунной системы на фоне развития ВИЧ-

количество аллелей белка Vpu уменьшается, что свидетельствует о наличии селекции штаммов вируса на поздних стадиях заболевания [24].

Целью данного исследования было изучение особенностей вирусных белков Tat, Rev и Vpu у пациентов инфицированных вариантами ВИЧ-1 суб-субтипа А6 с установленным диагнозом СПИД.

Материалы и методы. Образцы цельной крови были собраны с информированного согласия пациентов, наблюдавшихся в ГБУЗ Республики Крым «Центре профилактики и борьбе со СПИДом», и на основании одобрения Комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России (протокол № 2 от 04.02.2016). Забор крови осуществляли единоразово, в 2016–2017 гг. Для сбора эпидемиолого-демографических и клиническо-лабораторных данных использовалась электронная база данных «РусИДА (RuSIDA)», разработанная нами ранее [25]. Пациентов распределяли на группы на основании постановки диагноза СПИД: группа ЛЖВ с диагностированным СПИДом и группа ЛЖВ без СПИДа. Характеристики групп пациентов, участвовавших в исследовании, представлены в табл. 1.

Характеристики исследуемых групп ВИЧ-инфицированных пациентов

Таблица 1

Table 1

Characteristics of the study groups of HIV-infected patients

Характеристики	Группа ВИЧ+ пациентов с диагностированным СПИДом, абс.	Группа ВИЧ+ пациентов без СПИДа, абс.
Всего пациентов	25	62
М	19	31
Ж	6	31
Возраст, лет, среднее значение [диапазон]	42 [32–56]	39 [18–64]
Гетеро	12	49
ПИН	12	10
Перинатально	0	2
Неизвестно	1	1
Вирусная нагрузка Іg РНК, копий/мл [диапазон]	4,6 [3,1–6,1]	4,3 [2,4–6]
CD4, кл/мкл [диапазон]	142,6 [20–521]	333,7 [92–759]
Антиретровирусная терапия		
На основе ИП	14	25
На основе ННИОТ	9	29
На основе ИИ	2	2
Неизвестно	0	6

инфекции выделяют в особую группу — пациенты с установленным диагнозом СПИД [23]. При изучении разнообразия белка Vpu у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 субтипа В, было показано, что по мере прогрессирования заболевания у пациентов

Изоляция ДНК из мононуклеарных клеток периферической крови осуществлялась на автоматизированной станции DNA/RNA Extractor Quicube (QIAGEN, Германия), следуя протоколу, предоставленному компанией-производителем.

Последовательности фрагментов генома ВИЧ-1, кодирующие белки Tat, Rev и Vpr, получали in house-методом путем двухстадийной Nested ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру. Для амплификации фрагмента генома, кодирующего первый экзон гена *tat* и первый экзон гена *rev*, а также ген *vpr* на первой стадии ПЦР использовали праймеры: 5'-CAGAATTGGGTGCCAACATAGCAG-3' и 5'-GCCCAGACATTGTGTA CTCTTTATC-3', — на второй стадии: 5'-GTGCCAACATAGCAGAATAGGC-3' и 5'-GCATCTCTCCACACAGGTAC-3'. Получали ПЦР-продукт длиной 583 н.о. Для амплификации фрагмента генома, кодирующего второй экзон гена *tat* и второй экзон гена *rev* на первой стадии ПЦР использовали праймеры: 5'-CCAGCAGGAAAAGATGAACAAG -3' и 5'-TGTCTGATTCTCCTAGGTAT-3', — на второй стадии: 5'-AGGCAGGGATACTCACCC-3' и T2R2o 5'-ATAACCSTATCTGTCCCTCAGCTAC-3'. Получали ПЦР-продукт длиной 364 н.о. Для очистки полученных ПЦР-продуктов применялся коммерческий комплект Clean S-Cap (производитель «Евроген», Россия). Определение нуклеотидных последовательностей фрагментов генома проводили дидезокси-методом по Сэнгеру с праймеров второй стадии и с использованием автоматического секвенатора (ABI Prism 3130, Applied Biosystems, США). На основе полученных электрофореграмм в программе SeqMan II версии 6.1 (DNA-STAR Inc, США) формировали нуклеотидные последовательности анализируемых фрагментов генома. Для осуществления попарного и множественного выравнивания сформированных последовательностей работали с применением модуля ClustalW, интегрированного в программный комплекс AliView [26]. В случае, если в созданных выравниваниях обнаруживались проблемные участки, их коррекция проводилась «вручную».

Генотипирование полученных последовательностей проводили по каждому гену отдельно. При этом в связи с большей длиной фрагмента генома при генотипировании гена *tat* анализировали первый экзон, гена *rev* — второй экзон. Для первичной идентификации генетических вариантов ВИЧ-1 применяли ряд специализированных программ: COMET HIV-1 [27], HIVseq [28] и REGA HIV subtyping tool v3.46 [https://www.genomedetective.com/app/typingtool/hiv, доступ от 08.10.2025]. Полученные результаты подтверждались при помощи филогенетического анализа, как было описано ранее [22]. Дальнейший анализ выполнялся на нуклеотидных последовательностях ВИЧ-1 суб-субтипа А6.

Полученные нуклеотидные последовательности были классифицированы в две группы, согласно клинко-лабораторным данным пациентов, от которых они были получены: группа ВИЧ+ пациентов без СПИДа и группа ВИЧ+ пациентов со СПИДом. Затем был проведен контроль качества полученных нуклеотидных последовательностей и перевод нуклеотидных последовательностей в аминокислотные при помощи программы Bioinformatics (https://www.bioinformatics.org/sms2/translate.html, доступ от 24.09.2025).

В программе MEGA v. 10.2.2. (www.megasoftware.net, доступ от 24.09.2025) сформированные аминокислотные последовательности были выравнены относительно референсных последовательностей белков Tat, Rev и Vpr вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа А6, полученных в ранее проведенном исследовании [29]. При этом, при анализе фрагмента белка Tat, кодируемого первым экзоном, Tat1, анализировались аминокислотные остатки с 1 по 71, фрагмента белка Tat, кодируемого вторым экзоном — с 73 по 101, Tat2. При анализе фрагмента белка Rev, кодируемого первым экзоном, Rev1, — аминокислотные остатки с 1 по 25, а фрагмента белка Rev, кодируемого вторым экзоном, Rev2, — с 27 по 123. Для каждого анализируемого белка в каждой группе выявляли аминокислотные замены относительно референсных последовательностей белков Tat, Rev и Vpr ВИЧ-1 суб-субтипа А6. Для белков Tat и Rev анализ проводился отдельно для фрагментов белков, кодируемых первым и вторым экзонами. Затем для каждого анализируемого белка определялись сайты со статистически значимыми достоверными различиями в частоте встречаемости между двумя анализируемыми группами при использовании критерия χ^2 ($p < 0,05$) с применением программы Statistics из пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и их обсуждение. В течение ко-эволюции с организмом хозяина микроорганизмы выработали широкий спектр стратегий, которые позволяют им обходить защитные системы иммунитета и создавать благоприятную для себя среду внутри организма-хозяина. Выделяют три основных вида стратегии: «тайное присутствие», которое помогает патогену избегать распознавание иммунной системой, «саботаж» — нарушение функционирования иммунной системы, «эксплуатация» — применение защитных сил организма для достижения собственных целей [30]. ВИЧ-1 в процессе развития инфекции использует все три

вида вышеперечисленных стратегий. Так, на ранних стадиях развития инфекции эволюционируют участки генома вируса, изменения в которых могут способствовать ускользанию вируса от общих ранних иммунных реакций, а также помогать быстрому размножению в организме нового хозяина и определять реверсию менее приспособленных форм вируса, которые были ранее отобраны под селективным воздействием иммунной системы предыдущего хозяина [31]. Существует предположение, что при естественном течении заболевания посредством непрерывного возникновения мутаций и эволюции ВИЧ в конечном итоге вырывается из-под контроля иммунной системы, что приводит прогрессированию инфекции до стадии СПИДа [32]. Известно, что истощение лимфоцитов при ВИЧ-инфекции связано как с гибелью инфицированных клеток, так и с апоптозом неинфицированных соседних клеток, так называемых «клеток свидетелей». При этом апоптоз «клеток свидетелей» может вызываться регуляторными и вспомогательными белками вируса [33, 34]. В данной работе исследовались генетическая вариабельность регуляторных белков Tat, Rev и вспомогательного белка Vpr у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 суб-субтипом А6 с установленным диагнозом СПИД.

При проведении анализа были получены нуклеотидные последовательности первого экзона гена *tat* (*tat1*) для 85 пациентов, первого экзона гена *rev* (*rev1*) для 55 пациентов, гена *vpr* для 87 пациентов, второго экзона гена *tat* (*tat2*) для 58 пациентов, второго экзона гена *rev* (*rev2*) для 57 пациентов. После проведения контроля качества полученных последовательностей две последовательности первого экзона *rev* и одна последовательность первого экзона *tat* были исключены из последующего анализа. В табл. 2 указано количество нуклеотидных последовательностей каждого фрагмента генома, которые вошли в дальнейший анализ.

Полученные нуклеотидные последовательности были депонированы в международную базу данных генотипов GenBank со следующими номерами: PX473158–PX473385.

По результатам как первичной идентификации генетических вариантов ВИЧ-1, так и последующего филогенетического анализа все исследуемые нуклеотидные последовательности образовали достоверные кластеры с нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1 суб-субтипа А6 (рисунок).

Таблица 2

Количество нуклеотидных последовательностей анализируемых участков генома в двух группах

Table 2

Number of nucleotide sequences of analyzed genome regions in two groups

Фрагмент генома	Группа ВИЧ+ пациентов без СПИДа, абс.	Группа ВИЧ+ пациентов с диагностированным СПИДом, абс.
<i>tat1</i>	24	60
<i>rev1</i>	16	39
<i>vpr</i>	25	62
<i>tat2</i>	20	38
<i>rev2</i>	17	40

В табл. 3 указаны замены, которые встречались со статистически достоверными различиями ($p<0,05$) в двух группах пациентов.

Таблица 3

Аминокислотные замены со статистически значимыми различиями в двух сравниваемых группах пациентов

Table 3

Amino acid substitutions with statistically significant differences in the two compared patient groups

Замена	Группа ВИЧ+ пациентов без СПИДа, абс.	Группа ВИЧ+ пациентов с диагностированным СПИДом, абс.	P
Tat1			
V36I	n=24 6	n=60 31	0,027
H54Q	5	3	0,026
Tat2			
T77A	n=20 2	n=38 0	0,0473
T97P	n=19 7	n=37 4	0,0203
Rev1			
T14S	n=16 3	n=39 1	0,0358
V16A	2	0	0,0245
Rev2			
R50N	n=17 6	n=40 3	0,009
Q74H	3	0	0,007
S114F	2	0	0,028
Vpr			
V10I	n=25 4	n=62 0	0,002
L33I	8	5	0,005
N72D	9	10	0,043

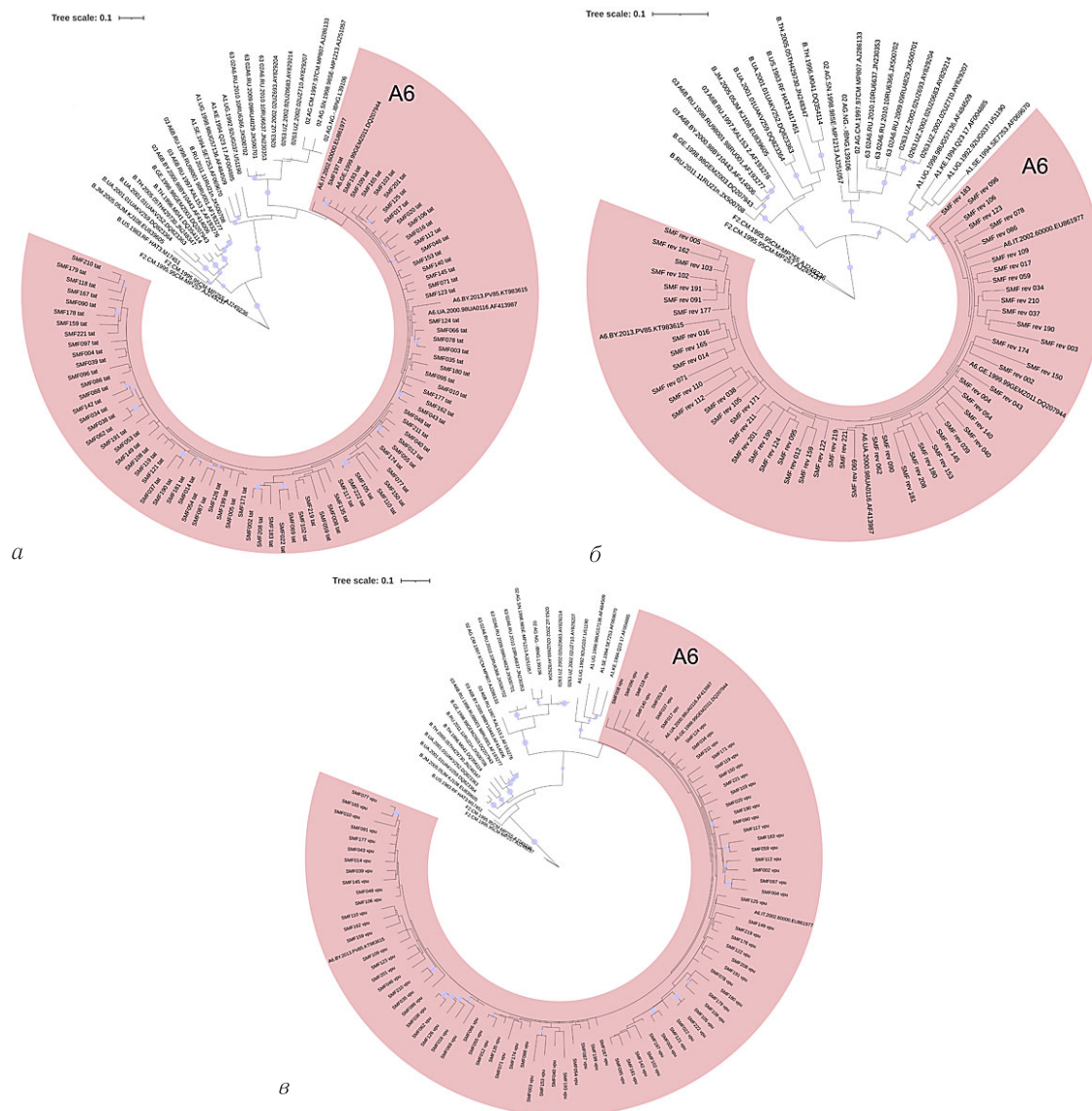


Рисунок. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов: *а* — *tat1* экзон ($N_{\text{общ}}=115$, $N_{\text{исследуемых}}=85$, модель замещения нуклеотидов: TVM+I+G4); *б* — *rev2* экзон ($N_{\text{общ}}=87$, $N_{\text{исследуемых}}=57$, модель замещения нуклеотидов: SYM+I+G4); *в* — *vpr* ($N_{\text{общ}}=117$, $N_{\text{исследуемых}}=87$, модель замещения нуклеотидов: GTR+I+G4). Исследуемые нуклеотидные последовательности подписаны с соответствующими префиксами: *_tat_*, *_rev_*, *_vpr_*. Остальные последовательности (без префиксов в названии) — референсные

Figure. Phylogenetic analysis of nucleotide sequences of genes: *а* — *tat1* exon ($N_{\text{total}}=115$, $N_{\text{subjects}}=84$, nucleotide substitution model: TVM+I+G4); *б* — *rev1* exon ($N_{\text{total}}=87$, $N_{\text{subjects}}=57$, nucleotide substitution model: SYM+I+G4); *в* — *vpr* ($N_{\text{total}}=117$, $N_{\text{subjects}}=87$, nucleotide substitution model: GTR+I+G4). The studied nucleotide sequences are signed with the corresponding prefixes: *_tat_*, *_rev_*, *_vpr_*. The other sequences (without prefixes in the name) are reference sequences

Две последовательности белка Tat2 (SMF96_tat2 и SMF03_tat2), полученные от пациентов с установленным диагнозом СПИД, содержали преждевременные стоп-кодоны в 87 и 100 положении соответственно, и одна последовательность белка Tat (SMF110_tat2), полученная от пациента без диагноза СПИД, — в 94 положении. В связи с этим при расчете статистической значимости после 87 положения выборка пациентов с диагнозом СПИД формировалась на основе 19 последовательностей, а после 100 положения — на основе

18 последовательностей. Одновременно после 94 положения выборка пациентов без диагноза СПИД формировалась на основе 37 пациентов.

Дополнительно для Tat1, Rev1, Rev2 и Vpr была введена поправка по Бонферрони: 0,025, 0,025, 0,017 и 0,017 соответственно. В результате в Tat1 замен с достоверно значимой разницей в частоте встречаемости в двух группах пациентов обнаружено не было. Тогда как в Rev1 и Rev2 замена V16A и замены R50N и Q74N соответственно, а в белке Vpr замены V10I и L33I достоверно чаще

встречались у пациентов с установленным диагнозом СПИД. В Tat2 замены T77A и T97P также достоверно чаще встречались у пациентов с установленным диагнозом СПИД.

В белке Tat участки, распознаваемые цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL/CD8+), не содержат аминокислотные позиции 77 и 97 (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/ctl/Tat.html>, доступ 08.10.2025). Два эпитопа Т-хелперов (CD4+ Т-клеток) покрывают позицию 77, тогда как позиция 97 не попадает в область картирования эпитопов Т-хелперов (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/helper/Tat.html>, доступ 08.10.2025). В целом, позиции 77 и 97, расположенные в шестом домене белка Tat, не входят в известные функционально значимые мотивы белка, а ранее проведенный анализ генетического разнообразия белка Tat у вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа А6 показал, что наличие замен T77A и T97P допускается у данного варианта вируса [20].

В белке Rev замены V16A и Q74N располагаются в областях, которые перекрываются множественными эпитопами цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL/CD8+) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/ctl/Rev.html>, доступ от 08.10.2025). Кроме того, V16A располагается в области, которая преимущественно покрывается эпитопами Т-хелперов (CD4+ Т-клеток) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/helper/Rev.html>, доступ от 08.10.2025). Следует отметить, что в ранее проведенном исследовании валин в 16 положении белка Rev отмечался как аминокислотный остаток, вступающий во взаимодействие с однодоменным антителом, Nb190, которое эффективно подавляет репликацию ВИЧ-1 воздействуя на белок Rev [35]. Также было показано, что 16 позиция в белке Rev имеет довольно низкий показатель эволюционной пластичности, менее 10 [36]. В связи с этим замену V16A следует отметить для возможного дальнейшего изучения. Замена R50N располагается в области одного эпитопа цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL/CD8+) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/ctl/Rev.html>, доступ от 08.10.2025) и в области одного эпитопа Т-хелперов (CD4+ Т-клеток) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/helper/Rev.html>, доступ от 08.10.2025). При этом данная позиция в белке Rev имеет средний уровень эволюционной пластичности. Это может свидетельствовать о том, что изменения в этой позиции допустимы и не оказывают заметного влияния на функциональные свойства белка [36].

Замены V10I и L33I располагаются в аминокислотных позициях белка Vpu, которые многократно перекрываются множественными эпитопами цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL/CD8+) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/ctl/Vpu.html>, доступ от 08.10.2025) и некоторыми эпитопами Т-хелперов (CD4+ Т-клеток) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/immunology/maps/helper/Vpu.html>, доступ от 08.10.2025).

При изучении свойств белка Vpu на примере референсного штамма pNL4-3 (AF324493.2) было отмечено, что аланин в 10 положении имеет функциональную значимость. Так, мотив из аланинов на N-конце белка Vpu штамма pNL4-3 образует поверхность, которая взаимодействует с трансмембранными спиралями некоторых клеточных мишеней белка Vpu, также была отмечена вовлеченность аланина в 10 положении в функцию подавление экспрессии клеточного белка тетерина, который обладает противовирусной активностью [37, 38]. Недавно были разработаны пилотные соединения, направленные на подавление функциональной активности белка Vpu, в том числе блокирующие ингибирование экспрессии тетерина [39]. В свете вышеизложенного замену в 10 положении валина на изолейцин целесообразно выделить для последующего, более углубленного анализа. Замена L33I в цитоплазматическом домене белка Vpu располагается вне α -спирелей, в связи с чем оценить ее возможную функциональную значимость пока не представляется возможным [38].

Заключение. Впервые проведено исследование характерных особенностей регуляторных белков Tat и Rev, а также вспомогательного белка Vpu у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 суб-субтипа А6, с установленным диагнозом СПИД. Определены аминокислотные замены, которые у пациентов с диагнозом СПИД встречались достоверно чаще. Показано, что преимущественно выявленные специфичные аминокислотные замены располагаются в позициях картирования линейных эпитопов, что может указывать на возможное влияние селективного отбора по данным позициям. Отдельно обозначены аминокислотные замены, которые потенциально могут иметь значение при создании терапевтических средств.

* * *

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shaw G.M., Hunter E. HIV transmission // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012. Vol. 2. P. 11. a006965. doi: 10.1101/cshperspect.a006965.
- Bonsignori M., Liao H.X., Gao F., Williams W.B., Alam S.M., Montefiori D.C., Haynes BF. Antibody-virus co-evolution in HIV infection: paths for HIV vaccine development // *Immunol Rev.* 2017. Vol. 275, No. 1. P. 145–160. doi: 10.1111/immr.12509.
- Yu F., Wen Y., Wang J., Gong Y., Feng K., Ye R., Jiang Y., Zhao Q., Pan P., Wu H., Duan S., Su B., Qiu M. The Transmission and Evolution of HIV-1 Quasispecies within One Couple: a Follow-up Study based on Next-Generation Sequencing // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 1404. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19783>.
- Mosier D.E. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? // *Curr. Opin HIV AIDS.* 2009. Vol. 4, No. 2. P. 125–130. doi: 10.1097/COH.0b013e3283223d61.
- Tähtinen M., Ranki A., Valle S.L., Ovod V., Krohn K. B-cell epitopes in HIV-1 Tat and Rev proteins colocalize with T-cell epitopes and with functional domains // *Biomed. Pharmacother.* 1997. Vol. 51, No. 10. P. 480–487. doi: 10.1016/s0753-3322(97)82330-x.
- Schneider T., Hildebrandt P., Rösnspeck W., Weigelt W., Pauli G. The antibody response to the HIV-1 specific «out» (vpu) protein: identification of an immunodominant epitope and correlation of antibody detectability to clinical stages // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1990. Vol. 6, No. 7. P. 943–950. doi: 10.1089/aid.1990.6.943.
- Buggert M., Norström M.M., Czarnecki C., Tupin E., Luo M., Gyllenstein K., Sönnernborg A., Lundegaard C., Lund O., Nielsen M., Karlsson A.C. Characterization of HIV-specific CD4+ T cell responses against peptides selected with broad population and pathogen coverage // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 7. e39874. doi: 10.1371/journal.pone.0039874.
- Sengupta S., Zhang J., Reed M.C., Yu J., Kim A., Boronina T.N., Board N.L., Wrabl J.O., Shenderov K., Welsh R.A., Yang W., Timmons A.E., Hoh R., Cole R.N., Deeks S.G., Siliciano J.D., Siliciano R.F., Sadegh-Nasseri S. A cell-free antigen processing system informs HIV-1 epitope selection and vaccine design // *J. Exp. Med.* 2023. Vol. 220, No. 7. e20221654. doi: 10.1084/jem.20221654.
- Walker L.E., Vang L., Shen X., Livingston B.D., Post P., Sette A., Godin C.S., Newman M.J. Design and preclinical development of a recombinant protein and DNA plasmid mixed format vaccine to deliver HIV-derived T-lymphocyte epitopes // *Vaccine.* 2009. Vol. 27, No. 50. P. 7087–7095. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.059.
- Jackson P.E., Tebit D.M., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Rev-RRE Functional Activity Differs Substantially Among Primary HIV-1 Isolates // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2016. Vol. 32, No. 9. P. 923–934. doi: 10.1089/AID.2016.0047.
- Chen J., Tibroni N., Sauter D., Galaski J., Miura T., Alter G., Mueller B., Haller C., Walker B.D., Kirchhoff F., Brumme Z.L., Ueno T., Fackler O.T. Modest attenuation of HIV-1 Vpu alleles derived from elite controller plasma // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No. 3: e0120434. doi: 10.1371/journal.pone.0120434.
- Mishra M., Vetrivel S., Siddappa N.B., Ranga U., Seth P. Clade-specific differences in neurotoxicity of human immunodeficiency virus-1 B and C Tat of human neurons: Significance of dicysteine C30C31 motif // *Ann. Neurol.* 2008. Vol. 63. P. 366–376. doi: 10.1002/ana.21292.
- Ruiz A.P., Ajasin D.O., Ramasamy S., DesMarais V., Eugenin E.A., Prasad V.R. A naturally occurring polymorphism in the HIV-1 Tat basic domain inhibits uptake by bystander cells and leads to reduced neuroinflammation // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 3308. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39531-5>.
- Jayaraman B., Fernandes J.D., Yang S., Smith C., Frankel A.D. Highly Mutable Linker Regions Regulate HIV-1 Rev Function and Stability // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41582-7>.
- Singh J., Pandey M., Ramachandran V.G., Banerjee A.C. Genetic and Functional Characterization of HIV-1 Vpu from HIV-1-Infected North Indian Population // *Biores Open Access.* 2020. Vol. 9, No. 1. P. 209–218. doi: 10.1089/biores.2020.0023.
- Ensoli B., Moretti S., Borsetti A., Maggiora MT., Buttò S., Picconi O., Tripiciano A., Sgadari C., Monini P., Cafaro A. New insights into pathogenesis point to HIV-1 Tat as a key vaccine target // *Arch. Virol.* 2021. Vol. 166, No. 11. P. 2955–2974. doi: 10.1007/s00705-021-05158-z.
- Jackson P.E.H., Dzihvhuho G., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Sequence and Functional Variation in the HIV-1 Rev Regulatory Axis // *Curr. HIV Res.* 2020. Vol. 18, No. 2. P. 85–98. doi: 10.2174/1570162X18666200106112842.
- Luscombe C.A., Avihingsanon A., Supparatpinyo K., Gatechompol S., Han W.M., Ewart G.D., Thomson A.S., Miller M., Becker S., Murphy R.L. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vpu Inhibitor, BIT225, in Combination with 3-Drug Antiretroviral Therapy: Inflammation and Immune Cell Modulation // *J. Infect Dis.* 2021. Vol. 223, No. 11. P. 1914–1922. doi: 10.1093/infdis/jiaa635.
- Lebedev A., Kireev D., Kirichenko A., Mezhenkaya E., Antonova A., Bobkov V., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Shemshura A. et al. The Molecular Epidemiology of HIV-1 in Russia, 1987–2023: Subtypes, Transmission Networks and Phylogenetic Story // *Pathogens.* 2025. Vol. 14. P. 738. <https://doi.org/10.3390/pathogens14080738>.
- Kuznetsova A., Kim K., Tumanov A., Munchak I., Antonova A., Lebedev A., Ozhmegova E., Orlova-Morozova E., Drobyshevskaya E., Pronin A. et al. Features of Tat Protein in HIV-1 Sub-Subtype A6 Variants Circulating in the Moscow Region, Russia // *Viruses.* 2023. Vol. 15. P. 2212. <https://doi.org/10.3390/v15112212>.

21. Кузнецова А.И., Ким К.В., Антонова А.А., Лебедев А.В., Ожмегова Е.Н., Туманов А.С., Мунчак Я.М., Орлова-Морозова Е.А., Пронин А.Ю., Прилипов А.Г., Казеннова Е.В. Вариабельность белка REV ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 3. С. 82–93. [Kuznetsova A.I., Kim K.V., Antonova A.A., Lebedev A.V., Ozhmegova E.N., Tumanov A.S., Munchak Ya.M., Orlova-Morozova E.A., Pronin A.Yu., Prilipov A.G., Kazennova E.V. Variability of rev protein in HIV-1 sub-subtype A6 in patients with different stages of HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*, 2024, Vol. 16, No. 3, pp. 82–93 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-82-93>.
22. Антонова А.А., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Ожмегова Е.Н., Туманов А.С., Мунчак Я.М., Орлова-Морозова Е.А., Пронин А.Ю., Прилипов А.Г., Кузнецова А.И. Вариабельность белка VPU ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 40–50. [Antonova A.A., Lebedev A.V., Kazennova E.V., Kim K.V., Ozhmegova E.N., Tumanov A.S., Munchak Ya.M., Orlova-Morozova E.A., Pronin A.Yu., Prilipov A.G., Kuznetsova A.I. Variability of VPU protein in HIV-1 sub-subtype A6 in patients with different stages of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 2, pp. 40–50 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-40-50>.
23. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Год утверждения: 2024. <https://base.garant.ru/409466667/?ysclid=mfz5agxqno56003697> (доступ от 25.09.2025) [Clinical guidelines. HIV infection in adults. Approved in 2024. <https://base.garant.ru/409466667/?ysclid=mfz5agxqno56003697> (accessed September 25, 2025) (In Russ.)].
24. Gondim M.V., da Silva J.X., Prosdociimi F., Leonardecz-Neto E., Franco O.L., Argañaraz E.R. Evidences for viral strain selection in late stages of HIV infection: an analysis of Vpu alleles // *Protein J*. 2012. Vol. 31, No. 2. P. 184–193. doi: 10.1007/s10930-011-9389-y.
25. Кузнецова А.И., Бобков В.Г., Лебедев А.В., Туманов А.С., Ким К.В. и др. RuSIDA: онлайн-ресурс для сбора, хранения и анализа эпидемиологического-демографических и клинико-лабораторных данных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 49–58 [Kuznetsova A.I., Bobkov V.G., Lebedev A.V., Tumanov A.S., Kim K.V. et al. RuSIDA: the online resource for the collection, storage and analysis of epidemiological, demographic and clinical laboratory data of patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 4, pp. 49–58 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-4-49-58>.
26. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets // *Bioinformatics*. 2014. Vol. 30, No. 22. P. 3276–3278. doi: 10.1093/bioinformatics/btu531.
27. Struck D., Lawyer G., Ternes A.M., Schmit J.C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification // *Nucleic acids research*. 2014. Vol. 42. e144. doi: 10.1093/nar/gku739.
28. Rhee S.Y., Kantor R., Katzenstein D.A., Camacho R., Morris L., Sirivichayakul S., Jorgensen L., Brigido L.F., Schapiro J.M., Shafer R.W. for the international Non Subtype B HIV-1 Working Group (2006). HIV-1 pol mutation frequency by subtype and treatment experience: extension of the HIVseq program to seven non-B subtypes // *AIDS*. 2006. Vol. 20, No. 5. P. 643–651.
29. Антонова А.А., Лебедев А.В., Ожмегова Е.Н., Шлыкова А.В., Лаповок И.А., Кузнецова А.И. Вариабельность неструктурных белков у вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа А6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1, sub-subtype A6), циркулирующих в разных регионах Российской Федерации // *Вопросы вирусологии*. 2024. Т. 69, № 5. С. 470–480. [Antonova A.A., Lebedev A.V., Ozhmegova E.N., Shlykova A.V., Lapavok I.A., Kuznetsova A.I. Variability of non-structural proteins in HIV-1 sub-subtype A6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1, sub-subtype A6) variants circulating in different regions of the Russian Federation. *Problems of Virology*, 2024, Vol. 69, No. 5, pp. 470–480 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-262>; EDN: <https://elibrary.ru/wbbkuq>.
30. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон // *Медицинская иммунология*. 2006. № 5–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-i-immunitet-strategii-obeih-storon> (дата обращения: 07.10.2025) [Zheleznikova G.F. Infection and immunity: strategies of both sides. *Medical Immunology*, 2006, No. 5–6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-i-immunitet-strategii-obeih-storon> (date of access: 07.10.2025) (In Russ.)].
31. Wood N., Bhattacharya T., Keele B.F., Giorgi E., Liu M., Gaschen B., Daniels M., Ferrari G., Haynes B.F., McMichael A., Shaw G.M., Hahn B.H., Korber B., Seoighe C. HIV evolution in early infection: selection pressures, patterns of insertion and deletion, and the impact of APOBEC // *PLoS Pathog*. 2009. Vol. 5, No. 5. e1000414. doi: 10.1371/journal.ppat.1000414.
32. Huang G., Takeuchi Y., Korobeinikov A. HIV evolution and progression of the infection to AIDS // *J. Theor. Biol*. 2012. Vol. 307. P. 149–159. doi: 10.1016/j.jtbi.2012.05.013.
33. Nardacci R., Perfettini J.L., Grieco L. et al. Syncytial apoptosis signaling network induced by the HIV-1 envelope glycoprotein complex: an overview // *Cell Death. Dis*. 2015. Vol. 6. e1846. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.204>.
34. Кузнецова А.И., Громов К.Б., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Туманов А.С., Ким К.В., Бобкова М.Р. Анализ особенностей белка Tat вируса иммунодефицита человека 1 типа суб-субтипа А6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1) // *Вопросы вирусологии*. 2021. Т. 66, № 6. С. 452–463. [Kuznetsova A.I., Gromov K.B., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Tumanov A.S., Kim K.V., Bobkova M.R. Analysis of Tat protein

- characteristics in human immunodeficiency virus type 1 sub-subtype A6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1). *Problems of Virology*. 2021, Vol. 66, No. 6, pp. 452–463 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.36233/05074088-83>.
35. Vercruysse T., Boons E., Venken T., Vanstreels E., Voet A. et al. Mapping the Binding Interface between an HIV-1 Inhibiting Intrabody and the Viral Protein Rev // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, No. 4. e60259. doi: [10.1371/journal.pone.0060259](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060259).
36. Lebedev A., Kim K., Ozhmegova E., Antonova A., Kazennova E., Tumanov A., Kuznetsova A. Rev Protein Diversity in HIV-1 Group M Clades // *Viruses*. 2024. Vol. 16. P. 759. <https://doi.org/10.3390/v16050759>.
37. Ramírez P.W., Sharma S., Singh R., Stoneham C.A., Vollbrecht T., Guatelli J. Plasma Membrane-Associated Restriction Factors and Their Counteraction by HIV-1 Accessory Proteins // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 9. P. 1020. doi: [10.3390/cells8091020](https://doi.org/10.3390/cells8091020).
38. González M.E. Vpu Protein: The Viroporin Encoded by HIV-1 // *Viruses*. 2015. Vol. 7, No. 8. P. 4352–4368. doi: [10.3390/v7082824](https://doi.org/10.3390/v7082824).
39. Robinson C.A., Lyddon T.D., Gil H.M., Evans D.T., Kuzmichev Y.V. et al. Novel Compound Inhibitors of HIV-1NL4-3 Vpu // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 817. doi: [10.3390/v14040817](https://doi.org/10.3390/v14040817).

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.10.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. И. Кузнецова. Вклад в сбор данных — Т. И. Богатырева. Вклад в анализ данных и выводы — Л. А. Протасова, А. А. Антонова, К. А. Голдоднова, Е. С. Крупинская, Л. Н. Глинкина, Т. И. Богатырева, А. Г. Прилипов, А. И. Кузнецова. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Антонова, А. И. Кузнецова.

Сведения об авторах:

Протасова Лариса Анатольевна — лаборант-исследователь лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: larisa.protasova.03@mail.ru; ORCID 0009–0001–0430–1578;

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

Голдоднова Кристина Андреевна — научный сотрудник лаборатории переносчиков инфекций федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kristi.dekor@mail.ru; ORCID 0000–0003–4832–6248; SPIN 7144–0241;

Крупинская Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории переносчиков инфекций федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: katekrupp@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1173–5590; SPIN 4884–0276;

Богатырева Татьяна Игоревна — заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; 295006, Республика Крым, Симферополь, ул. А. Невского, д. 27а; e-mail: tatyan-alferova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–0372–5563;

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

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

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

УДК 616.981.21/.958.7:578.53

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-44-53>

СЕЛЕКТИВНОЕ УСИЛЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКА PNOС С КОРЕЦЕПТОРАМИ ВИЧ-1 CCR5 И CXCR4 ПОД ДЕЙСТВИЕМ МИССЕНС-МУТАЦИЙ: ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ПРОГНОЗ

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

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

Целью данного исследования стала систематическая *in silico* оценка влияния естественных миссенс-мутаций PNOС на стабильность и энергию связывания его комплексов с CCR5 и CXCR4 для идентификации вариантов с повышенной аффинностью, потенциально пригодных для ингибирования вирусного проникновения.

Материалы и методы. Методами молекулярного моделирования с использованием алгоритма AlphaFold были построены трехмерные структуры комплексов белка PNOС дикого типа с CCR5 и CXCR4. На их основе с помощью программы FoldX смоделированы мутантные варианты PNOС, локализованные в сайтах контакта с рецепторами. Для количественной оценки эффекта мутаций проводились расчет изменения свободной энергии стабильности комплекса (Δ Stability) и энергии взаимодействия между белками (Δ Connection), анализ изменения количества атомарных контактов (Δ Contacts) и прогноз функциональной значимости замен с помощью алгоритма PolyPhen-2.

Результаты и их обсуждение. Показано, что PNOС дикого типа обладает более высокой предсказанной аффинностью к CXCR4 по сравнению с CCR5. Для комплекса PNOС-CCR5 был идентифицирован один кандидат (E50K), полностью удовлетворяющий строгим критериям отбора (снижение Δ Stability и Δ Connection, сохранение количества контактов, статус «benign»). Для комплекса PNOС-CXCR4 выявлен более широкий спектр значимых мутаций, среди которых четыре (F14L, S20N, R23K, V43M) соответствовали всем критериям. Особый интерес представляют мутации с селективным действием: E50K (улучшает связывание с CCR5, но ухудшает с CXCR4) и F14L (единственная мутация, улучшающая параметры связывания с обоими рецепторами).

Закключение. Впервые проведен систематический вычислительный анализ влияния миссенс-мутаций PNOС на его взаимодействие с корецепторами ВИЧ-1. Идентифицированы конкретные аминокислотные замены (E50K для CCR5; F14L, Q22P и другие для CXCR4), которые статистически значимо улучшают энергию связывания и стабильность комплексов. Эти мутантные формы PNOС представляют собой перспективных кандидатов для дальнейшей экспериментальной проверки их способности ингибировать связывание вируса с клеткой-мишенью и могут рассматриваться в качестве основы для разработки новых стратегий противовирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-1, корецепторы CCR5 и CXCR4, белок PNOС, миссенс-мутации, молекулярное моделирование, энергия связывания, *in silico*

*Контакт: Щемелев Александр Николаевич, tvildorm@gmail.com

SELECTIVE ENHANCEMENT OF PNOС PROTEIN BINDING TO HIV-1 CO-RECEPTORS CCR5 AND CXCR4 BY MISSENSE MUTATIONS: A COMPUTATIONAL ANALYSIS AND PREDICTION

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

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

The aim of this study was a systematic *in silico* evaluation of the effect of natural missense mutations in PNOС on the stability and binding energy of its complexes with CCR5 and CXCR4 to identify variants with enhanced affinity, potentially suitable for inhibiting viral entry.

Materials and methods. Three-dimensional structures of wild-type PNOС protein complexes with CCR5 and CXCR4 were built using molecular modeling methods with the AlphaFold algorithm. Based on these, mutant PNOС variants localized at the

receptor contact sites were modeled using the FoldX program. To quantitatively assess the mutation effects, we calculated the change in the complex stability free energy (Δ Stability) and the protein-protein interaction energy (Δ Connection), analyzed the change in the number of atomic contacts (Δ Contacts), and predicted the functional impact of the substitutions using the PolyPhen-2 algorithm.

Results and discussion. The wild-type PNOC was shown to have a higher predicted affinity for CXCR4 compared to CCR5. For the PNOC-CCR5 complex, one candidate (E50K) was identified that fully met the strict selection criteria (decrease in both Δ Stability and Δ Connection, preserved number of contacts, «benign» status). For the PNOC-CXCR4 complex, a broader spectrum of significant mutations was revealed, among which four (F14L, S20N, R23K, V43M) met all the criteria. Mutations with selective action are of particular interest: E50K (improves binding to CCR5 but impairs it for CXCR4) and F14L (the only mutation that improves binding parameters for both receptors).

Conclusion. For the first time, a systematic computational analysis of the impact of PNOC missense mutations on its interaction with HIV-1 co-receptors has been conducted. Specific amino acid substitutions (E50K for CCR5; F14L, Q22P, and others for CXCR4) that statistically significantly improve the binding energy and complex stability have been identified. These mutant PNOC forms represent promising candidates for further experimental validation of their ability to inhibit viral binding to the target cell and can be considered as a basis for developing new strategies for antiviral therapy.

Keywords: HIV-1, CCR5 and CXCR4 co-receptors, PNOC protein, missense mutations, molecular modeling, binding energy, *in silico*

*Contact: Shchemelev Aleksandr Nikolaevich, tvildorm@gmail.com

© Давыденко В.С. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Давыденко В.С., Шемелев А.Н., Останкова Ю.В., Тотолян А.А. Селективное усиление связывания белка PNOC с корецепторами ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4 под действием миссенс-мутаций: вычислительный анализ и прогноз // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 44–53, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-44-53>.

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

For citation: Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Totolian A.A. Selective enhancement of PNOC protein binding to HIV-1 co-receptors CCR5 and CXCR4 by missense mutations: a computational analysis and prediction // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 44–53, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-44-53>.

Введение. ВИЧ-инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается одной из наиболее серьезных проблем глобального общественного здравоохранения. Несмотря на успехи антиретровирусной терапии (АРТ), широкое распространение резистентных штаммов вируса и наличие побочных эффектов от длительного приема препаратов диктуют необходимость поиска новых терапевтических мишеней и стратегий [1–3]. Одним из ключевых и наиболее уязвимых этапов жизненного цикла ВИЧ является проникновение вириона в клетку-мишень. Этот процесс инициируется связыванием вирусного белка оболочки gp120 с клеточным рецептором CD4, что индуцирует конформационные изменения и создает условия для взаимодействия gp120 с корецептором, в роли которых преимущественно функционируют хемокиновые рецепторы CCR5 или CXCR4

[4–6]. Блокада этих корецепторов, по аналогии с естественным механизмом устойчивости, обусловленным делецией CCR5- Δ 32, представляет собой перспективный подход к ингибированию вирусного прикрепления [7, 8].

В рамках поиска новых эндогенных регуляторов взаимодействия ВИЧ с клеткой-хозяином ранее был проведен многоэтапный биоинформатический скрининг. В его ходе белок PNOC (prepro-nocisep-tin) идентифицирован в качестве одного из наиболее перспективных кандидатов, прошедших ранжирование на основе сетевого анализа, данных о тканевой коэкспрессии и сходства вовлеченных биологических путей с путями рецепторов CCR5, CXCR4, CCR2 и CD4 с последующей верификацией физического взаимодействия обнаруженных белков посредством моделирования в AlphaFold [9–11].

PNOС кодирует прекурсорный белок, который подвергается протеолитическому процессингу с образованием нескольких биологически активных пептидов, наиболее изученным из которых является ноцицептин (orphanin FQ) [12, 13].

Ноцицептин является эндогенным лигандом рецептора NOP (nociceptin opioid peptide receptor), принадлежащего к семейству опиоидных рецепторов. PNOС и его пептиды играют роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, включая модуляцию боли, стресс-ответ, тревожность, а также функции иммунной системы [14, 15]. Примечательно, что рецептор NOP, как и CCR5/CXCR4, принадлежит к надсемейству рецепторов, связанных с G-белками (GPCR), что указывает на потенциальную структурную и, возможно, функциональную пластичность относительно лигандов [16, 17].

В результате молекулярного моделирования с использованием алгоритма AlphaFold было предсказано взаимодействие белка PNOС с корецепторами CCR5 и CXCR4 [11, 18]. При анализе построенных моделей установлено, что относительно линейная структура PNOС способна формировать интерфейсы связывания с различными доменами рецепторов. Важно отметить, что в данных *in silico* условиях, без учета липидного бислоя, PNOС формировал контакты как с внеклеточными, так и с внутриклеточными участками CCR5 и CXCR4, что, вероятно, представляет собой артефакт моделирования изолированных белков и маловероятно в физиологическом контексте.

Несмотря на это ограничение, полученные модели представляют ценность для исследования. Во-первых, они служат уникальным инструментом для изучения молекулярных основ взаимодействия PNOС с корецепторами и идентификации аминокислотных остатков, критически важных для связывания. Во-вторых, функционально активные варианты, по аналогии с полиморфизмом CCR5-Δ32, потенциально способны модулировать восприимчивость к ВИЧ-инфекции, открывая перспективы для выявления естественных механизмов устойчивости [19, 20].

Таким образом, основной целью данного исследования являлась оценка влияния естественных миссенс-мутаций белка PNOС на стабильность и энергию связывания его комплексов с корецепторами ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4 для идентификации вариантов с потенциально повышенной аффинностью, которые могли бы рассматриваться

в качестве кандидатов для роли ингибиторов вирусного проникновения.

Цель. Провести систематический *in silico* анализ влияния естественных миссенс-мутаций белка PNOС на стабильность и энергию связывания его комплексов с корецепторами ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4 для идентификации вариантов с потенциально повышенной аффинностью.

Материалы и методы. Построение и подготовка базовой модели комплекса. Трехмерные структуры комплексов белка PNOС дикого типа (AAV38141.1) с рецепторами CCR5 (NP_001381712.1) и CXCR4 (EAX11616.1) были построены с использованием алгоритма AlphaFold Server [18]. Полученную модель дикого типа подвергли оптимизации с помощью процедуры «Repair PDB» в программе FoldX [21], интегрированной в пакет молекулярного моделирования YASARA [22] с целью устранения стерических конфликтов и стабилизации структуры в условиях *in silico* среды.

Отбор миссенс-мутаций и моделирование мутантных вариантов. Из базы данных UniProt получены сведения о несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмах белка PNOС [23]. Для дальнейшего анализа были отобраны мутации, локализованные в предсказанных сайтах контакта с рецепторами CCR5 и CXCR4. Модели мутантных вариантов были получены из энергетически оптимизированной структуры дикого типа с помощью алгоритма встроенного мутагенеза в FoldX.

Расчет свободной энергии взаимодействия между белками в комплексе. Для количественной оценки эффекта мутаций проведен расчет свободной энергии для всех полученных моделей с использованием алгоритма FoldX. Для каждой модели рассчитывались энергия стабильности комплекса (Complex Stability) и энергия взаимодействия между партнерами в комплексе (Connection energy). На основе этих расчетов определялась разница энергий (Δ Stability, Δ Connection) между мутантным и диким типом для каждого параметра.

Анализ интерфейса взаимодействия. Для всех смоделированных комплексов в программе UCSF ChimeraX [24] провели анализ интерфейса взаимодействия с подсчетом общего количества атомарных контактов и водородных связей. Рассчитывали суммарное число контактов (Σ Contacts = Контакты — стерические столкновения + водородные связи). Полученные значения

сравнивали с таковыми для комплексов дикого типа ($\Delta\text{Contacts}$).

Предсказание функциональной значимости мутаций. Для каждого полиморфного варианта с помощью алгоритма PolyPhen-2 выполнили прогноз функциональной значимости и потенциального нарушения функции белка [25]. Замены классифицировались как «probably damaging», «possibly damaging» и «benign».

Критерии оценки потенциально значимых мутаций. Для идентификации мутаций, представляющих наибольший интерес в контексте поиска естественных модуляторов взаимодействия ВИЧ с клеткой-хозяином, был применен комплексный критерий. Его целью являлось выявление вариантов, сочетающих повышенную стабильность комплекса и улучшенную энергию взаимодействия внутри комплекса с сохранением исходной функциональности белка и аналогичным или увеличенным количеством контактов. Соответственно, мутантный вариант PНОС классифицировали как потенциально значимый при одновременном выполнении следующих условий: снижение энергии стабильности комплекса ($\Delta\text{Stability} < 0$) и энергии взаимодействия ($\Delta\text{Connection} < 0$), сохранение или увеличение количества суммарных контактов ($\Delta\text{Contacts} \geq 0$), а также прогноз функционального эффекта как «benign» согласно PolyPhen-2.

Результаты и их обсуждение. В процессе исследования построены и проанализированы *in silico* модели комплексов белка PНОС дикого типа с рецепторами CCR5 и CXCR4. В ходе моделирования показано, что PНОС формирует обширные интерфейсы взаимодействия с обоими корецепторами, однако энергетические профили этих комплексов существенно различались. Энергия стабильности комплекса PНОС-CCR5 дикого типа составляла 71,91 ккал/моль, а энергия взаимодействия между белками в комплексе (Connection energy) –23,47 ккал/моль. В то же время для комплекса PНОС–CXCR4 дикого типа энергия стабильности комплекса была значительно ниже (37,63 ккал/моль), а энергия взаимодействия в комплексе существенно более отрицательной (–42,12 ккал/моль). Эти данные свидетельствуют о более высокой предсказанной аффинности PНОС к рецептору CXCR4 в условиях моделирования по сравнению с CCR5. При анализе интерфейсов взаимодействия обнаружено 200 суммарных контактов для комплекса с CCR5 и 231 кон-

такт для комплекса с CXCR4, что дополнительно подтверждает более обширное взаимодействие с последним.

Для комплекса PНОС-CCR5 обнаружен ограниченный набор мутаций, улучшающих связывание. Анализ 30 миссенс-мутаций PНОС в контексте комплекса с CCR5 показал, что большинство замен либо не оказывали значительного влияния на параметры связывания, либо приводили к их ухудшению. В результате отбора по комплексному критерию идентифицирован единственный кандидат — мутация E50K, для которой показано снижение энергии стабильности комплекса на 3,11 ккал/моль и улучшение энергии взаимодействия на 1,57 ккал/моль при сохранении количества контактов и статусе «benign». При анализе мутаций, соответствующих трем из четырех критериев, идентифицированы перспективные варианты с различными профилями. Для мутации T59I продемонстрировано значительное улучшение энергетических параметров ($\Delta\text{Stability} = -1,74$, $\Delta\text{Connection} = -0,96$) и увеличение количества контактов, однако данная мутация была предсказана как «possibly damaging». У мутации T59A зарегистрировано улучшение энергии взаимодействия между белками в комплексе при статусе «benign», но с выявленным снижением количества контактов. Для мутаций F14L и Q22P показан статус «benign» и продемонстрировано умеренное улучшение показателя энергии стабильности комплекса, однако первая мутация сопровождалась снижением количества контактов, а вторая — незначительным ухудшением энергии взаимодействия. У мутации M161T сохранились все параметры на уровне, близком к дикому типу, со статусом «benign». Особый интерес представляет мутация R148W, для которой зарегистрировано наибольшее улучшение энергии взаимодействия между белками ($\Delta\text{Connection} = -1,75$) среди всех изученных вариантов, однако статус данной мутации «probably damaging». Данные по всем проанализированным мутациям PНОС для комплексов с CCR5 представлены в табл. 1.

Для комплекса PНОС-CXCR4 обнаружен широкий спектр стабилизирующих мутаций. Анализ 40 миссенс-мутаций PНОС в комплексе с CXCR4 позволил выявить значительно большее количество функционально значимых вариантов по сравнению с CCR5. Четыре мутации полностью удовлетворяли строгим критериям отбора: F14L, S20N, R23K и V43M, продемонстрировали улучшение энергии взаимодействия между белками при

сохранении или улучшении остальных параметров и статусе «benign». Среди них у F14L показано наибольшее снижение энергии стабильности комплекса (–2,21 ккал/моль).

действия между белками (–4,54 и –1,99 ккал/моль соответственно) при увеличении количества контактов, но данные мутации были определены алгоритмом как «probably damaging». Для мутаций

Таблица 1

Разница (Δ) энергии стабильности, энергии взаимодействия и контактов между белками комплексов мутантных форм PNOС и CCR5 относительно аналогичного комплекса белков дикого типа, а также функциональный эффект мутаций белка PNOС

Table 1

Difference (Δ) in stability energy, interaction energy, and contact numbers between proteins in complexes of PNOС mutant forms and CCR5 relative to the analogous wild-type protein complex, as well as the functional effect of PNOС protein mutations

Мутация	ΔStability	ΔConnect	ΔContacts	Функциональный эффект
F14L	–0,23	–0,09	–5	Нейтральный
F18Y	0,06	0	–2	Потенциально нарушающий
S20N	1,77	0,34	0	Нейтральный
Q22P	–0,53	0,27	1	Нейтральный
L26V	1,64	0,73	–7	Нейтральный
E49D	3,47	2,51	–9	Высоковероятно нарушающий
E50D	0,7	0,36	2	Нейтральный
E50K	–3,11	–1,57	0	Нейтральный
V52G	0,95	–0,29	–3	Потенциально нарушающий
P54L	7,43	6,17	12	Нейтральный
P54R	7,6	4,77	–10	Нейтральный
P54S	2,63	1,85	–10	Нейтральный
T59A	–1,09	–0,5	–9	Нейтральный
T59I	–1,74	–0,96	2	Потенциально нарушающий
T62S	0,21	0,27	–1	Нейтральный
R148G	1,16	0,03	–3	Высоковероятно нарушающий
R148Q	–0,05	0,3	–9	Высоковероятно нарушающий
R148W	–0,66	–1,75	6	Высоковероятно нарушающий
E151K	0,5	0,58	0	Высоковероятно нарушающий
F152L	–0,73	–0,82	–11	Высоковероятно нарушающий
M153K	2,55	1,54	0	Высоковероятно нарушающий
M153L	0,06	0,74	1	Потенциально нарушающий
M153V	1,48	1,4	–1	Нейтральный
R154K	–0,36	0,15	–7	Высоковероятно нарушающий
Q155E	1,21	0,58	3	Потенциально нарушающий
Q155R	1,57	1,85	–10	Потенциально нарушающий
Y156H	–1,16	–1,08	–7	Высоковероятно нарушающий
L157F	–0,78	–0,86	–1	Высоковероятно нарушающий
L159P	0,19	0,91	–4	Высоковероятно нарушающий
M161T	–0,02	0,09	0	Нейтральный

Среди вариантов, соответствующих трем из четырех критериев, мутация Q22P отмечена в связи со значительным улучшением энергетических параметров (ΔStability = –4,05, ΔConnection = –3,62) при статусе «benign», несмотря на снижение количества контактов. У мутаций G135R и S139L обнаружили максимальное улучшение энергии взаимо-

V17A и Q155R констатировали умеренное улучшение энергии взаимодействия при статусе «benign», но для первой не обнаружено значимого изменения стабильности комплекса, а для второй наблюдали снижение количества контактов.

Для V43L, хоть и не соответствующей основным критериям, показано усиление взаимодействия в ком-

плексе и значительное увеличение количества контактов (+8) при статусе «benign». При этом F14L — единственный вариант с улучшающими параметры связыва-

ния для обоих рецепторов одновременно. Данные по всем проанализированным мутациям PNOС для комплексов с CXCR4 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Разница (Δ) энергии стабильности, энергии взаимодействия и контактов между белками комплексов мутантных форм PNOС и CXCR4 относительно аналогичного комплекса белков дикого типа, а также функциональный эффект мутаций белка PNOС

Table 2

Difference (Δ) in stability energy, interaction energy, and contact numbers between proteins in complexes of PNOС mutant forms and CXCR4 relative to the analogous wild-type protein complex, as well as the functional effect of PNOС protein mutations

Мутация	Δ Stability	Δ Connect	Δ Contacts	Функциональный эффект
S12N	0,57	−0,3	0	Потенциально нарушающий
F14L	−2,21	−0,56	0	Нейтральный
V17A	−0,5	−0,01	0	Потенциально нарушающий
F18Y	1,23	0,62	1	Потенциально нарушающий
S20N	−0,08	−0,25	2	Нейтральный
Q22P	−4,05	−3,62	−10	Нейтральный
R23K	−0,34	−0,08	0	Нейтральный
D40N	4,33	0,84	−1	Нейтральный
D40Y	4,81	−1,03	8	Потенциально нарушающий
E42Q	0,29	0,26	−3	Нейтральный
V43L	0,2	0,44	8	Нейтральный
V43M	−0,27	−1,19	1	Нейтральный
E49D	0,44	−0,09	−5	Высоковероятно нарушающий
E50D	−0,33	0,18	−9	Нейтральный
E50K	8,14	7,38	5	Нейтральный
P56L	0,38	0,14	0	Высоковероятно нарушающий
P56R	0,73	0,28	0	Высоковероятно нарушающий
R129K	0,16	0,07	−3	Высоковероятно нарушающий
G131V	1,58	−0,02	0	Высоковероятно нарушающий
G135R	−3,28	−4,54	9	Высоковероятно нарушающий
R137W	−1,43	−1,26	−8	Высоковероятно нарушающий
S139L	−3,04	−1,99	2	Высоковероятно нарушающий
R141K	0,92	1,11	−2	Высоковероятно нарушающий
L143S	0,94	3,18	0	Высоковероятно нарушающий
L143V	1,05	0,83	−3	Высоковероятно нарушающий
R148G	2,03	1,41	−9	Высоковероятно нарушающий
R148Q	0,49	1	−9	Высоковероятно нарушающий
R148W	0,12	0,58	−4	Высоковероятно нарушающий
F152L	0,08	−0,03	−4	Высоковероятно нарушающий
Q155E	0,01	0,05	−4	Потенциально нарушающий
Q155R	−0,45	−0,32	4	Потенциально нарушающий
Y156H	1,08	−0,17	3	Высоковероятно нарушающий
L159P	4,36	1,22	−5	Высоковероятно нарушающий
S163T	0,3	−0,36	0	Потенциально нарушающий
R167L	−0,01	0,11	0	Высоковероятно нарушающий
R167P	2,73	0,11	−3	Высоковероятно нарушающий
R167Q	0,43	0,11	0	Высоковероятно нарушающий
R167W	0,21	0,08	0	Высоковероятно нарушающий
L170P	1,81	0,01	−2	Высоковероятно нарушающий

Выявлены мутации с селективным и противоположным действием на связывание с разными корецепторами. Наиболее показательным примером служит мутация E50K. Как отмечено выше, для CCR5 она классифицирована как улучшающая. Однако в комплексе с CXCR4 эта же мутация проявляет резко негативный эффект, значительно повышая энергию взаимодействия ($\Delta\text{Connection} = +7,38$ ккал/моль) и дестабилизируя комплекс ($\Delta\text{Stability} = +8,14$ ккал/моль). Эти данные подчеркивают критическую роль остатка Glu50 для связывания с CXCR4 и его негативный вклад во взаимодействие с CCR5. Другой пример — мутация G135R, которая кардинально улучшает связывание с CXCR4, но практически не влияет на комплекс с CCR5. Таким образом, полученные результаты позволяют не только идентифицировать мутации, универсально усиливающие аффинность, но и выделить замены, которые могут избирательно блокировать один корецептор, не затрагивая другой.

Проведенное *in silico* исследование представляет собой систематический анализ влияния естественных миссенс-мутаций белка PNOС на его потенциальную способность к взаимодействию с корецепторами ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4. Полученные результаты требуют интерпретации в контексте фундаментальных представлений о механизмах вирусного проникновения и пластичности белок-белковых взаимодействий.

Прежде всего, выявленные различия в энергетических профилях комплексов дикого типа согласуются с данными о высокой конформационной пластичности хемокиновых рецепторов и их способности взаимодействовать с широким спектром лигандов [19, 20]. Значительно более высокая предсказанная аффинность PNOС к CXCR4, по сравнению с CCR5, позволяет предположить потенциальную роль этого белка в качестве естественного модулятора, в первую очередь для Х4-тропных штаммов ВИЧ-1.

Основной результат работы заключается в демонстрации того, что отдельные аминокислотные замены способны существенно модифицировать энергетический ландшафт взаимодействия PNOС с корецепторами. Согласно устоявшимся представлениям, изменение свободной энергии связывания на величину ≈ 1 ккал/моль считается биологически значимым [26]. Однако интерпретация данного показателя должна проводиться с осторожностью, поскольку указанный критерий характерен для *in vivo* моделей, а не для смоделированных *in*

silico условиях, где точность и биологическая значимость изменений могут отличаться из-за ограничений моделей и условий эксперимента. В данном исследовании для множества мутаций получены значения $\Delta\text{Connection energy}$, превышающие этот порог (например, G135R: $-4,54$ ккал/моль для CXCR4; E50K: $-1,57$ ккал/моль для CCR5), что указывает на качественное изменение функционального потенциала белка.

Повышенная стабильность комплекса PNOС с корецептором, характеризуемая более отрицательными значениями $\Delta\text{Stability}$ и $\Delta\text{Connection}$, свидетельствует об увеличении времени жизни этого комплекса [27]. Для эффективного блокирования прикрепления ВИЧ это критически важно, так как вирусная частица, сталкиваясь с занятым рецептором, будет неспособна к связыванию [28]. Более медленная диссоциация лиганда, которая часто коррелирует со стабильностью комплекса [29, 30], может обуславливать продолжительное блокирование сайта связывания для вирусного белка gp120 даже в условиях флуктуирующих концентраций пептидов *in vivo*.

Особый интерес представляет выявление мутаций с селективным действием. Мутация E50K, улучшающая связывание с CCR5 и резко ухудшающая его с CXCR4, демонстрирует, как точечная замена может изменить рецепторную специфичность. Этот вывод указывает на потенциальную возможность конструирования селективных блокаторов и требует дальнейшего структурного анализа.

Следует, однако, отметить ограниченную предсказательную силу отдельных параметров. Ярким примером является мутация Q22P для комплекса с CXCR4, которая демонстрирует одно из наиболее значительных улучшений энергии взаимодействия между белками, несмотря на снижение общего количества контактов. Этот факт подчеркивает преобладание влияния качества взаимодействий над их количеством [31, 32] и свидетельствует о необходимости более детального анализа природы и геометрии контактов.

Важным аспектом интерпретации является функциональный прогноз PolyPhen-2. Мутации, предсказанные как «probably damaging» (например, G135R для CXCR4), могут сохранять или усиливать связывающую способность, при этом нарушая нативную сигнальную функцию PNOС. В контексте создания ингибитора вирусного проникновения это можно рассматривать как желательное свойство, позволяющее избежать нежелательной

активации сигнальных путей. В то же время «benign»-мутации (такие как E50K для CCR5 или F14L/V43M для CXCR4) представляют особый интерес для изучения естественных механизмов модуляции восприимчивости к ВИЧ.

Примечательно, что F14L оказалась единственной мутацией, улучшающей параметры связывания для обоих рецепторов одновременно. Более широкий спектр усиливающих аффинность замен, выявленный для CXCR4, вероятно, обусловлен как большим количеством анализированных мутаций в этом локусе, так и фундаментальными особенностями биологии этих систем. В частности, известно, что PНОС и CXCR4 демонстрируют совместную экспрессию в ряде тканей (например, в центральной нервной системе) в отсутствие CCR5 [10], что гипотетически могло создать предпосылки для формирования более переменного и пластичного интерфейса взаимодействия между ними.

Таким образом, перспективным направлением дальнейших исследований представляется экспериментальная верификация влияния идентифицированных мутантных форм PНОС на функциональную активность рецепторов CCR5 и CXCR4, и, что наиболее важно, на их способность опосредовать прикрепление и проникновение ВИЧ-1 в клетки-мишени.

Заключение. В настоящем исследовании методом молекулярного моделирования впервые проведен систематический *in silico* анализ влияния естествен-

ных миссенс-мутаций белка PНОС на стабильность его комплексов с корецепторами ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4. Было показано, что профиль взаимодействия PНОС дикого типа различается для двух рецепторов и характеризуется более высокой предсказанной аффинностью к CXCR4. Идентифицирован ряд мутаций, способных улучшать энергетические параметры связывания. Для CCR5 перспективным кандидатом выступает мутация E50K, тогда как для CXCR4 обнаружен более широкий спектр значимых замен, включая Q22P и F14L. Особый интерес представляют мутация F14L как единственный вариант, улучшающий связывание с обоими рецепторами, а также мутация E50K, демонстрирующая селективное действие. Выявленные мутантные формы, которые сочетают улучшенную аффинность с сохранением или улучшением структурного интерфейса, представляют интерес для дальнейшей экспериментальной проверки их способности влиять на процесс прикрепления ВИЧ-1 и дальнейшего изучения в контексте поиска новых механизмов регуляции вирусной инфекции.

* * *

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

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Чурина М.А., Валутите Д.Э., Семенов А.В. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 4. С. 79–90. [Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov A.V. Molecular epidemiology and pharmaco-resistance of HIV in patients with antiretroviral therapy failure in Arkhangelsk district. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 79–90 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90>.
2. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Семенова Д.А., Давыденко В.С., Тотолян А.А. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99, № 1. С. 28–37. [Schemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Semenova D.A., Davydenko V.S., Totolian A.A. 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>.
3. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Найденова Е.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Чурина М.А., Виролайн П.А., Тотолян А.А. Генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в Калининградской области // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 4. С. 310–321. [Schemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Naidenova E.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Churina M.A., Virolainen P.A., Totolian A.A. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-119>.
4. Schemelev A.N., Davydenko V.S., Ostankova Yu.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 // *Viruses*. 2024. Vol. 16, No. 11. P. 1682. doi: <https://doi.org/10.3390/v16111682>.

5. Moore J., Trkola A., Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry // *Current Opinion in Immunology*. 1997. Vol. 9. P. 551–562. doi: [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(97\)80110-0](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(97)80110-0).
6. Yoon V., Fridkis-Hareli M., Munisamy S., Lee J., Anastasiades D., Stevceva L. The GP120 molecule of HIV-1 and its interaction with T cells // *Current Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 17, No. 8. P. 741–749. doi: [10.2174/092986710790514499](https://doi.org/10.2174/092986710790514499).
7. Ansari A.W., Heiken H., Moenkemeyer M., Schmidt R. E. Dichotomous effects of C-C chemokines in HIV-1 pathogenesis // *Immunology Letters*. 2007. Vol. 110. P. 1–5. doi: [10.1016/j.imlet.2007.02.012](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.02.012).
8. Garcia-Perez J., Rueda P., Staropoli I., Kellenberger E., Alcamí J., Arenzana-Seisdedos F., Lagane B. New insights into the mechanisms whereby low molecular weight CCR5 ligands inhibit HIV-1 infection // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286. P. 4978–4990. doi: [10.1074/jbc.M110.168955](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.168955).
9. Давыденко В.С., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Ануфриева Е.В., Кушнарева В.В., Тотолян А.А. Выявление генов человека, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе мультисетевого биоинформатического анализа // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024. Т. 16, № 4. С. 28–44. [Davydenko V.S., Ostankova Yu.V., Schemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Identification of human genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in disease pathogenesis based on multi-network bioinformatics analysis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 4, pp. 28–44 (In Russ.).] doi: [10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44](https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44).
10. Davydenko V.S., Ostankova Yu.V., Schemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Bioinformatically analyzed relationships between specific human genes associated with HIV attachment // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024. Vol. 14, No. 6. P. 1153–1168. doi: [10.15789/2220-7619-BAR-17830](https://doi.org/10.15789/2220-7619-BAR-17830).
11. Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Anufrieva E.V., Totolian A.A. Modeling Human Protein Physical Interactions Involved in HIV Attachment In Silico // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, No. 22. P. 11209. doi: [10.3390/ijms262211209](https://doi.org/10.3390/ijms262211209).
12. Allen R., Peng B., Pellegrino M., Miller E., Grandy D., Lundblad J., Washburn C., Pintar J. Altered Processing of Pro-Orphanin FQ/Nociceptin and Pro-Opiomelanocortin-Derived Peptides in the Brains of Mice Expressing Defective Prohormone Convertase 2 // *The Journal of Neuroscience*. 2001. Vol. 21, No. 16. P. 5864–5870. doi: [10.1523/jneurosci.21-16-05864.2001](https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-16-05864.2001).
13. Arjomand J., Evans C. Differential splicing of transcripts encoding the orphanin FQ/nociceptin precursor // *Journal of Neurochemistry*. 2001. Vol. 77. P. 720–729. doi: [10.1046/j.1471-4159.2001.00219.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00219.x).
14. Ubaldi M., Cannella N., Borruto A., Petrella M., Di Bonaventura M., Soverchia L., Stopponi S., Weiss F., Cifani C., Ciccocioppo R. Role of Nociceptin/Orphanin FQ-NOP Receptor System in the Regulation of Stress-Related Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 23. P. 12956. doi: [10.3390/ijms222312956](https://doi.org/10.3390/ijms222312956).
15. Palmer C., Meyrath M., Canals M., Kostenis E., Chevigné A., Szpakowska M. Atypical opioid receptors: unconventional biology and therapeutic opportunities // *Pharmacology & Therapeutics*. 2022. Vol. 232. P. 108014. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.108014](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108014).
16. Miller R., Thompson A., Trapella C., Guerrini R., Malfacini D., Patel N., Han G., Cherezov V., Calo G., Katritch V., Stevens R. The Importance of Ligand-Receptor Conformational Pairs in Stabilization: Spotlight on the N/OFQ G Protein-Coupled Receptor // *Structure*. 2015. Vol. 23, No. 12. P. 2291–2299. doi: [10.1016/j.str.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.str.2015.07.024).
17. Preti D., Calo G., Guerrini R. NOP-Targeted Peptide Ligands // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2019. Vol. 254. P. 237–270. doi: [10.1007/164_2018_198](https://doi.org/10.1007/164_2018_198).
18. Abramson J., Adler J., Dunger J., Evans R., Green T., Pritzel A., Ronneberger O., Willmore L., Ballard A.J., Bambrick J., Bodenstein S.W., Evans D.A., Hung C.C., O'Neill M., Reiman D., Tunyasuvunakool K., Wu Z., Žemgulytė A., Arvaniti E., Beattie C., Bertolli O., Bridgland A., Cherepanov A., Congreve M., Cowen-Rivers A.I., Cowie A., Figurnov M., Fuchs F. B., Gladman H., Jain R., Khan Y.A., Low C.M.R., Perlin K., Potapenko A., Savy P., Singh S., Stecula A., Thillaisundaram A., Tong C., Yakneen S., Zhong E.D., Zielinski M., Židek A., Bapst V., Kohli P., Jaderberg M., Hassabis D., Jumper J.M. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3 // *Nature*. 2024. Vol. 630, No. 8016. P. 493–500. doi: [10.1038/s41586-024-07487-w](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w).
19. Macdonald-Obermann J., Pike L. Extracellular domain mutations of the EGF receptor differentially modulate high-affinity and low-affinity responses to EGF receptor ligands // *Journal of Biological Chemistry*. 2024. Vol. 300. P. 105763. doi: [10.1016/j.jbc.2024.105763](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.105763).
20. Morningstar-Kywi N., Haworth I., Mosley S. Ligand-specific pharmacogenetic effects of nonsynonymous mutations // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2020. Vol. 30, No. 8. P. 167–177. doi: [10.1097/FPC.0000000000000424](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000424).
21. Schymkowitz J., Borg J., Stricher F., Nys R., Rousseau F., Serrano L. The FoldX web server: an online force field // *Nucleic Acids Research*. 2005. Vol. 33, Web Server issue. P. W382–W388. doi: [10.1093/nar/gki387](https://doi.org/10.1093/nar/gki387).
22. Krieger E., Vriend G. YASARA View — molecular graphics for all devices — from smartphones to workstations // *Bioinformatics*. 2014. Vol. 30, No. 20. P. 2981–2982. doi: [10.1093/bioinformatics/btu426](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu426).
23. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2025 // *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, Database issue. P. D609–D617. doi: [10.1093/nar/gkae1010](https://doi.org/10.1093/nar/gkae1010).

24. Meng E.C., Goddard T.D., Pettersen E.F., Couch G.S., Pearson Z.J., Morris J.H., Ferrin T.E. UCSF ChimeraX: Tools for structure building and analysis // *Protein Science*. 2023. Vol. 32, No. 10. P. e4792. doi: 10.1002/pro.4792
25. Adzhubei I., Jordan D. M., Sunyaev S. R. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2 // *Current Protocols in Human Genetics*. 2013. Vol. 76. P. 7.20.1–7.20.41. doi: 10.1002/0471142905.hg0720s76
26. Suruzhon M., Bodnarchuk M., Ciancetta A., Viner R., Wall I., Essex J. Sensitivity of binding free energy calculations to initial protein crystal structure // *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2021. Vol. 17, No. 3. P. 1806–1821. doi: 10.1021/acs.jctc.0c00972
27. Toyama B., Savas J., Park S., Harris M., Ingolia N., Yates J., Hetzer M. Identification of long-lived proteins reveals exceptional stability of essential cellular structures // *Cell*. 2013. Vol. 154, No. 5. P. 971–982. doi: 10.1016/j.cell.2013.07.037.
28. Xiao T., Cai Y., Chen B. HIV-1 entry and membrane fusion inhibitors // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 735. doi: 10.3390/v13050735.
29. Garda Z., Nagy V., Rodríguez-Rodríguez A., Pujales-Paradela R., Patinec V., Angelovski G., Tóth É., Kálmán F., Esteban-Gómez D., Tripier R., Platas-Iglesias C., Tircsó G. Unexpected trends in the stability and dissociation kinetics of lanthanide(III) complexes with cyclen-based ligands across the lanthanide series // *Inorganic Chemistry*. 2020. Vol. 59, No. 9. P. 6242–6260. doi: 10.1021/acs.inorgchem.0c00520.
30. Gustavsson M., Dyer D., Zhao C., Handel T. Kinetics of CXCL12 binding to atypical chemokine receptor 3 reveal a role for the receptor N terminus in chemokine binding // *Science Signaling*. 2019. Vol. 12, No. 606. P. eaaw3657. doi: 10.1126/scisignal.aaw3657.
31. Ferenczy G., Kellermayer M. Contribution of hydrophobic interactions to protein mechanical stability // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2022. Vol. 20. P. 1946–1956. doi: 10.1016/j.csbj.2022.04.025.
32. Koehl P., Delarue M. Polar and nonpolar atomic environments in the protein core: implications for folding and binding // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 1994. Vol. 20, No. 3. P. 264–278. doi: 10.1002/prot.340200307.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 22.11.2025 г.

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

Сведения об авторах:

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

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;

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;

Тотолян Арег А. — академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, 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; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0003–4571–8799.

УДК 616.981.21/.958.7:616.24-002.5:616-072.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-54-63>

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

^{1,2,3}М. В. Синицын, ¹С. В. Быков*, ^{1,3}М. Н. Решетников, ²А. Б. Перегудова, ¹Г. Н. Холмогорова, ¹П. А. Бравый¹Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель исследования: установить частоту встречаемости оппортунистических инфекций (ОИ) у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в зависимости от выраженности иммуносупрессии и оценить роль эндоскопии в диагностике сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты стационарного больного за 2023 год 170 пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, которым проводилась диагностическая бронхоскопия и эзофагогастродуоденоскопия с забором диагностического материала на ОИ.

Результаты. Спектр и частота встречаемости сопутствующих ОИ, кроме туберкулеза, были следующими: кандидоз пищевода у 37 человек (21,8%), ЦМВИ у 24 человек (14,2%), пневмоцистная пневмония у 6 человек (3,6%), микобактериоз у 4 человек (2,4%), саркома Капоши у 4 человек (2,4%), токсоплазмоз ЦНС у 2 человек (1,2%). Чувствительность и специфичность эндоскопической биопсии для диагностики кандидоза пищевода составила 100%; пневмоцистная пневмония и микобактериоз легких были верифицированы в 100% случаев при помощи бронхоальвеолярного лаважа.

Сравнительный анализ частоты встречаемости вторичных инфекционных поражений в зависимости от формы туберкулеза легких показал, что у пациентов с диссеминированным туберкулезом чаще диагностировался кандидоз пищевода (36,1% случаев, $p=0,005$), у пациентов с диссеминированным туберкулезом и казеозной пневмонией значительно чаще встречалась манифестная ЦМВИ (13,9% и 50% соответственно, $p=0,006$).

Анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с разным числом CD4-лимфоцитов в крови показал существенное преобладание кандидоза пищевода ($p<0,001$) и манифестной ЦМВИ ($p=0,01$) у пациентов с иммуносупрессией, при этом у пациентов с токсоплазмозом ЦНС, саркомой Капоши, НТМБ, пневмоцистной пневмонией и активной ЦМВИ различий в частоте выявления получено не было ($p>0,05$).

Заключение. Таким образом, эндоскопические методы диагностики имеют большую диагностическую ценность для выявления ОИ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Диссеминированный туберкулез легких был значимым предиктором развития таких ОИ, как кандидоз пищевода, манифестная ЦМВИ, пневмоцистная пневмония и микобактериоз, у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. При снижении количества CD4-лимфоцитов в крови при обследовании наиболее часто встречались признаки кандидоза и манифестной ЦМВИ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, оппортунистические инфекции, бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж

*Контакт: Быков Сергей Владимирович, serg.bykov73@mail.ru

POSSIBILITIES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTION

^{1,2,3}M. V. Sinitsyn, ¹S. V. Bykov*, ^{1,3}M. N. Reshetnikov, ²A. B. Peregudova, ¹G. N. Kholmogorova, ¹P. A. Bravyy¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia²National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim of the study: To establish the incidence of opportunistic infections (OI) in patients with HIV/tuberculosis co-infection depending on the severity of immunosuppression and to evaluate the role of endoscopy in the diagnosis of concomitant diseases.

Materials and methods: A retrospective analysis was performed of the inpatient medical records of 170 patients with HIV/tuberculosis co-infection in 2023 who underwent diagnostic bronchoscopy and esophagogastroduodenoscopy with sampling for the diagnosis of OI.

Results: The spectrum and frequency of occurrence of concomitant OIs, except for tuberculosis, were as follows: esophageal candidiasis in 37 patients (21.8%), CMV infection in 24 patients (14.2%), Pneumocystis pneumonia in 6 patients (3.6%), mycobacteriosis in 4 patients (2.4%), Kaposi's sarcoma in 4 patients (2.4%), and CNS toxoplasmosis in 2 patients (1.2%). The sensitivity and specificity of endoscopic biopsy for the diagnosis of esophageal candidiasis was 100%; Pneumocystis pneumonia and pulmonary mycobacteriosis were verified in 100% of cases using bronchoalveolar lavage.

A comparative analysis of the frequency of secondary infectious lesions depending on the form of pulmonary tuberculosis showed that patients with disseminated tuberculosis were more often diagnosed with esophageal candidiasis (36.1% of cases, $p=0.005$), while patients with disseminated tuberculosis and caseous pneumonia were significantly more likely to have manifest CMV infection (13.9% and 50%, respectively, $p=0.006$).

An analysis of the incidence of concomitant diseases in patients with different numbers of CD4 lymphocytes in the blood showed a significant predominance of esophageal candidiasis ($p<0.001$) and manifest CMV infection ($p=0.01$) in patients with immunosuppression, while in patients with CNS toxoplasmosis, Kaposi's sarcoma, nontuberculous mycobacteria, Pneumocystis pneumonia and active CMV infection no differences in the frequency of detection were obtained ($p>0.05$).

Conclusions: Thus, endoscopic diagnostic methods have great diagnostic value for identifying acute respiratory infections in patients with HIV/tuberculosis coinfection. Disseminated pulmonary tuberculosis was a significant predictor of the development of such acute respiratory infections as esophageal candidiasis, overt CMV infection, Pneumocystis pneumonia, and mycobacteriosis in patients with late-stage HIV infection. With a decreased CD4 count, the most common findings during examination were candidiasis and overt CMV infection.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, opportunistic infections, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage.

*Contact: Bykov Sergey Vladimirovich, serg.bykov73@mail.ru

© Синицын М.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Синицын М.В., Быков С.В., Решетников М.Н., Перегудова А.Б., Холмогорова Г.Н., Бравый П.А. Возможности эндоскопической диагностики оппортунистических инфекций у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 54–63, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-54-63>.

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

For citation: Sinitsyn M.V., Bykov S.V., Reshetnikov M.N., Peregudova A.B., Kholmogorova G. N., Bravyi P.A. Possibilities of endoscopic diagnosis of opportunistic infections in patients with HIV/tuberculosis co-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 54–63, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-54-63>.

Введение. Несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности, общее количество людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с каждым годом увеличивается [1]. Основной причиной смерти пациентов продолжают оставаться оппортунистические инфекции (ОИ), ведущей из которых является туберкулез, при этом нередко встречается сочетание нескольких ОИ, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [2–7].

Этиологическая расшифровка патогенов у ЛЖВ является сложной задачей, требующей привлечения всего спектра высокотехнологичных и инва-

зивных методов диагностики, в том числе современной эндоскопии. Эндоскопические методики позволяют получать диагностический материал непосредственно из измененных тканей либо с максимально приближенных к очагу участков, что позволяет верифицировать этиологию процесса. Своевременная и полная диагностика ОИ у ЛЖВ является важной стратегической задачей, которая позволяет поставить правильный диагноз и в конечном итоге определяет прогноз их жизни.

Цель: установить частоту встречаемости ОИ у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез

в зависимости от выраженности иммуносупрессии и оценить роль эндоскопии в диагностике сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. Изучены результаты обследования 170 коинфицированных ВИЧ/туберкулез пациентов, госпитализированных в 2023 г. в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний». Источники информации: медицинские карты стационарного больного, протоколы эндоскопических исследований, база данных эндоскопического отделения Клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и инфекционного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ».

Критериями включения были: сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза, проведение пациентам бронхоскопии с исследованием аспирата БАЛ (бронхоальвеолярный лаваж) на оппортунистические инфекции и эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с цитобактериологическим исследованием материала в случае характерной эндоскопической картины кандидозного эзофагита.

Из 170 обследуемых было 48 (28,2%) женщин (95% ДИ 21,6–35,6) и 122 (71,8%) мужчин (95% ДИ 64,4–78,4). Средний возраст пациентов составил $40,9 \pm 7,5$ лет (минимальный — 21 год, максимальный — 72 года). Клиническую стадию ВИЧ-инфекции определяли согласно принятой в Российской Федерации классификации (приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 № 166): 4Б и 4В стадии были выявлены у 88 (51,8%) (95% ДИ 44–59,5) и 82 (48,2%) (95% ДИ 40,5–56) человек соответственно.

Для выделения микобактерий проводилось исследование биологического материала с использованием люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетических методов, культивирования микобактерий на жидких и плотных питательных средах. Для культивирования нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) применялась система ВАСТЕС MGIT 960, а также плотные питательные среды (Левенштейна–Йенсена, Финна-2). Видовая идентификация НТМБ выполнялась с помощью масс-спектрометрии.

Бронхоскопия проводилась аппаратами фирмы OLYMPUS на видеосистеме EVIS EXERA III аппаратами 190 серии.

Среднее количество CD4-лимфоцитов в крови в группе пациентов составило 291 ± 270 кл/мкл, при этом были пациенты с минимальным количеством (0 клеток на 1 мкл), а максимальное значение составило 1361 кл/мкл (медиана, 25% и 75% проценти-

ли Me [Q1; Q3] составили 210 [92; 393]). В зависимости от количества CD4-лимфоцитов пациентов разделили на четыре группы: 1-я группа — 24 человека (14,1%), менее 50 кл/мкл (среднее значение 24 ± 15 кл/мкл); 2-я группа — 54 человека (31,8%), 51–200 кл/мкл (среднее значение 118 ± 42 кл/мкл); 3-я группа — 43 человека (25,3%), 201–350 кл/мкл (среднее значение 269 ± 38 кл/мкл); 4-я группа — 49 человек (28,8%), более 351 кл/мкл (среднее значение 632 ± 255 кл/мкл).

Статистические методы: сбор и анализ данных проводился с помощью MS Excel 19 и SPSS Statistic, количественные показатели оценивались на нормальность с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Нормально распределенные данные описывались средними и стандартными отклонениями, а ненормальные — медианой и квартилями. Категориальные данные представлялись абсолютными значениями и процентами. Сравнение групп по количественным показателям проводилось с помощью t-критерия Стьюдента или u-критерия Манна–Уитни. Процентные доли анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки дискриминационной способности использовался метод ROC-кривых. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов в группе исследования представлено на рис. 1.

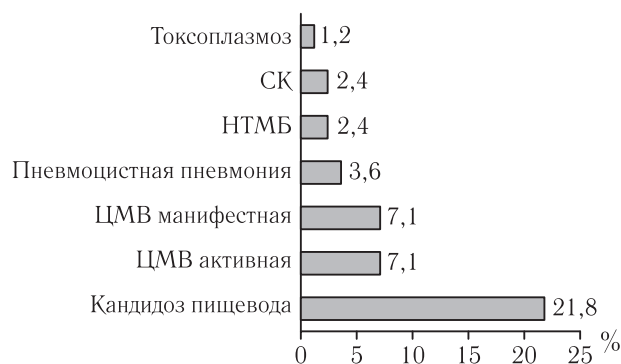


Рис. 1. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний: НТМБ — нетуберкулезный микобактериоз; ЦМВ — цитомегаловирус; СК — саркома Капоши

Fig. 1. Frequency of concomitant diseases: НТМБ — non-tuberculous mycobacteriosis; ЦМВ — cytomegalovirus; СК — Kaposi's sarcoma

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто выявлялся кандидоз пищевода (37 человек, 21,8%), активная ЦМВИ (12 человек, 7,1%), манифестная ЦМВИ (12 человек, 7,1%), пневмоцистная пневмония (ПП) (6 человек, 3,6%), НТМБ (4 человека, 2,4%), саркома

Капоши (4 человека, 2,4%) и токсоплазмоз ЦНС (2 человека, 1,2%). Важно отметить, что для выявления каждой из ОИ требуется свой наиболее чувствительный метод диагностики: так, для диагностики кандидоза пищевода, саркомы Капоши ЖКТ и трахеобронхиального дерева — это эндоскопическая биопсия; для ПП, микобактериоза легких — БАЛ; токсоплазмоз ЦНС — исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). Для диагностики ЦМВ поражения легких и ЖКТ эндоскопия также имела большое значение.

Чувствительность и специфичность диагностического материала, полученного при эндоскопическом исследовании для выявления ОИ, в 100% случаев были для диагностики кандидоза пищевода (бактериологический материал при ЭГДС), ПП и микобактериоза легких (верификация при помощи БАЛ, в то время как исследование мокроты давало отрицательный результат).

Для диагностики ЦМВ-пневмонии всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и впервые выявленным туберкулезом была проведена диагностическая бронхоскопия с исследованием аспириата БАЛ на ДНК ЦМВ. Диагноз ЦМВ-пневмонии выставлялся на основании совокупности характерных клинико-рентгенологических и лабораторных данных. У всех пациентов с ЦМВ-пневмонией (10 человек, 100% случаев) в БАЛ определялась ДНК ЦМВ, у пациентов без ЦМВ-пневмонии у 34 (61,8%) человек в БАЛ ДНК ЦМВ не определялась, у 21 (38,2%) человека была определена ($p < 0,001$). Шансы наличия ДНК ЦМВ в БАЛ у пациентов с ЦМВ-пневмонией выше в 33,7 раза, чем у пациентов без ЦМВ-пневмонии ($ОШ = 33,7$; 95% ДИ 1,8–604,9).

Проведен сравнительный анализ титра ДНК ЦМВ в БАЛ у пациентов с наличием и/или отсутствием ЦМВ-пневмонии. У пациентов без ЦМВ-пневмонии среднее значение титра ДНК ЦМВ составляло $2402,1 \pm 1594$ коп/мл (минимум 937, максимум 5490, медиана и квартили 1620 [1300; 3475]), у пациентов с наличием ЦМВ-пневмонии среднее значение титра ДНК ЦМВ составило $125\,592 \pm 129\,096$ коп/мл (минимум 4150, максимум 338 000, медиана и квартили 93 300 [5500; 207 000]), согласно критерию Манна–Уитни различия статистически значимы, $p < 0,0001$. При проведении ROC-анализа с целью определения критического значения титра ДНК ЦМВ в БАЛ для пациентов с наличием ЦМВ-пневмонии была построена ROC-кривая (рис. 2).

Титр ДНК ЦМВ в БАЛ является статистически значимым предиктором ЦМВ-пневмонии (площадь фигуры под графиком $AUC = 0,990$; 95% ДИ 0,947–1), модель является статистически значимой, $p < 0,001$.

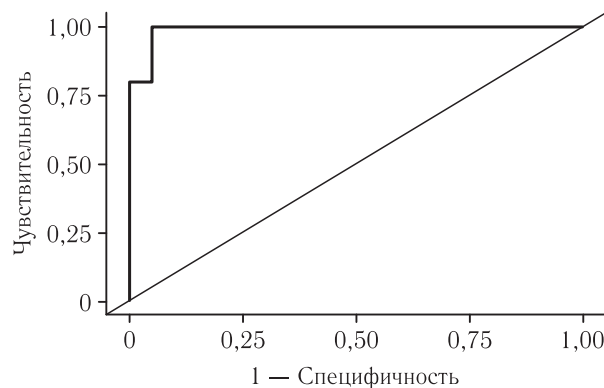


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность титра ДНК ЦМВ в БАЛ при прогнозировании наличия ЦМВ-пневмонии

Fig. 2. ROC curve characterizing the discriminatory ability of CMV DNA titer in BAL when predicting the presence of CMV-pneumonia

Пороговое значение титра ДНК ЦМВ в БАЛ в точке cut-off, которому соответствовало наибольшее значение индекса Юдена, составило 4150 коп/мл. Наличие у пациента ЦМВ-пневмонии прогнозировалось при значении титра ДНК ЦМВ в БАЛ выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 95,2% соответственно.

ЦМВ-пневмония занимает первое место в структуре болезней, вызванных ЦМВ-инфекцией у ВИЧ инфицированных пациентов на поздних стадиях, и может быть причиной смерти [3, 16]. В нашем исследовании анализ чувствительности и специфичности БАЛ для диагностики ЦМВ-пневмонии на основании ROC-анализа показал высокую диагностическую значимость БАЛ. Однако наши результаты значительно отличались от данных В. И. Шахильдяна и соавт. [16], что могло быть обусловлено иным методологическим подходом (мы рассматривали ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих еще и активный туберкулезный процесс), меньшей по количеству выборкой.

Анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с разным числом CD4-лимфоцитов в крови показал существенное преобладание кандидоза пищевода ($p < 0,001$) и манифестной ЦМВИ ($p = 0,01$) пациентов с иммуносупрессией, при этом у пациентов с токсоплазмозом ЦНС, сар-

комой Капоши, НТМБ, ПП и активной ЦМВИ различий в частоте выявления получено не было ($p>0,05$).

Полученные данные представлены в табл. 1.

Таким образом, в нашем наблюдении наиболее часто встречались такие ОИ, как кандидоз пищевода (21%), ЦМВ-инфекция (14%), пневмоцистная пневмония (4%).

Связь роста встречаемости ОИ у ЛЖВ с выраженностью иммуносупрессии отмечена многими

[14]. В Турции ЦМВ-инфекция занимала второе место в спектре ОИ после сифилиса (13,9%), похожий результат (13,6%) получили наши соотечественники среди ВИЧ-инфицированных больных на 4В стадии [15, 16].

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости инфекционных заболеваний в зависимости от формы туберкулеза легких. Статистически значимые различия были у пациентов с кандидозом пищевода: чаще всего он был диагностирован

Таблица 1

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от группы по уровню CD4

Table 1

Frequency of concomitant diseases in patients depending on the group according to the level of CD4-cells

Опportunистические инфекции	Группы по числу CD4-лимфоцитов, кл/мкл								p
	<50 (n=24)		51–200 (n=54)		201–350 (n=43)		=351 (n=49)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кандидоз пищевода	12	50,0	15	27,8	5	11,6	5	10,2	<0,001*
ЦМВ активная	4	16,7	4	7,4	3	7,0	1	2,0	0,153
ЦМВ манифестная	4	16,7	7	13,0	1	2,3	0	0,0	0,010*
Пневмоцистная пневмония	2	8,3	2	3,8	2	4,7	0	0,0	0,312
НТМБ	1	4,2	1	1,9	1	2,3	1	2,1	0,937
Саркома Капоши	2	8,3	2	3,7	0	0,0	0	0,0	0,094
Токсоплазмоз	1	4,2	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0,369

Примечания: * различия статистически значимы при $p<0,05$ согласно критерию χ^2 Пирсона. НТМБ — нетуберкулезный микобактериоз; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция.

Notes: * Differences are statistically significant at $p<0.05$ according to the Pearson χ^2 test. NTMB — non-tuberculous mycobacteriosis; CMV — cytomegalovirus infection.

авторами [8–10]. По данным S. Meng и соавт. (2023), в Китае кандидоз и ЦМВ-инфекция встречались у 28,8% и 8,6% ЛЖВ соответственно, встречаемость ПП авторы не оценивали в отрыве от пневмоний другой этиологии [2]. В проведенном исследовании в Катаре (2022) в структуре оппортунистических заболеваний ПП занимала первое место (25% от их общего количества), в то время как другие авторы показали на африканском континенте и в Таиланде меньшую встречаемость ПП среди взрослых ВИЧ-инфицированных больных с респираторными заболеваниями (19% и 15,2% соответственно) [9, 11, 12]. В Эфиопии и Колумбии кандидоз пищевода занимал лидирующее положение в числе ОИ у ЛЖВ и встречался в 14,2% и в 21,6% случаев соответственно [5, 13]. Наши коллеги в более раннем исследовании также отмечали лидирующее положение кандидозной инфекции (34,7–41,8%) и ЦМВ-инфекции (9,1–19,9%) в разные годы в зависимости от стадии ВИЧ у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез на поздних ее стадиях

у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких (36,1% случаев, $p=0,005$). Значимо чаще встречалась манифестная ЦМВИ у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких и казеозной пневмонией (13,9% и 50% соответственно, $p=0,006$). Кроме того, значимые различия были среди тех пациентов, у которых отмечено одновременное выявление ПП и НТМБ ($p=0,005$ и $p<0,001$ соответственно). По остальным ОИ среди ВИЧ-инфицированных пациентов с разными формами туберкулеза легких статистически значимых различий не было ($p>0,05$) (табл. 2).

Многие исследователи отмечали зависимость формы легочного туберкулеза от степени иммуносупрессии и преобладание диссеминированных форм при выраженном иммунодефиците [17–20]. Так, А. В. Мишина и соавт. в исследовании отмечали большую частоту встречаемости диссеминированных процессов в легких у ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях с сочетанием туберкулеза с другими ОИ, а также сложность их дифференциальной диагностики. Наше исследова-

ние достоверно показало, что диссеминированный процесс в легких у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез является важным маркером, указывающим на высокую вероятность развития и выявления сопутствующих ОИ [21].

глушенные. Печень увеличена на 2 см, болезненная при пальпации, плотная. Отеков нет.

Анализ крови: эритроциты $3,53 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 111 г/л, гематокрит 0,320 л/л, лейкоциты $3,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2%, сегментоядерные

Таблица 2

Частота встречаемости заболеваний у пациентов в зависимости от формы легочного процесса

Table 2

Incidence of diseases in patients depending on the form of the pulmonary process

Опportunистические инфекции	Форма туберкулеза органов дыхания												p
	ДТЛ		ИТЛ		КП		ОТЛ		туберкулема		ФКТЛ		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кандидоз пищевода	26	36,1	7	13,2	0	0,0	2	12,5	2	16,7	0	0,0	0,005*
ЦМВ активная	10	13,9	2	3,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,094
ЦМВ манифестная	10	13,9	1	1,9	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,006*
ПП	4	5,6	0	0,0	1	50,0	1	6,2	0	0,0	0	0,0	0,005*
НТМБ	2	2,8	0	0,0	1	50,0	1	6,2	0	0,0	0	0,0	<0,001*
Саркома Капоши	2	2,8	2	3,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,900
Токсоплазмоз	1	1,4	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,977

Примечания: * различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 Пирсона; ПП — пневмоцистная пневмония; НТМБ — нетуберкулезный микобактериоз; ДТЛ — диссеминированный туберкулез легких; ИТЛ — инфильтративный туберкулез легких; КП — казеозная пневмония; ОТЛ — очаговый туберкулез легких; ФКТЛ — фиброзно-кавернозный туберкулез легких; ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция.

Notes: * Differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the Pearson χ^2 test; PP — Pneumocystis pneumonia; NTMB — non-tuberculous mycobacteriosis; DTL — disseminated pulmonary tuberculosis; ITL — infiltrative pulmonary tuberculosis; KP — caseous pneumonia; FTP — focal pulmonary tuberculosis; FCTL — fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis; CMV — cytomegalovirus infection.

При проведении сравнительного анализа установлено, что статистически значимо различался уровень CD4 у пациентов в зависимости от стадии ВИЧ: среди пациентов стадии 4Б было больше всего пациентов с уровнем CD4 более 350 кл/мкл (40 человек, 81,6% случаев), в то время как среди пациентов со стадией ВИЧ 4В чаще всего встречались те, у кого уровень CD4 был менее 50 кл/мкл (18 человек, 75% случаев). Различия статистически значимы, $p < 0,001$.

Клинический пример № 1

Больной Т., 43 года, поступил с жалобами на высокую температуру, сухой кашель, одышку, слабость, похудание, головные боли.

Из анамнеза известно: ВИЧ-инфекция установлена 5 лет назад. АРВТ не принимает. Перенесенные заболевания: отрицает. Туберкулез: отрицает, контакт по туберкулезу отрицает. Активный потребитель ПАВ.

При поступлении состояние средней тяжести. Питание сниженное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Температура тела $37,8^\circ \text{C}$. В легких дыхание жесткое, во всех отделах сухие хрипы. ЧДД 26 в минуту. Тоны сердца при-

73%, эозинофилы 5%, лимфоциты 18%; СОЭ 72 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 76 г/л, мочевины 4,7 ммоль/л, креатинин 56 ммоль/л, АСТ 15 ед/л, АЛТ 31 ед/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, билирубин общий 4,2 мкмоль/л.

Иммунный статус: CD4 40 кл/мкл (7%), CD8 300 кл/мкл (52%), CD4/CD8 0,13, РНК ВИЧ 1790 коп/мл.

В крови: ДНК *Cytomegalovirus* $1,2 \lg/10^5$ клеток. Диаскин-тест — отрицательный.

При бактериологическом исследовании мокроты: КУМ и ДНК МБТ — не обнаружены, ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii) — не обнаружена.

На КТ органов грудной клетки: в легких полисегментарно, на фоне утолщенного и деформированного интерстиция определяются множественные очаги, сливного характера, с формированием в верхних и средних отделах разновеликих участков консолидации с тяжами в окружающую легочную ткань, с наличием полостей распада и деформированных просветов бронхов. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Определяются многочисленные интраторакальные ЛУ, размерами до 15 мм, однородной структуры

при нативном исследовании. В структуре ВГЛУ правой бронхопульмональной группы определяются кальцинаты (рис. 3).

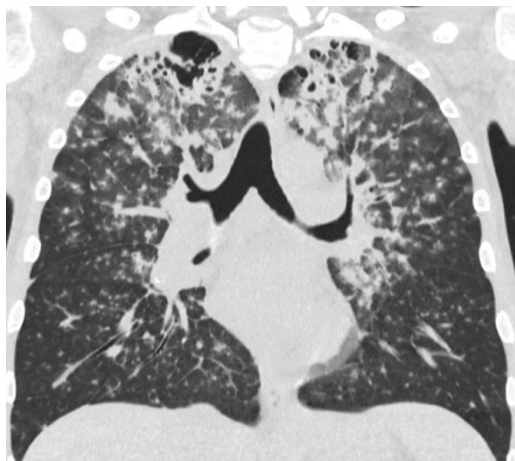


Рис. 3. КТ органов грудной клетки. В легких полисегментарно, на фоне утолщенного и деформированного интерстиция определяются множественные очаги, сливного характера, с формированием в верхних и средних отделах разновеликих участков консолидации с тяжами в окружающую легочную ткань, с наличием полостей распада и деформированных просветов бронхов. Определяются многочисленные интраторакальные лимфатические узлы, размерами до 15 мм, однородной структуры при нативном исследовании

Fig. 3. CT scan of the chest organs: In the lungs, multiple foci of a draining nature are detected polysegmentarily, against the background of a thickened and deformed interstitium, with the formation of various consolidation sites in the upper and middle sections with strands into the surrounding lung tissue, with the presence of decay cavities and deformed bronchial lumens.

Numerous intrathoracic tubes with sizes up to 15 mm and a homogeneous structure are determined during native examination. Calcinates are determined in the structure of the HCL of the right bronchopulmonary group

При бронхоскопии: в трахее отмечались множественные эрозии на приподнятом основании на фоне неизменной слизистой оболочки (рис. 4), была взята биопсия и БАЛ.

В материале биопсии обнаружена ДНК *Cytomegalovirus*.

В БАЛ обнаружены ДНК *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) и ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Клинический пример № 2

Больная Н., 44 года, поступила с жалобами на выраженную слабость, сухой кашель. Из анамнеза известно: ВИЧ-инфекция установлена 19 лет назад. АРТ принимает. В анамнезе: саркома Капоши с поражением кожи, слизистых оболочек. Туберкулезом ранее не болела, тубконтакт отрицает. Профилактическая химиопрофилактика туберкулеза не проводилась.

При поступлении состояние средней тяжести. Питание сниженное. Кожные покровы и видимые

слизистые чистые. Температура тела 37,2° С. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах сухие хрипы. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца приглушенные. Печень не увеличена. Отеков нет.

Анализ крови: эритроциты — $3,08 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 100 г/л, гематокрит — 0,290, лейкоциты — $4,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 63%, эозинофилы — 4%, лимфоциты — 25%; СОЭ — 85 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок — 81 г/л, мочевины — 4,3 ммоль/л, креатинин — 61 ммоль/л, АСТ — 20 ед/л. АЛТ — 17 ед/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, билирубин общий — 3,9 ммоль/л.

Иммунный статус: количество CD4-лимфоцитов — 111 кл/мкл (16%); CD8-лимфоцитов — 152 кл/мкл (22%); РНК ВИЧ — 15 100 коп/мл.

В крови: ДНК *Cytomegalovirus* — не обнаружены. Диаскин-тест — отрицательный.

При бактериологическом исследовании мокроты: КУМ, ДНК МБТ, ДНК *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) — не обнаружены.

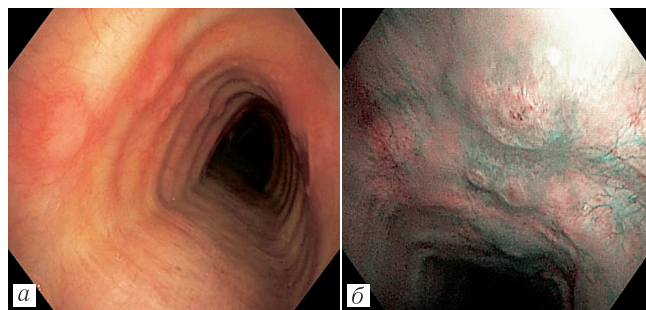


Рис. 4. ЦМВ-эрозии трахеи: а — множественные эрозии на приподнятом основании на фоне неизменной слизистой оболочки; б — NBI-режим

Fig. 4. CMV-erosion of the trachea: a — multiple erosions on the raised base against the background of unchanged mucosa; b — NBI mode

На КТ органов грудной клетки: определяется среднеочаговая диссеминация, сливного характера с формированием инфильтрации. Кальцинаты S6 справа. Определяются множественные неувеличенные лимфоузлы всех групп центрального средостения и периферические аксиллярные с обеих сторон, однородной структуры с инфильтрацией перинодулярной клетчатки (рис. 5).

При бронхоскопии: в трахее и бронхах отмечают множественные бляшковидные разнокалиберные инфильтраты темно-красного цвета (рис. 6), была взята биопсия и БАЛ.

В материале биопсии — морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток характерны для саркомы Капоши.

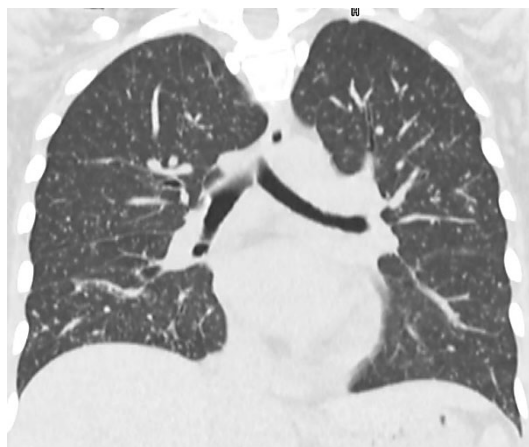


Рис. 5. Среднеочаговая диссеминация, сливного характера с формированием инфильтрации. Кальцинаты S6 справа. Множественные неувеличенные лимфоузлы всех групп центрального средостения и периферические аксиллярные с обеих сторон, однородной структуры с инфильтрацией перинодулярной клетчатки

Fig. 5. Medium focal dissemination is determined, of a confluent nature with the formation of infiltration. S6 calcinates on the right. Multiple non-enlarged lymph nodes of all groups of the central mediastinum and peripheral axillary on both sides of a homogeneous structure with infiltration of perinodular tissue are determined

рованных пациентов позволяет провести адекватное лечение и обеспечить сохранение жизни, даже в условиях развития выраженной иммуносупрессии. Сложности диагностики связаны с отсутствием клинической симптоматики, а также схожестью проявлений заболеваний при различных этиологических факторах. В этой связи возрастает значение инвазивных методов диагностики, в том числе эндоскопических. Проведенное исследование показало важность дифференцированного подхода в эндоскопической диагностике наиболее распространенных вторичных заболеваний. Выполнение биопсии при эндоскопии необходимо для выявления кандидоза, саркомы Капоши, проведение лабораторного изучения бронхоальвеолярной жидкости обязательно для диагностики пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной и микобактериальной инфекций. При этом чувствительность и специфичность диагностического материала, полученного при эндоскопии, в нашем исследовании приблизились к 100%. Безусловно, при установлении диагноза необходимо учитывать резуль-

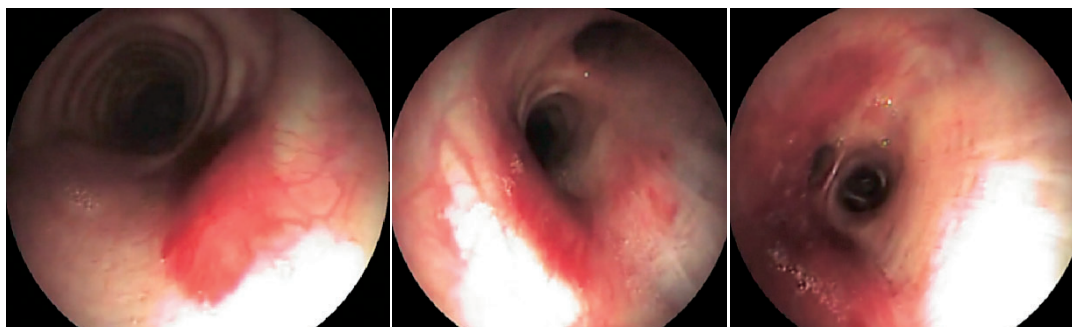


Рис. 6. Множественные бляшковидные разнокалиберные инфильтраты темно-красного цвета в трахее и бронхах

Fig. 6. In the trachea and bronchi, there are multiple plaque-like infiltrates of various sizes of dark red color

В БАЛ обнаружены: КУМ и ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*. ДНК *Pneumocystis jirovecii (carinii)* не обнаружена.

Представленные клинические примеры демонстрируют важность эндоскопии в диагностике оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение. Своевременная диагностика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфици-

рованных пациентов позволяет провести адекватное лечение и обеспечить сохранение жизни, даже в условиях развития выраженной иммуносупрессии.

Выявление ВИЧ-ассоциированного прогрессирующего туберкулеза (диссеминированная форма), как индикатора выраженной иммуносупрессии, служит достоверным предиктором наличия других оппортунистических заболеваний и требует применения активной диагностической тактики, включая эндоскопические исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. № 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, No. 15 (2), pp. 69–80 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-69-80>.

2. Meng S., Tang Q., Xie Z., Wu N., Qin Y., Chen R., Chen X., Chen X., Li Y., Shi M., Ye L., Liang H., Jiang J., Zhou B., Lin J. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2023. Vol. 42, No. 1. P. 113–120. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04528-y>.
3. Смирнов Н.А., Нагибина М.В., Мартынова Н.Н., Бессараб Т.П., Набиуллина Д.Р. Структура причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией на госпитальном этапе в стационарах Москвы с 2015 по 2019 г. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024. Т. 13, № 3. С. 37–43. [Smirnov N.A., Nagibina M.V., Martynova N.N., Bessarab T.P., Nabiulina D.R. The structure of fatal outcomes in HIV infected patients during hospitalization in Moscow hospitals from 2015 to 2019. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2024, Vol. 13, No. 3, pp. 37–43 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-3-37-43>.
4. Беляков Н.А., Огурцова С.В., Азовцева О.В., Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Леонова О.Н., Степанова Е.В., Ковеленов А.Ю., Асадуллаев М.Р., Рассохин В.В. 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. С. 19–27. [Belyakov N.A., Ogurtsova S.V., Azovtseva O.V., Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Leonova O.N., Stepanova E.V., Kovelenov A.Yu., Asadullayev M.R., Rassokhin V.V. 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: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-19-27>.
5. Valladales-Restrepo L.F., Oyuela-Gutiérrez M.C., Díaz-Arteaga C., Torres-Campo M.A., Rengifo-Montes A., Erazo-De Los Ríos A.S., Sabogal-Ortiz A., Machado-Duque M.E., Gaviria-Mendoza A., Machado-Alba J.E. Coinfections and In-Hospital Mortality in a Group of Patients With HIV/AIDS: A Longitudinal Study // *Inquiry*. 2024. Vol. 61. 469580241288429. doi: <https://doi.org/10.1177/00469580241288429>.
6. Mollel E.W., Todd J., Mahande M.J., Msuya S.E. Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania // *Trop. Med. Health*. 2020. Vol. 48. P. 26. doi: <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00212-z>.
7. Sime T., Oljira L., Diriba A., Firdisa G., Gezimu W. Effect of active tuberculosis on the survival of HIV-infected adult patients who initiated anti-retroviral therapy at public hospitals of Eastern Ethiopia: A retrospective cohort study // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, No. 10. e0277021. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277021>.
8. Xie B., Huang W., Hu Y., Dou Y., Xie L., Zhang Y., Qin S., Lan K., Pang X., Qiu H., Li L., Wei X., Liu Z., Meng Z., Lv J. Anemia and opportunistic infections in hospitalized people living with HIV: a retrospective study // *BMC Infect Dis.* 2022. Vol. 22, No. 1. P. 912. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07910-5>.
9. Ali M., Razok A., Gassim M., Elmaki N., Goravey W., Alkhal A., Almaslamani M., Alsoub H. HIV and AIDS-defining opportunistic illnesses in the state of Qatar: A cohort population-based retrospective study covering 17 years (2000–2016) // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022. Vol. 78. 103842. doi: [10.1016/j.amsu.2022.103842](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103842).
10. Weldearegawi T.Z., Gerense H., Berihu H., Gidey G., Welearegay M.Z. The magnitude of opportunistic infections and associated factors in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in southern zone Tigray, Ethiopia: a cross-sectional study // *Pan. Afr. Med. J.* 2020. Vol. 35. P. 126. doi: [10.11604/pamj.2020.35.126.17839](https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.126.17839).
11. Wills N.K., Lawrence D.S., Botsile E., Tenforde M.W., Jarvis J.N. The prevalence of laboratory-confirmed *Pneumocystis jirovecii* in HIV-infected adults in Africa: A systematic review and meta-analysis // *Med. Mycol.* 2021. Vol. 59, No. 8. P. 802–812. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/nyab002>.
12. Yanagisawa K., Wichukchinda N., Tsuchiya N., Yasunami M., Rojanawiwat A., Tanaka H., Saji H., Ogawa Y., Handa H., Pathipvanich P., Ariyoshi K., Sawanpanyalert P. Deficiency of mannose-binding lectin is a risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a natural history cohort of people living with HIV/AIDS in Northern Thailand // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 12. e0242438. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242438>.
13. Getaneh Y., Getnet F., Rashid A., Kang L., Chu Q., Li S., Yi F., Shao Y. The spectrum of opportunistic infections and malignancies among women on antiretroviral therapy in Ethiopia // *Emerg. Microbes Infect.* 2023. Vol. 12, No. 2. P. 2271065. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2271065>.
14. Щелканова А.И., Синицын М.В., Чистякова Н.И., Долгова Е.А., Кулько А.Б., Кравченко А.В. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на этапе оказания специализированной стационарной помощи // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8, № 1. С. 40–46. [Shchelkanova A.I., Sinitsyn M.V., Chistyakova N.I., Dolgova E.A., Kulko A.B., Kravchenko A.V. Medical and social characteristic of patients with TB/HIV co-infection, at the stage of providing specialized patient care. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2019, Vol. 8, No. 1. pp. 40–46 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-11005>.
15. Kirkoyun Uysal H., Koksall M.O., Sarsar K., Soguksu P., Erkose Genc G., Yapar G., Ozdemir E., Onel M., Mese S., Demirci M., Erturan Z., Yurtseven E., Eraksoy O.H., Agacfidan A. Distribution of Opportunistic Pathogens in People Living with HIV at a University Hospital in Istanbul over a One-Year Treatment Period and Its Association with CD4 T Cell Counts // *Pathogens*. 2023. Oct 9. Vol. 12, No. 10. P. 1226. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens12101226>.
16. Шахгильдян В.И., Домонова Э.А., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., Шипулина О.Ю., Тишкевич О.А., Яровая Е.Б. Диагностическое значение качественного и количественного определения ДНК ЦМВ в биологических материалах у больных ВИЧ-инфекцией с легочной патологией // *Лабораторная служба*. 2023. Т. 12, № 1. С. 7–13. [Shakhgildyan V.I., Domonova E.A., Yadrihinskaya M.S., Orlovsky A.A., Shipulina O.Y., Tishkevich O.A., Yarovaya E.B. Diagnostic significance of qualitative and quantitative determination of CMV DNA in biological materials of patients with HIV infection and pulmonary pathology // *Laboratory Service*. 2023. T. 12, No. 1. P. 7–13.]

- Tishkevich O.A., Yarovaya E.B. Diagnostic significance of qualitative and quantitative DNA CMV assessment in biologic specimen in HIV-infected patients with pulmonary disease. *Laboratory Service*, 2023, Vol. 12, No. 1, pp. 7–13 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17116/labs2023120117>.
17. Баженова Ю.В., Зоркальцева Е.Ю., Жданова С.Н., Воробьева О.А., Рожкова Н.Ю. Клинико-рентгенологическая характеристика ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в регионе с высоким распространением коинфекции // *Туберкулез и болезни легких*. 2021. Т. 99, № 9. С. 23–29. [Bazhenova Yu.V., Zorkaltseva E.Yu., Zhdanova S.N., Vorobieva O.A., Rozhkova N.Yu. Clinical and Radiological Parameters of HIV-Associated Pulmonary Tuberculosis in the Region with a High Prevalence of the Coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, No. 9, pp. 23–29 (In Russ.)]. doi: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-23-29>.
18. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н., Бородулин Б.Е. Лучевая диагностика туберкулеза в скрининге пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Acta Biomedica Scientifica*. 2023. Т. 8, № 1. С. 58–65. [Borodulina E.A., Kuznetsova A.N., Borodulin B.E. X-ray diagnostics of tuberculosis in the screening of patients with HIV infection. *Acta Biomedica Scientifica*, 2023, Vol. 8, No. 1, pp. 58–65 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.1.7>.
19. Филинюк О.В., Логинова Ю.А., Рюмкина И.В., Аллилуев А.С. Медико-социальный портрет впервые выявленного больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в Томской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 81–89. [Filinyuk O.V., Loginova Yu.A., Ryumkina I.V., Alliluev A.S. Medical and social portrait of a newly diagnosed tuberculosis patient with HIV infection in the Tomsk region. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 4, pp. 81–89 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-81-89>.
20. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Мясников Д.А., Юматова Е.А. Рентгенологические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. № 4. С. 35–45. [Yudin A.L., Afanasyeva N.I., Myasnikov D.A., Yumatova E.A. Clinical and radiological manifestations of tuberculosis in HIV-positive patients. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2016, No. 4, pp. 35–45 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-4-35-45>.
21. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Собкин А.Л., Романов В.В., Кононец А.С. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 11. С. 78–86. [Mishina A.V., Mishin V.Y., Ergeshov A.E., Sobkin A.L., Romanov V.V., Kononets A.S. Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency. *Consilium Medicum*, 2020, Vol. 22, No. 11, pp. 78–86 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200184>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.09.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — М.В. Синицын, М.Н. Решетников, С.В. Быков. Вклад в сбор данных — Г.Н. Холмогорова, А.Б. Перегудова, П.А. Бравый. Вклад в анализ данных и выводы — М.В. Синицын, М.Н. Решетников. Вклад в подготовку рукописи — С.В. Быков, М.В. Синицын, М.Н. Решетников.

Сведения об авторах:

Синицын Михаил Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4; главный научный сотрудник научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10; профессор кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: sinitynmv@nmrc.ru; ORCID 0000–0001–8951–5219;

Быков Сергей Владимирович — врач-эндоскопист эндоскопического отделения клиники № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10; e-mail: serg.bykov73@mail.ru; ORCID 0000–0002–4489–9746;

Решетников Михаил Николаевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 клиники № 2, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10; доцент кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: taxol@bk.ru; ORCID 0000–0002–4418–4601;

Перегудова Алла Борисовна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист, заведующая отделением, старший научный сотрудник научного отдела инфекционной патологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4; e-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru; ORCID 0000–0002–5974–1319;

Холмогорова Галина Николаевна — биолог лабораторно-диагностического отделения № 1 клиники № 2, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10; e-mail: delfin-60.60@mail.ru; ORCID 0009–0000–1778–8437;

Бравый Павел Александрович — врач-эндоскопист эндоскопического отделения клиники № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»; 107014, Москва, ул. Строммынка, д. 10; e-mail: 000wert@gmail.com; ORCID 0009–0000–1778–8437.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

С. А. Нора*, Т. Н. Ткаченко

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

Цель. Изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели эффективности лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области.

Материалы и методы. Для анализа были использованы данные первичной медицинской документации ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией вирусного гепатита С, проживающих на территории Новгородской области. В группу исследования вошло 142 пациента, получавших лечение гепатита С с 2014 по 2023 г. Изучали время начала получения противовирусной терапии гепатита С и длительность лечения, время наступления устойчивого вирусологического ответа, использованную схему противовирусной терапии гепатита С, наличие и стадию фиброза печени, динамику биохимических и иммунологических показателей, а также используемую в период лечения вирусного гепатита С схему антиретровирусной терапии. Для статистической обработки были использованы квартильные методы и методы оценки статистической значимости.

Результаты и их обсуждение. Из числа испытуемых 61% (87 человек) составили мужчины, 39% (55 человек) — женщины. Наиболее часто встречающимися генотипами вируса гепатита С в Новгородской области за изучаемый период являются генотипы 1b (40,1% случаев) и 3a (30,3% случаев). В исследуемой группе преобладали пациенты со степенью фиброза F3 (24%) и F4 (18%). Распределение степеней фиброза F0-F2 было равномерным (11–15%). В исследованной группе пациентов временной промежуток между обнаружением антител к гепатиту С (ИФА) и непосредственным началом противовирусной терапии составил от 1 года до 10 лет. Устойчивый вирусологический ответ к 12-й неделе от начала противовирусной терапии был достигнут в 94% случаев. Отмечено 4 случая (3%) неэффективности противовирусной терапии вирусного гепатита С. У пациентов после начала лечения уже через месяц отмечалось значимое снижение уровня ферментов АЛТ и АСТ (с медианных значений 70,5 и 51,9 соответственно до медианных значений 28,8 и 30,0 соответственно) с сохранением указанных значений до конца противовирусной терапии и времени контроля (через 12 и 24 недели соответственно).

Заключение. Самыми часто встречающимися генотипами гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов в Новгородской области являются 1b и 3a. На момент начала лечения большинство обследованных уже имели стадию фиброза F3 или F4 (по METAVIR). Используемые схемы лечения вирусного гепатита показали высокую эффективность с достижением устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе терапии (в 4 случаях отмечена вирусологическая неэффективность с последующей заменой нескольких схем ПВТ) и стабилизацией обменных процессов печени.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, антиретровирусная терапия (АРТ), препараты прямого противовирусного действия (ПППД), эффективность лечения

*Контакт: Нора Сергей Андреевич, Sergey.Nora@novsu.ru

EFFECTIVENESS OF HEPATITIS C TREATMENT IN HIV INFECTION IN THE NOVGOROD REGION

S. A. Nora*, T. N. Tkachenko

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

The aim. To study clinical, epidemiological and laboratory indicators of treatment efficacy of viral hepatitis C in HIV-infected patients in the Novgorod region.

Materials and methods. The data of primary medical records of HIV-infected patients living in the territory of the Novgorod region with viral hepatitis C co-infection were used for the analysis. The study group included 142 patients receiving hepatitis C treatment from 2014 to 2023. The time of the start of receiving hepatitis C antiviral therapy and duration of treatment, the time of onset of sustained virological response, the hepatitis C antiviral therapy regimen used, the presence and stage of liver

fibrosis, the dynamics of biochemical and immunological indices, as well as the antiretroviral therapy regimen used during the period of hepatitis C virus treatment were studied. Quartile methods and methods of statistical significance assessment were used for statistical processing.

Results and discussion. Of the subjects, 61 % (87 people) were males and 39 % (55 people) were females. The most frequent genotype of hepatitis C virus in Novgorod region during the period under study was genotype 1b (40.1 % of cases) and 3a (30.3 % of cases). Patients with fibrosis degree F3 (24 %) and F4 (18 %) prevailed in the study group. The distribution of fibrosis degrees F0–F2 was uniform (11–15 %). In the studied group of patients, the time interval between the detection of antibodies to hepatitis C (ELISA) and the immediate initiation of antiviral therapy averaged from 1 to 10 years. Sustained virological response by 12 weeks from the start of antiviral therapy was achieved in 94 % of cases. There were 4 cases (3 %) of ineffectiveness of antiviral therapy of viral hepatitis C. In patients after the start of treatment after one month there was a significant decrease in ALT and AST enzymes (from median values of 70.5 and 51.9, respectively, to median values of 28.8 and 30.0, respectively) with preservation of these values until the end of antiviral therapy and control time (after 12 weeks and 24 weeks, respectively).

Conclusions. The most frequent hepatitis C genotypes in HIV-infected patients in Novgorod region are 1b and 3a. At the time of treatment initiation, the majority of those studied already had fibrosis stage F3 or F4 (according to METAVIR). The used schemes of viral hepatitis treatment showed high efficiency with achievement of stable virological response at the 12th week of therapy (in 4 studied cases virological ineffectiveness was noted with subsequent replacement of several PVT schemes) and stabilisation of liver metabolic processes.

Keywords: HIV infection, hepatitis C, antiretroviral therapy (ART), direct-acting antiviral drugs (DAA), treatment effectiveness

*Contact: *Nora Sergey Andreevich, Sergey.Nora@novsu.ru*

© Нора С.А., Ткаченко Т.Н., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нора С.А., Ткаченко Т.Н. Эффективность лечения вирусного гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции в Новгородской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 64–71, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-64-71>.

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

For citation: Nora S.A., Tkachenko T.N. Effectiveness of hepatitis C treatment in HIV infection in the Novgorod region // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 64–71, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-64-71>.

Введение. Коинфекция ВИЧ и гепатита С представляет собой важную проблему, на решение которой тратится значительное количество ресурсов системы здравоохранения. С учетом общих путей передачи вирусного гепатита С и ВИЧ у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто обнаруживается вирус гепатита С (HCV). Эта коинфекция приводит к ускоренному прогрессированию заболеваний печени, повышает смертность среди инфицированных и все еще остается актуальной клинической проблемой, требующей междисциплинарного подхода [1]. Лечение коинфекций и управление ими остаются сложными задачами, хотя за последние годы наблюдаются значительные улучшения благодаря внедрению новых противовирусных препаратов. Кроме того, при изучении коинфекции ВИЧ и гепатита С важно учитывать не только клинические и лабораторные данные, но и влияние медико-социальных факторов [2].

По данным аналитического исследования, в России расчетное число случаев вирусного гепатита С может достигать 6 млн человек [3]. Пациенты с коинфекцией ВИЧ и гепатита С сталкиваются с более быстрым прогрессированием заболеваний печени по сравнению с теми, у кого выявлен только вирусный гепатит С. Иммуносупрессивный эффект ВИЧ ведет к ускоренному развитию фиброза печени, цирроза и в конечном итоге к гепатоцеллюлярной карциноме [4]. Кроме того, коинфекция увеличивает общую смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследования показывают, что гепатит С может негативно влиять на эффективность антиретровирусной терапии (АРТ), что приводит к ухудшению общего состояния пациентов [5].

На фоне коинфекции также наблюдается повышенный риск осложнений, связанных с органами вне печени, таких как сердечно-сосудистые заболевания

и почечная недостаточность. Кроме того, все более актуальным становится вопрос не только появления резистентных штаммов вирусного гепатита С, но и увеличения числа сочетанного патологического процесса ВИЧ+HCV+НАЖБП [6].

Лечение коинфекции ВИЧ и гепатита С некоторое время назад было трудным из-за необходимости комплексного подхода и проблем, связанных с взаимодействием лекарственных препаратов. Ранее основным методом лечения гепатита С была комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином, которая имела множество побочных эффектов и низкую эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов. Неоднократно изучались вопросы гепатотоксичности антитретровирусных препаратов в условиях коинфекции ВИЧ и гепатита С [7]. Однако с появлением прямых противовирусных препаратов (ПППД) лечение коинфекции стало значительно успешнее. Тем не менее актуальным остается вопрос лекарственной устойчивости вируса гепатита С, что, вероятно, связано с рецидивами и реинфекциями [8].

Препараты ПППД показали высокую эффективность в лечении HCV у ВИЧ-инфицированных пациентов, обеспечивая устойчивый вирусологический ответ более чем в 95% случаев [9]. Эти препараты имеют минимальные побочные эффекты и хорошо сочетаются с антитретровирусной терапией. Исследования подтверждают, что коинфицированные пациенты могут получать такое же эффективное лечение вирусного гепатита С.

Для существенного снижения инвалидности и смертности от неблагоприятных исходов вирусного гепатита С требуется совершенствование государственных программ оказания медицинской помощи с учетом результатов компьютерного моделирования развития процесса [10]. Согласно результатам компьютерного моделирования социально-экономического бремени вирусного гепатита С наиболее значительное снижение бремени исходов данного заболевания может быть достигнуто при первоочередном включении в программу лечения пациентов с циррозом печени и тяжелыми формами фиброза (F3, F4) [11]. Кроме того, анализ клинической практики применения противовирусных препаратов для лечения гепатита С (г. Санкт-Петербург) указывает на высокую эффективность и безопасность современных пангенотипных схем лечения вирусного гепатита С [12].

С учетом вышесказанного изучение и анализ эффективности лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются важным вопросом

современной инфектологии, без которой выполнение плана реализации государственной программы по элиминации вирусного гепатита С может быть затруднено. Однако вопрос эффективности лечения складывается из ряда факторов, среди которых особое внимание следует уделить клиническим, лабораторным, эпидемиологическим, социальным и психоэмоциональным. В настоящем исследовании проведен анализ эффективности лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области на основании изучения показателей устойчивый вирусологический ответ и изменения клинических и лабораторных показателей.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные показатели эффективности лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области.

Материалы и методы. Для анализа были использованы данные первичной медицинской документации ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией вирусного гепатита С, проживающих на территории Новгородской области. Было отобрано 142 протокола пациентов, прошедших лечение от вирусного гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции с 2014 по 2023 год включительно. Критерии включения: наличие лабораторно подтвержденного диагноза ВИЧ-инфекции, наличие лабораторно подтвержденного диагноза вирусного гепатита С, проведенный курс лечения вирусного гепатита С.

В ходе исследования изучали время начала получения противовирусной терапии гепатита С и длительность лечения, время наступления устойчивого вирусологического ответа, использованную схему противовирусной терапии гепатита С, наличие и стадию фиброза печени, динамику биохимических и иммунологических показателей, а также используемую в период лечения вирусного гепатита С схему антитретровирусной терапии.

Для оценки лабораторных показателей использовалось оборудование: амплификатор Rotor Gene Q для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (вирусная нагрузка ВИЧ и гепатита С), анализатор иммунохимический Architect-2000SR (скрининг ВИЧ, гепатит С), гематологический анализатор Mindray BC-5380 (общий анализ крови), цитофлуориметр Navios (иммунный статус, кластеры дифференциации клеток), биохимический анализатор ДДС-240 (биохимические исследования крови).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета Statistica 7.0 и ком-

плекта программного обеспечения Open Office. Использовались квартильные методы и методы оценки статистической значимости.

Результаты и их обсуждение. Контингент испытуемых составил 142 человека, проходивших по критериям включения. Из них 61 % (87 человек) составили мужчины, 39 % (55 человек) — женщины (рис. 1).

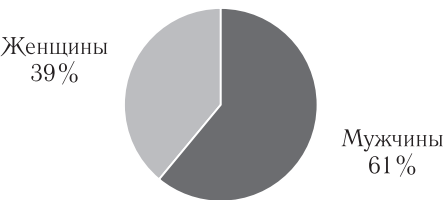


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин, прошедших лечение вирусного гепатита С в Новгородской области
Fig. 1. The ratio of men to women who underwent treatment for viral hepatitis C in the Novgorod Region

В ходе изучения первичной медицинской документации в анамнезе пациентов выявлено 9 человек с сопутствующим вирусным гепатитом В. В анамнезе туберкулез диагностирован у 16 человек. Сочетание ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С и туберкулеза выявлено в 2 случаях.

фиброз. Четвертая степень (F4) — тяжелый диффузный фиброз, цирроз печени.

В исследуемой группе преобладали пациенты со степенью фиброза F3 (24 %) и F4 (18 %). Распределение степеней фиброза F0-F2 было равномерным (11–15 %) (табл. 3).

В исследованной группе пациентов, прошедших лечение противовирусными препаратами, временной промежуток между обнаружением антител к гепатиту С (ИФА) и непосредственным началом противовирусной терапии в среднем составил от 1 года до 10 лет. Минимальный срок составил 28 дней, максимальный — 22 года.

Результаты обнаружения РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции в зависимости от времени от начала противовирусной терапии представлены в табл. 4.

При анализе протоколов лечения отмечены наиболее часто используемые схемы противовирусной терапии гепатита С (табл. 5).

Вирусологическая неэффективность наблюдалась в 4 случаях (3 %) при использовании схем даклатасвир + асунапревир (2 случая), дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир (1 слу-

Таблица 1
Распределение пациентов, прошедших курс лечения вирусного гепатита С, в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции на момент начала лечения
Table 1
Distribution of patients who completed the course of treatment for viral hepatitis C, depending on the stage of HIV infection at the start of therapy

Стадия	2А	3	4А	4Б	4В
Количество случаев	1	37	68	24	11

Распределение пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции в исследуемой группе представлено в табл. 1. Наиболее часто встречающимися генотипами вируса гепатита С в Новгородской области за изучаемый период являются генотип 1b (40,1 % случаев) и 3a (30,3 % случаев). Результаты генотипирования вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области представлены в табл. 2.

Также в группе обследованных были пациенты с установленной степенью фиброза печени по международной шкале METAVIR. В соответствии со шкалой степень фиброза варьируется от 0 до 4. Нулевая степень (F0) — признаки фиброза отсутствуют. Первая степень (F1) — слабовыраженный, очаговый фиброз. Вторая степень (F2) — умеренный фиброз. Третья степень (F3) — выраженный

Таблица 2
Число выявленных генотипов вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области за период с 2014 по 2023 г.

Table 2
Number of Detected Hepatitis C Virus Genotypes in Patients with HIV Infection in the Novgorod Region for the Period from 2014 to 2023

Генотип	Количество случаев	
	абс.	%
1a	15	10,56
1b	57	40,14
2	6	4,23
3a	43	30,28
3b	7	4,93
Сочетанные	14	9,86

чай), даклатасвир + нарлапревир + ритонавир (1 случай).

Таблица 3
Соотношение степени фиброза при вирусном гепатите С у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новгородской области за период с 2014 по 2024 г.

Table 3
Distribution of Liver Fibrosis Stages in Patients with HIV and Hepatitis C Coinfection in the Novgorod Region for the Period from 2014 to 2024

Степень фиброза	Количество случаев	
	абс.	%
F0	15	11
F1	21	15
F2	20	14
F3	34	24
F4	26	18

Таблица 4
Результаты исследования крови пациента на наличие РНК вируса гепатита С

Table 4
Results of Patient Blood Tests for Hepatitis C Virus RNA Detection

Показатель	Срок после начала противовирусной терапии		
	4 нед	12 нед	24 нед
Частота получения положительного результата ПЦР-исследования на РНК вируса гепатита С в разные временные промежутки от начала противовирусной терапии, %	9	6	3

Таблица 5
Количество пациентов на разных схемах противовирусной терапии

Table 5
Number of Patients on Different Antiviral Therapy (AVT) Regimens

Схема противовирусной терапии	Количество пациентов на данной схеме, абс. (%)
Рибавирин + пэгинтерферон альфа-2а	43 (27)
Глекапревир + пибрентасвир	22 (16)
Дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир	21 (15)
Даклатасвир + софосбувир	15 (11)
Гразопревир + элбасвир	13 (9)
Даклатасвир + нарлапревир + ритонавир	6 (4)
Даклатасвир + софосбувир + рибавирин	6 (4)
Нарлапревир + софосбувир + ритонавир	4 (3)
Омбитасвир + паритапревир + ритонавир	4 (3)

Среди 142 пациентов, получавших противовирусную терапию с 2014 г. на момент конца 2023 г. известно о 4 умерших: 2 пациента умерли от злокачественной опухоли, 2 пациента — по иным причинам.

В исследованной группе пациентов, получающих противовирусную терапию гепатита С, масса тела во время лечения осталась практически без изменений. Вирусная нагрузка ВИЧ у большинства (93%) пациентов была неопределяемой на протяжении всего курса ПВТ. Среднее значение уровня CD4 клеток до ПВТ и в течение лечения составило от 517 до 560 кл/мкл, значимых изменений данного показателя за весь период наблюдения не отмечено (рис. 2). Показатели свертывающей системы крови оценивались по содержанию тромбоцитов в периферической крови в разные периоды от начала противовирусной терапии гепатита С, однако значимых изменений данного показателя

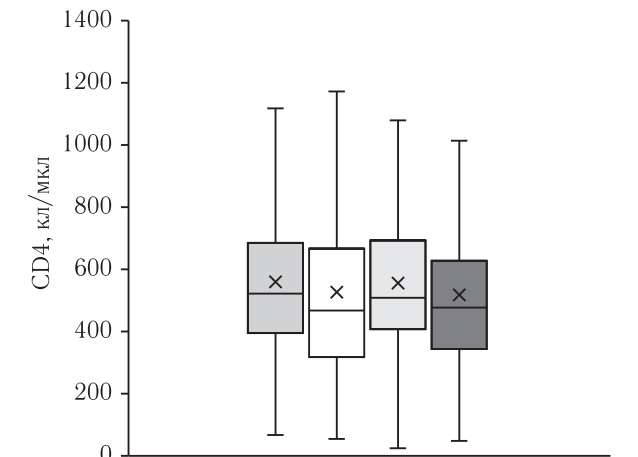


Рис. 2. Изменения среднего значения показателей CD4-клеток у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные периоды в зависимости от времени начала противовирусной терапии
Fig. 2. Changes in the Mean CD4 Cell Count Values in Patients with HIV Infection Across Different Periods, Depending on the Timing of Antiviral Therapy (AVT) Initiation

с течением времени также не было зафиксировано (рис. 3).

Дополнительно были изучены показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), альбуминов в биохимическом анализе крови (рис. 4–6) в динамике до противовирусной терапии и во время лечения. У пациентов после начала лечения уже через месяц отмечалось значимое снижение уровня ферментов АЛТ и АСТ (с медианных значений 70,5 и 51,9 соответственно до медианных значений 28,8 и 30,0 соответственно) с сохранением указанных значений до конца противовирусной терапии и времени контроля (через 12 и 24 недели соответственно).

При этом показатели содержания альбуминов в биохимическом анализе крови не показали значимых различий средних величин (см. рис. 6).

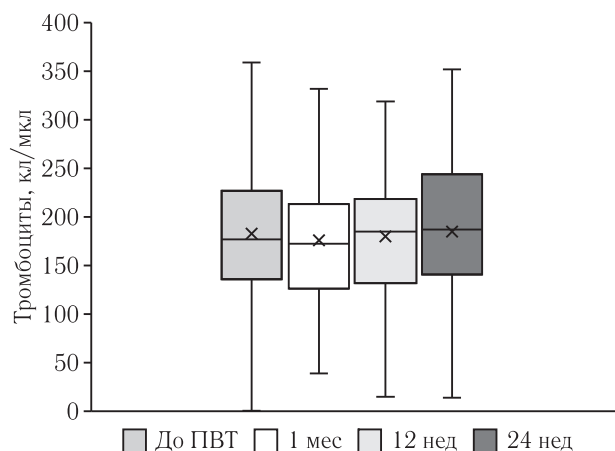


Рис. 3. Изменения среднего значения показателей абсолютного числа тромбоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные периоды в зависимости от времени начала противовирусной терапии

Fig. 3. Changes in Mean Platelet Count Values in Patients with HIV Infection Across Different Periods, Depending on the Timing of Antiviral Therapy (AVT) Initiation

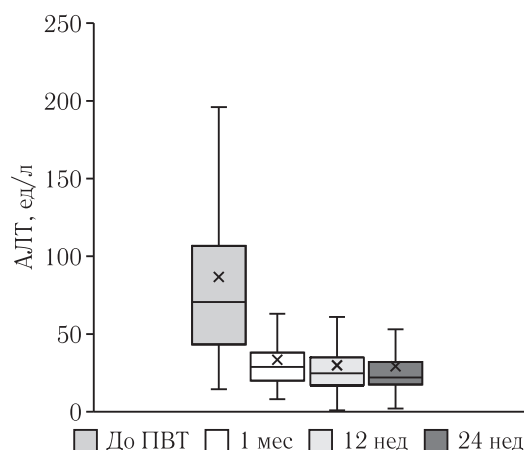


Рис. 4. Изменения среднего значения показателей АЛТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные периоды в зависимости от времени начала противовирусной терапии

Fig. 4. Changes in Mean ALT Level Values in Patients with HIV Infection Across Different Periods, Depending on the Timing of Antiviral Therapy (AVT) Initiation

В ходе данного исследования изучена первичная медицинская документация и данные клинического и лабораторного обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфекцией вирусного гепатита С, проходивших лечение в Новгородской области в период с 2014 по 2023 г. Отмечено, что большую часть обследованных составили мужчины (61%), наиболее часто встречалась стадия ВИЧ-инфекции 4А (на момент начала ПВТ гепатита С).

Самыми часто встречающимися генотипами гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов в Новгородской области являются 1b и 3a. На момент начала лечения большинство исследованных уже имели стадию фиброза F3 или F4 (по METAVIR).

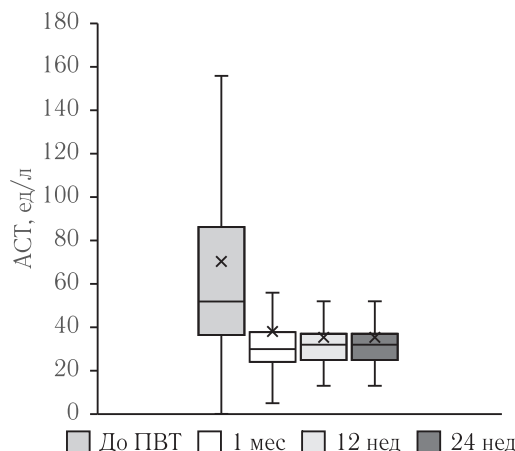


Рис. 5. Изменения среднего значения показателей АСТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные периоды в зависимости от времени начала противовирусной терапии

Fig. 5. Changes in Mean AST Level Values in Patients with HIV Infection Across Different Periods, Depending on the Timing of Antiviral Therapy (AVT) Initiation

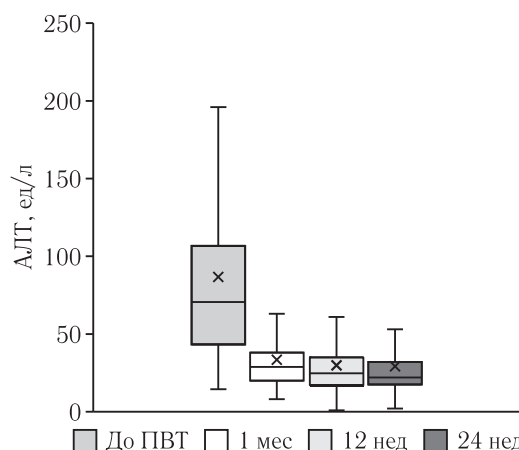


Рис. 6. Изменения среднего значения показателей альбуминов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные периоды в зависимости от времени начала противовирусной терапии

Fig. 6. Changes in Mean Albumin Level Values in Patients with HIV Infection Across Different Periods, Depending on the Timing of Antiviral Therapy (AVT) Initiation

Использованные схемы лечения вирусного гепатита показали высокую эффективность с достижением устойчивого вирусологического ответа на 12-й неделе терапии (в 4 исследованных случаях отмечена вирусологическая неэффективность с последующей заменой схемы ПВТ), что подтверждается отрицательными результатами ПЦР-диагностики через 3 месяца (12 недель) после начала ПВТ.

Временной промежуток между подтверждением диагноза вирусного гепатита С и началом лечения составлял от 1 года до 10 лет.

На фоне противовирусной терапии вирусного гепатита С отмечено значимое снижение среднего значения АЛТ и АСТ после 1 месяца терапии, что

свидетельствует о быстром восстановлении физиологических функций печени.

Заключение. Таким образом, анализ протоколов лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяет оценить уже имеющиеся возможности в решении такой актуальной проблемы, как элиминация гепатита С в Новгородской области, а также позволяет предположить, что скорейшее начало противовирусной терапии после обнаружения вируса гепатита С у человека снизит риск возникновения фиброза на стадиях F3 и F4 по шкале METAVIR и перехода в циррозы или злокачественные образования. Современные схемы противовирусной терапии показывают высокую эффективность, что доказывается высоким процентом достижений устойчивого вирусологического ответа к 12-й неделе терапии.

При изучении влияния стадий фиброза на динамику лечения вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечено, что эффективность лечения зависит от назначенной схемы и генотипа вируса гепатита С, некоторые схемы (как правило, не применяемые на сегодняшний день) показывают меньшую эффективность. Однако нельзя отрицать, что наличие фиброза при коинфекции не могло бы ухудшить состояние пациента или перейти в злокачественную форму. Важным моментом является срок начала ПВТ после установления диагноза вирусного гепатита С. Упомянутые выше вопросы требуют дальнейшего изучения с применением патологоанатомических и лабораторных методов исследований, включая молекулярно-биологические.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peters L., Klein M.B. Epidemiology of hepatitis C virus in HIV-infected patients // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2015. Sep; Vol. 10, No. 5. P. 297–302. doi: 10.1097/COH.0000000000000183.
2. Азовцева О.В., Пантелеев А.М., Карпов А.В., Суранова Т.Г., Боев Б.В., Буланьков Ю.И., Сметанина С.В., Азовцев С.В. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 787–799. [Azovtseva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Suranova T.G., Boev B.V., Bulankov Yu.I., Smetanina S.V., Azovtsev S.V. Analysis of medico-social factors affecting the formation and course of HIV, tuberculosis and viral hepatitis coinfection. *Infection and immunity*, 2019, Vol. 9, No. 5–6, pp. 787–799 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799.
3. Рассохин В.В., Боева Е.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 32–46. [Rassokhin V.V., Boeva E.V. Questions of epidemiology and pathogenesis of combined HCV and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 1, pp. 32–46 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46.
4. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Ганченко Р.А. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 2. С. 74–81. [Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Poniatishina M.V., Ganchenko R.A. Chronic viral hepatitis C in the Northwestern Federal District. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 2, pp. 74–81 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81.
5. Sulkowski M.S., Thomas D.L. Hepatitis C in the HIV-infected patient // *Clin. Liver Dis*. 2003. Feb. Vol. 7, No. 1, pp. 179–194. doi: 10.1016/s1089-3261(02)00074-0.
6. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Карякин С.С., Саулевич А.В., Лобзин Д.Ю., Яременко М.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Карев В.Е., Захаркив Ю.Ф., Буланьков Ю.И. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 6–13. [Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zakharenko S.M., Karyakin S.S., Saulevich A.V., Lobzin D.Yu., Yaremenko M.V., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Karev V.E., Zakharkiv Yu.F., Bulankov Yu.I. Elimination of HCV infection: a story with a continuation. *Journal Infectology*, 2018, Vol. 10, No. 4, pp. 6–13 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
7. Labarga P., Soriano V., Vispo M.E., Pinilla J., Martin-Carbonero L., Castellares C., Casado R., Maida I., Garcia-Gasco P., Barreiro P. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients // *The Journal of infectious diseases*. 2007. Vol. 196, No. 5. P. 670–676. doi: 10.1086/520092.
8. Рейнгарт Д.Э., Останкова Ю.В., Лялина Л.В., Ануфриева Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С среди пациентов с рецидивом заболевания на терапии препаратами прямого противовирусного действия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 86–93. [Reingardt D.E., Ostantkova Yu.V., Lyalina L.V., Anufrieva E.V., Semenov A.V., Totolyan A.A. Prevalence of hepatitis C virus drug resistance mutations among patients with disease relapse on direct-acting antiviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15, No. 4, pp. 86–93 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-4-86-93.
9. Wyles D.L., Luetkemeyer A.F. Understanding Hepatitis C Virus Drug Resistance: Clinical Implications for Current and Future Regimens // *Top. Antivir. Med*. 2017. Jul/Aug. Vol. 25, No. 3. P. 103–109.

10. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра // *Терапевтический архив*. 2015. №11. С. 84–90. [Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovsky V.I. [Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow. *Therapeutic archive*, 2015, No. 11, pp. 84–90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871184-90.
11. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Зырянов С.К., Шутько С.А., Белый П.А., Козина А.Н., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Луговских Е.А. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) // *Терапевтический архив*. 2013. № 12. С. 68–72. [Yushchuk N.D., Znoiko O.O., Yakushchekina N.A., Zyryanov S.K., Shut'ko S.A., Belyi P.A., Kozina A.N., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu., Lugovskikh E.A. [Burden of viral hepatitis in the Russian Federation and ways to reduce it in the long term (example of hepatitis C). *Therapeutic archive*, 2013, No. 12, pp. 68–72 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2013851268-72.
12. Гусев Д.А., Жданов К.В., Козлов К.В., Виноградова Т.Н., Копоть М.Ю., Сукачев В.С., Жабров С.С., Кижло С.Н., Романова С.Ю., Мусатов В.Б., Тюренкова Н.В., Власова Ю.А., Колпашчикова Е.Ю., Федоров П.Н., Минин П.В., Корнеева Т.С. Эффективность и безопасность пангенотипной противовирусной терапии хронического гепатита С в реальной клинической практике: данные наблюдений в трех клинических центрах Санкт-Петербурга // *Журнал инфектологии*. 2022. Т. 14, № 5. С. 60–68. [Gusev D.A., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Vinogradova T.N., Kopot' M.Yu., Sukachev V.S., Zhabrov S.S., Kizhlo S.N., Romanova S.Yu., Musatov V.B., Tyurenkova N.V., Vlasova Yu.A., Kolpashchikova E.Yu., Fedorov P.N., Minin P.V., Korneeva T.S. Efficacy and safety of pangenotypic antiviral therapy for chronic hepatitis C in real clinical practice: observational data from three clinical centers in St. Petersburg. *Journal Infectology*, 2022, Vol. 14, No. 5, pp. 60–68 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-60-68.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 27.11.2024 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — С. А. Нора, Т. Н. Ткаченко. Вклад в сбор данных — Т. Н. Ткаченко. Вклад в анализ данных и выводы — С. А. Нора. Вклад в подготовку рукописи — С. А. Нора.

Сведения об авторах:

Нора Сергей Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 173003, Новгородская область, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41; главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог министерства здравоохранения Новгородской области, врач аллерголог-иммунолог государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“»; 173000, Новгородская область, Великий Новгород, Посольская ул., д. 2; e-mail: Sergey.Nora@novsu.ru;

Ткаченко Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 173003, Новгородская область, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41; главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции министерства здравоохранения Новгородской области, главный врач государственного областного бюджетного учреждения здравоохранения «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“»; 173000, Новгородская область, Великий Новгород, Посольская ул., д. 2; e-mail: tkachenko-t-n@mail.ru.

УДК 616-002.5:615.28

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-72-80>

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОСЛЕ НЕЭФФЕКТИВНЫХ КУРСОВ

¹И. С. Лапшина*, ²Э. Б. Цыбикова, ¹В. А. Пименова, ¹А. Ю. Улитина, ¹Е. А. Елистратов¹Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского, г. Калуга, Россия²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Россия**Цель:** изучить эффективность повторных курсов химиотерапии после неэффективных курсов.**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное документарное исследование генеральной совокупности (n=817) всех зарегистрированных впервые выявленных случаев туберкулеза в Калужской области в 2019–2023 гг. Проведено сравнение двух групп пациентов: 1-ю группу (n=560) составили пациенты с эффективным исходом химиотерапии, 2-ю группу (n=72) — пациенты с неэффективным исходом химиотерапии, у которых повторный курс оказался эффективным.**Результаты и их обсуждение.** Высокий риск регистрации неэффективного курса химиотерапии и назначения повторного курса отмечается у пациентов, не имеющих работы (52,8% против 38%, p=0,0158), и лиц БОМЖ (11,1% против 2,9%, p=0,003). Среди пациентов с неэффективным курсом химиотерапии и повторным эффективным курсом (2-я группа) значимо чаще встречаются бактериовыделение (91,7% против 49,3%, p<0,001) и распад легочной ткани (86,1% против 37,5%, p<0,001). При этом наличие МЛУ и ШЛУ возбудителя, а также наличие ВИЧ-инфекции не оказывают значимого влияния на регистрацию неэффективного курса химиотерапии (p>0,05). Среди пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в группе с эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) бактериовыделение продолжается дольше (3 месяца против 1 и 2 против 10 соответственно, p<0,001), что и определяет увеличение длительности лечения (16 месяцев против 9 и 36,80±15,75 против 19,91±3,85, p<0,001).**Заключение.** Полученные результаты показывают, что длительность бактериовыделения оказывает значимое влияние на длительность и эффективный исход химиотерапии туберкулеза у пациентов как ЛЧ-ТБ, так и МЛУ-ТБ.**Ключевые слова:** туберкулез, химиотерапия, исход, неэффективный курс*Контакт: Лапшина Ирина Сергеевна, gerarin.86@yandex.ru

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF REPEATED COURSES OF TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY AFTER INEFFICIENT COURSES

¹I. S. Lapshina*, ²E. B. Tsybikova, ¹V. A. Pimenova, ¹A. Yu. Ulitina, ¹E. A. Elistratov¹Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovsky, Kaluga, Russia²Central Research Institute for Healthcare Organization and Informatization, Moscow, Russia**The aim:** to study the effectiveness of repeated chemotherapy courses after ineffective courses.**Materials and methods.** A retrospective documentary study of the general population (n=817) of all registered newly diagnosed cases of tuberculosis in the Kaluga region in 2019–2023 was conducted. Two groups of patients were compared: patients with an effective outcome of chemotherapy (group 1, n=560) and patients with an ineffective outcome of chemotherapy, for whom the repeated course was effective (group 2, n=72).**Results and discussion.** A high risk of registering an ineffective course of chemotherapy and prescribing a repeated course is noted in unemployed patients (52.8% versus 38%, p=0.0158) and homeless persons (11.1% versus 2.9%, p=0.003). Among patients with an ineffective chemotherapy course and a repeated effective one (group 2), bacterial excretion (91.7% versus 49.3%, p<0.001) and lung tissue decay (86.1% versus 37.5%, p<0.001) are significantly more common. At the same time, the presence of MDR and XDR pathogens, as well as the presence of HIV infection, do not have a significant impact on the registration of an ineffective chemotherapy course (p>0.05). Among patients with DS-TB and MDR-TB in the group with an effective chemotherapy course after an ineffective one (Group 2), bacterial excretion lasts longer (3 months versus 1 month and 2 months versus 10 months, respectively, p<0.001), which determines an increase in the duration of treatment (16 months versus 9 months and 36.80±15.75 versus 19.91±3.85 months, p<0.001).

Conclusion. The obtained results show that the duration of bacterial excretion has a significant impact on the duration and effective outcome of TB chemotherapy in patients with both DS-TB and MDR-TB.

Keywords: tuberculosis, chemotherapy, outcome, ineffective course

*Contact: Lapshina Irina Sergeevna, geparin.86@yandex.ru

© Лапшина И.С. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лапшина И.С., Цыбикова Э.Б., Пименова В.А., Улитина А.Ю., Елистратов Е.А. Анализ эффективности повторных курсов химиотерапии туберкулеза после неэффективных курсов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 72–80, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-72-80>.

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

For citation: Lapshina I.S., Tsybikova E.B., Pimenova V.A., Ulitina A.Yu., Elistratov E.A. Analysis of the effectiveness of repeated courses of tuberculosis chemotherapy after inefficient courses // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 72–80, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-72-80>.

Введение. Лечение больных является одним из наиболее важных направлений борьбы с туберкулезом [1–3]. К показателям эффективности лечения во фтизиатрии традиционно относят прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада в легочной ткани и клиническое излечение больных [4, 5]. Эффективность лечения определяется исходом курса химиотерапии [6–8]. Выделяют следующие исходы химиотерапии: эффективный курс (рекомендованный уровень не ниже 85%), неэффективный курс, прервал курс, умер от туберкулеза, умер от других причин. Таким образом, формируется когорта пациентов, подлежащих повторному лечению от туберкулеза; к которым относят больных с рецидивом туберкулеза, пациентов после неэффективного курса и после прерывания курса химиотерапии, а также группа пациентов «прочие» [9]. Особый интерес представляют неэффективные курсы химиотерапии, которыми принято считать случаи лечения туберкулеза, в ходе которых не достигнута стойкая положительная клиническая, бактериологическая и рентгенологическая динамика в установленные назначенным режимом химиотерапии сроки [10–13]. У таких пациентов курс химиотерапии признают неэффективным и начинают новый курс, зачастую по той же схеме лечения или с добавлением одного-двух дополнительных противотуберкулезных препаратов, то есть имеет место удлинение стандартного режима химиотерапии. Исходы повторных курсов химиотерапии регистрируются, но в общую статистику эффективности они не попадают.

В связи с этим **целью** нашего исследования было изучить эффективность повторных курсов химиотерапии после неэффективных курсов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное документарное исследование генеральной совокупности ($n=817$) всех зарегистрированных впервые выявленных случаев туберкулеза в Калужской области в 2019–2023 гг. В ходе исследования проанализированы исходы химиотерапии туберкулеза. Далее проведено сравнение двух групп пациентов: 1-ю группу ($n=560$) составили пациенты с эффективным исходом химиотерапии, 2-ю группу ($n=72$) — пациенты с неэффективным исходом химиотерапии, у которых повторный курс оказался эффективным.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых более 50).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью t -критерия Уэлча и U -критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных

долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

зарегистрирован в 68,6% случаев, что значительно меньше рекомендуемого уровня 85%. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов, которые первый курс ХТ заканчивали неэффективно (11,1%). При этом повторный курс ХТ оказался эффективным (8,8% от общего числа пациентов), то есть при учете этих пациентов в общей статистике эффективности данный показатель увеличился бы с 68,6% до 77,4%.

Далее проведено изучение случаев ТБ, леченных эффективно (1-я группа) в сравнении со случаями ТБ, при лечении которого зарегистрирован эффективный курс ХТ после предыдущего неэффективного (2-я группа).

Анализ двух исследуемых групп по возрасту (табл. 2) пациентов ($Me_1 = 45,0$, $Me_2 = 44,0$; $p = 0,887$) и полу (65,9% и 70,8% мужчин против 34,1% и 29,2% женщин, $p = 0,403$), не выявил достоверных различий.

Таблица 1

Структура исходов курсов химиотерапии среди пациентов с впервые выявленным туберкулезом в Калужской области в 2019–2023 гг., %

Исход лечения	Количество	
	абс.	%
Эффективный курс химиотерапии	560	68,6
Посмертная диагностика, курс химиотерапии не начат	49	6,0
Прервал или выбыл из региона	46	5,6
Умер от других причин	50	6,1
Умер от туберкулеза	21	2,6
Неэффективный курс химиотерапии, из них:	91	11,1
повторный эффективный курс химиотерапии	72	8,8
неэффективный курс химиотерапии	1	0,1
прервал или выбыл из региона	8	1,0
умер от других причин	8	1,0
умер от туберкулеза	2	0,2

Таблица 2

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по возрасту в Калужской области в 2019–2023 гг.

Группы пациентов	Возраст, лет			p
	Me	Q1–Q3	n	
1-я группа	45,0	36,75–58,0	560	0,887
2-я группа	44,0	38,00–54,25	72	

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования проанализированы исходы химиотерапии (ХТ) 817 пациентов с впервые выявленным туберкулезом (ТБ), зарегистрированных в Калужской области в 2019–2023 гг. (табл. 1). Эффективный курс ХТ был

При анализе социального статуса пациентов из двух изучаемых групп установлено, что в 1-й группе пациенты чаще были работающими (34,8% против 19,4%, $p = 0,009$), а среди пациентов 2-й группы значимо чаще были безработные

(52,8% против 38%, $p=0,0158$) (табл. 3). Эффективный курс ХТ после неэффективного (2-я группа) чаще регистрировался среди лиц БОМЖ (11,1% против 2,9%, $p=0,003$). Таким образом, люди, не имеющие работы, и лица БОМЖ имели высокий риск регистрации у них неэффективного курса ХТ и назначения повторного курса.

По наличию множественной (МЛУ) и широкой лекарственной (ШЛУ) устойчивости, а также по наличию ВИЧ-инфекции значимых различий в двух группах не выявлено ($p>0,05$).

Далее проведен анализ двух исследуемых групп пациентов по лекарственной устойчивости (ЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП), в ходе

Таблица 3

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по социальному статусу в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 3

Comparison of groups of patients with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) by social status in the Kaluga region in 2019–2023

Показатель	Категория	Группа пациентов, абс. (%)		p
		1-я	2-я	
Социальный статус	Работает	195 (34,8)*	14 (19,4)	0,009*
	Не работает	213 (38,0)	38 (52,8)*	0,0158*
	Пенсионер	104 (18,6)	12 (16,7)	0,6954
	Инвалид	38 (6,8)	7 (9,7)	0,3684
	Учащийся	10 (1,8)	1 (1,4)	0,8079
Лица БОМЖ	Да	16 (2,9)	8 (11,1)*	0,003*
	Нет	544 (97,1)	64 (88,9)	

* Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

* Differences in indicators are statistically significant ($p<0,05$).

Таблица 4

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по формам химиотерапии в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 4

Comparison of groups of patients with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) by forms of TB in the Kaluga region in 2019–2023

Форма туберкулеза	Категория	Группа пациентов, абс. (%)		p
		1-я	2-я	
Генерализованный туберкулез	Да	11 (2,0)	2 (2,8)	0,651
	Нет	549 (98,0)	70 (97,2)	
Легочный туберкулез	Да	530 (94,6)	70 (97,2)	0,566
	Нет	30 (5,4)	2 (2,8)	
Внелегочный туберкулез	Да	15 (2,7)	0 (0,0)	0,398
	Нет	545 (97,3)	72 (100,0)	
Туберкулез органов дыхания (плевра, бронхи)	Да	4 (0,7)	0 (0,0)	1,000
	Нет	556 (99,3)	72 (100,0)	

В ходе сравнения изучаемых групп по формам ТБ значимых различий не выявлено. Чаще всего регистрировался легочный ТБ (94,6% и 97,2% соответственно в двух изучаемых группах, $p=0,566$), реже встречался генерализованный ТБ (2% и 2,8%, $p=0,651$), внелегочный ТБ (2,7% и 0%, $p=0,398$) и ТБ органов дыхания (0,7% и 0%, $p=1,0$).

Установлено, что во 2-й группе значимо чаще встречались бактериовыделение (МБТ+) (91,7% против 49,3, $p<0,001$) и распад легочной ткани (CV+) (86,1% против 37,5%, $p<0,001$), что и предопределило удлинение курса ХТ (табл. 5).

которого не выявлено значимых различий ($p>0,05$). Таким образом, наличие МЛУ и ШЛУ возбудителя не влияет на эффективность и длительность курса ХТ (табл. 6).

Установлено, что применение хирургических методов (табл. 7) лечения также не оказывает значимого влияния на эффективность и длительность курса ХТ (14,6% против 6,9%, $p=0,100$).

На следующем этапе исследования проанализированы сроки прекращения бактериовыделения и длительность курса ХТ среди пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ (ЛЧ-ТБ)

Таблица 5

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по клиническим показателям в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 5

Comparison of groups of patients with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) by clinical indicators in the Kaluga region in 2019–2023

Клинический показатель	Категория	Группа пациентов, абс. (%)		p
		1-я	2-я	
МБТ+	Да	276 (49,3)	66 (91,7)*	<0,001*
	Нет	284 (50,7)	6 (8,3)	
МЛУ	Да	80 (14,3)	5 (6,9)	0,099
	Нет	480 (85,7)	67 (93,1)	
ШЛУ	Нет	556 (99,3)	72 (100,0)	1,000
	Да	4 (0,7)	0 (0,0)	
ВИЧ	Нет	506 (90,4)	66 (91,7)	0,834
	Да	54 (9,6)	6 (8,3)	
CV+	Да	210 (37,5)	62 (86,1)*	<0,001*
	Нет	350 (62,5)	10 (13,9)	

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05). Пояснения в тексте.
* Differences in indicators are statistically significant (p<0.05). Explanations in the text.

Таблица 6

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 6

Comparison of groups of patients with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) in terms of drug resistance of the pathogen to anti-TB drugs in the Kaluga region in 2019–2023

Противотуберкулезный препарат	Лекарственная устойчивость	Группа пациентов, абс. (%)		p
		1-я	2-я	
1	2	3	4	5
Изониазид	Да	112 (20,0)	11 (15,3)	0,341
	Нет	448 (80,0)	61 (84,7)	
Рифампицин	Да	75 (13,4)	4 (5,6)	0,059
	Нет	485 (86,6)	68 (94,4)	
Этамбутол	Да	45 (8,0)	6 (8,3)	0,822
	Нет	515 (92,0)	66 (91,7)	
Пиразинамид	Да	32 (5,7)	1 (1,4)	0,160
	Нет	528 (94,3)	71 (98,6)	
Стрептомицин	Да	70 (12,5)	8 (11,1)	0,850
	Нет	490 (87,5)	64 (88,9)	
Канамицин	Да	36 (6,4)	4 (5,6)	1,000
	Нет	524 (93,6)	68 (94,4)	
Амикацин	Да	18 (3,2)	1 (1,4)	0,712
	Нет	542 (96,8)	71 (98,6)	
Капреомицин	Да	20 (3,6)	1 (1,4)	0,496
	Нет	540 (96,4)	71 (98,6)	
Левифлоксацин	Да	14 (2,5)	1 (1,4)	1,000
	Нет	546 (97,5)	71 (98,6)	
Офлоксацин	Да	11 (2,0)	1 (1,4)	1,000
	Нет	549 (98,0)	71 (98,6)	
Моксифлоксацин	Да	8 (1,4)	0 (0,0)	0,606
	Нет	552 (98,6)	72 (100,0)	
Протионамид	Да	15 (2,7)	2 (2,8)	1,000
	Нет	545 (97,3)	70 (97,2)	

Окончание таблицы 6

1	2	3	4	5
Этионамид	Да	20 (3,6)	2 (2,8)	1,000
	Нет	540 (96,4)	70 (97,2)	
ПАСК	Да	15 (2,7)	2 (2,8)	1,000
	Нет	545 (97,3)	70 (97,2)	
Бедаквилин	Да	8 (1,4)	0 (0,0)	0,606
	Нет	552 (98,6)	72 (100,0)	
Линезолид	Да	0 (0,0)	0 (0,0)	0
	Нет	560 (100,0)	72 (100,0)	

Таблица 7

Сравнение групп пациентов с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 7

Comparison of groups of patients with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) in terms of drug resistance of the pathogen to anti-TB drugs in the Kaluga region in 2019–2023

Показатель	Категория	Группа пациентов, абс. (%)		p
		1-я	2-я	
Хирургическое лечение	Да	82 (14,6)	5 (6,9)	0,100
	Нет	478 (85,4)	67 (93,1)	

и пациентов с МЛУ возбудителя (МЛУ-ТБ), закончивших курс лечения эффективно и эффективно после неэффективного курса ХТ (табл. 8 и 9).

($p=0,544$, $p<0,001$). Наблюдаемая зависимость длительности курса ХТ от прекращения бактериовыделения описывается уравнением парной линейной

Таблица 8

Сравнение групп пациентов с ЛЧ-ТБ с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по прекращению бактериовыделения и длительности химиотерапии в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 8

Comparison of groups of patients with drug-sensitive tuberculosis with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) in terms of cessation of bacterial excretion and the duration of chemotherapy among patients in the Kaluga region in 2019–2023

Показатель	Группа пациентов	Me	Q1–Q3	n	p
Прекращение бактериовыделения, мес	1-я	1,0	1,0–2,0	202	<0,001*
	2-я	3,0	2,0–4,0	61	
Длительность курса химиотерапии, мес	1-я	9,0	7,0–10,0	480	<0,001*
	2-я	16,0	14,0–23,5	67	

* Различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

* Differences between indicators are statistically significant ($p<0,05$).

Среди пациентов с ЛЧ-ТБ (см. табл. 8) прекращение бактериовыделения в 1-й группе регистрировалось через 1 месяц лечения ($Me=1,00$, $Q_1-Q_3=1,00-2,00$), во 2-й группе — через 3 месяца ($Me=3,00$, $Q_1-Q_3=2,00-4,00$). Длительность лечения в 1-й группе составляла 9 месяцев ($Me=9,00$, $Q_1-Q_3=7,00-10,00$), во 2-й группе — 16 месяцев ($Me=16,00$, $Q_1-Q_3=14,00-23,50$).

При оценке связи длительности курса ХТ и прекращения бактериовыделения у пациентов ЛЧ-ТБ (1-я группа и 2-я группа, $n=547$) была установлена заметной тесноты (по шкале Чеддока) прямая связь

регрессии: $Y_{\text{длительность курса ХТ}} = 1,533 \times X_{\text{прекращение бактериовыделения}} + 8,765$. При увеличении периода бактериовыделения на 1 месяц следует ожидать увеличения длительности курса ХТ на 1,533 мес. Полученная модель объясняет 25,4% наблюдаемой дисперсии длительности курса ХТ при ЛЧ-ТБ (рис. 1).

Среди больных с МЛУ-ТБ (табл. 9) возбудителя в 1-й группе прекращение бактериовыделения определялось через 2 месяца лечения ($Me=2,0$, $Q_1-Q_3=1,0-3,0$), во 2-й группе — через 10 месяцев лечения ($Me=10,0$, $Q_1-Q_3=7,0-18,0$) ($p<0,001$). Длительность лечения таких больных в 1-й группе

Таблица 9

Сравнение групп пациентов с МЛУ-ТБ с эффективным курсом химиотерапии (1-я группа) и эффективным курсом химиотерапии после неэффективного (2-я группа) по прекращению бактериовыделения и длительности химиотерапии в Калужской области в 2019–2023 гг.

Table 9

Comparison of groups of patients with MDR-TB with an effective course of chemotherapy (group 1) and an effective course of chemotherapy after an ineffective one (group 2) in terms of cessation of bacterial excretion and the duration of chemotherapy in the Kaluga region in 2019–2023

Показатель	Группа пациентов	M±SD / Me	95% ДИ / Q1–Q3	n	p
Прекращение бактериовыделения, мес	1-я	2,0	1,00–3,00	74	0,001*
	2-я	10,0	7,00–18,00	5	
Длительность курса химиотерапии, мес	1-я	19,91±3,85	19,05–20,77	79	0,074
	2-я	36,80±15,75	17,24–56,36	5	

* Различия показателей статистически значимы (p<0,05).
* Differences between indicators are statistically significant (p<0.05).

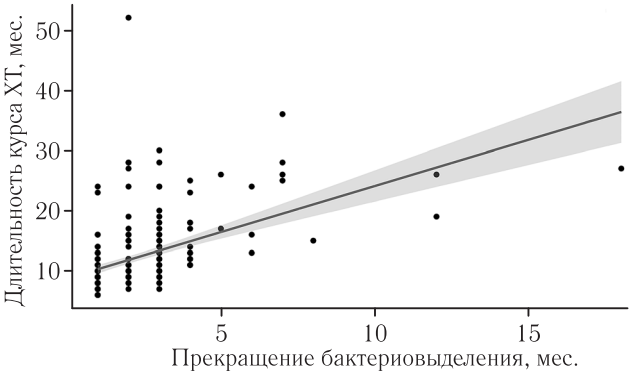


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость длительности курса от прекращения бактериовыделения среди пациентов ЛЧ-ТБ

Fig. 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of the duration of the chemotherapy course on the cessation of bacterial excretion among patients with DS-TB

составила 19,91±3,85 мес, во 2-й группе — 36,80±15,75 мес (p=0,074).

При оценке связи длительности курса ХТ и прекращения бактериовыделения у пациентов **МЛУ-ТБ** (1-я группа и 2-я группа, n=85) была установлена заметной тесноты (по шкале Чеддока) прямая связь (p=0,598, p<0,001). Наблюдаемая зависимость длительности курса ХТ от прекращения бактериовыделения описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{длительность курса ХТ}} = 1,262 \times X_{\text{прекращение бактериовыделения}} + 16,708$. При увеличении периода бактериовыделения на 1 месяц следует ожидать увеличение длительности курса ХТ на 1,262 мес. Полученная модель объясняет 65,9% наблюдаемой дисперсии длительности курса ХТ среди пациентов МЛУ-ТБ (рис. 2).

Заключение. Таким образом, полученные результаты показывают, что длительность бактериовыделения оказывает значимое влияние на длительность и эффективный исход химиотерапии ТБ у пациентов как ЛЧ-ТБ, так и МЛУ-ТБ.

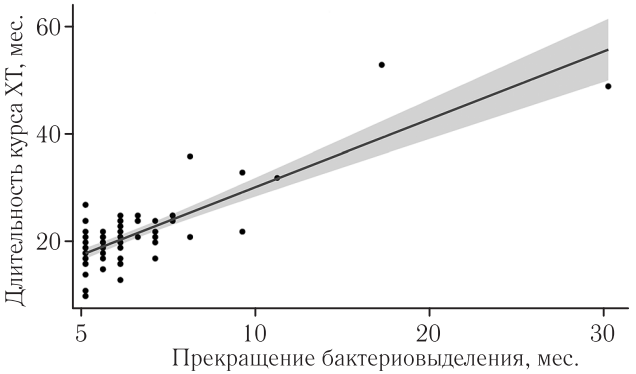


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость длительности курса химиотерапии от прекращения бактериовыделения среди пациентов МЛУ-ТБ

Fig. 2. Graph of the regression function characterizing the dependence of the duration of the chemotherapy course on the cessation of bacterial excretion among MDR-TB patients

1. Высокий риск регистрации неэффективного курса ХТ и назначения повторного курса отмечается у пациентов, не имеющих работы (52,8% против 38%, p=0,0158) и лиц БОМЖ (11,1% против 2,9%, p=0,003).

2. Среди пациентов с неэффективным курсом ХТ и повторным эффективным (2-я группа) значительно чаще встречается бактериовыделение (91,7% против 49,3%, p<0,001) и распад легочной ткани (86,1% против 37,5%, p<0,001). При этом наличие МЛУ и ШЛУ возбудителя, а также наличие ВИЧ-инфекции не оказывают значимого влияния на регистрацию неэффективного курса ХТ (p>0,05).

3. Среди пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в группе с эффективным курсом ХТ после неэффективного (2-я группа) бактериовыделение продолжается дольше (3 месяца против 1 и 2 против 10 соответственно, p<0,001), что и определяет увеличение длительности лечения (16 месяцев против 9 и 36,80±15,75 против 19,91±3,85, p<0,001).

4. Увеличение периода бактериовыделения на 1 месяц увеличивает длительность курса химиотерапии на 1,533 мес среди пациентов с ЛЧ-ТБ и на 1,262 мес среди пациентов с МЛУ-ТБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сосова Н.А., Задремайлова Т.А., Коновалова Н.М., Абрамченко А.В., Романова М.И., Гайда А.И., Самойлова А.Г. Результаты лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) и ВИЧ-инфекцией в Ставропольском крае // *Туберкулез и болезни легких*. 2024. Т. 102. № 3. С. 64–70. [Sosova N.A., Zadremaylova T.A., Konovalova N.M., Abramchenko A.V., Romanova M.I., Gayda A.I., Samoylova A.G. Treatment results for patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR, pre-XDR, XDR) and HIV infection in Stavropol Krai. *Tuberculosis and lung diseases*, 2024, Vol. 102, No. 3, pp. 64–70 (In Russ.)]. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-64-70.
2. Hameed S., Zuberi F.F., Hussain S., Ali S.K. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 35. No. 5. P. 1361–1365. doi: 10.12669/pjms.35.5.919.
3. Mukuku O., Mutombo A.M., Kakisingi C.N., Musung J.M., Wembonyama S.O., Luboya O.N. Tuberculosis and HIV co-infection in Congolese children: risk factors of death // *The Pan African Medical Journal*. 2019. Vol. 33. No. 326. P. 326. doi: 10.11604/pamj.2019.33.326.18911.
4. Иванова О.Г., Мордык А.В., Краснова Е.И. Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 33–43. [Ivanova O.G., Mordyk A.V., Krasnova E.I. Risk factors for adverse disease outcome in patients with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2019, No 3, pp. 33–43 (In Russ.)]. doi: 10.31549/2542-1174-2019-3-33-43.
5. Лапшина И.С., Салихов Б.У., Мякишева Т.В., Костромцов С.В., Парамонов А.В., Андреев В.А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 10. С. 28–32. [Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakisheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors Affecting the Efficiency of Treatment of Patients with Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*, 2020, Vol. 98, No. 10, pp. 28–32 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32.
6. Кукурика А.В. Предикторы неблагоприятных исходов лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов с вирусным гепатитом С // *Журнал инфектологии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 81–88. [Kukurika A.V. Predictors of adverse treatment outcomes in HIV-associated MDR-TB patients with hepatitis C virus infection. *Journal of Infectology*, 2024. Vol. 16, No. 2, pp 81–88 (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2024-16-2-81-88.
7. Великая О.В., Голоктионова К.А., Биндюкова Д.С., Гончарова Н.В. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях с помощью видеоконтролируемого лечения // *Молодежный инновационный вестник*. 2023. Т. 12, № S2. С. 632–635. [Velikaya O.V., Goloktionova K.A., Bindyukova D.S., Goncharova N.V. Efficiency of complex treatment of patients with newly diagnosed tuberculosis of the respiratory organs in outpatient settings using video-controlled treatment. *Youth Innovation Bulletin*, 2023, Vol. 12, No. S2, pp. 632–635 (In Russ.)].
8. Саенко С.С., Стерликов С.А., Саенко Г.И. Предикторы летального исхода у пациентов с сочетанием туберкулеза, с устойчивостью к рифампицину, и ВИЧ-инфекции // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 5. С. 44–50. [Saenko S.S., Sterlikov S.A., Saenko G.I. Predictors of mortality in patients with combined tuberculosis with resistance to rifampicin and HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases*, 2020, Vol. 98, No. 5, pp. 44–50 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-44-50.
9. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яруллина Р.С., Юхнова Е.А., Свичарская А.К., Подгайная О.А., Пирогова Н.Д., Панкова Н.И., Овчинникова О.А., Овсянкина О.В., Милутина П.А., Кустова И.В., Кононенко Ю.С., Зырянова О.Г., Зеленина А.Е. Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // *Медицинский альянс*. 2017. № 4. С. 30–43. [Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yarulina R.S., Yukhnova E.A., Svicharskaya A.K., Podgaynaya O.A., Pirogova N.D., Pankova N.I., Ovchinnikova O.A., Ovsyankina O.V., Milyutina P.A., Kustova I.V., Kononenko Yu.S., Zyryanova O.G., Zelenina A.E. Efficiency of chemotherapy courses in patients with tuberculosis combined with HIV infection. *Medical Alliance*, 2017, No. 4, pp. 30–43 (In Russ.)].
10. Стерликов С.А., Тестов В.В., Васильева И.А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире // *Туберкулез и болезни легких*. 2016. Т. 94, № 1. С. 22–27. [Sterlikov S.A., Testov V.V., Vasil'eva I.A. Results of treatment of patients with multidrug- and extensively drug-resistant pathogens registered in 2012 in the Russian Federation and worldwide. *Tuberculosis and lung diseases*, 2016. Vol. 94, No. 1, pp. 22–27 (In Russ.)].
11. Пьянзова Т.В., Кagan Е.С., Аброськина А.А. Построение интегрального показателя комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода противотуберкулезной терапии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016. Т. 1, № 1. С. 33–38. [Pyanzova T.V., Kagan E.S., Abros'kina A.A. Construction of an integral indicator for a comprehensive assessment of risk factors for ineffective outcome of anti-tuberculosis therapy. *Fundamental and clinical medicine*, 2016, Vol. 1, No. 1, pp. 33–38 (In Russ.)].

12. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Козлов Н.В. Прогноз исхода туберкулезной инфекции // *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8, № 3 (17). С. 883–886. [Tyul'kova T.E., Kornachev A.S., Kozlov N.V. Prognosis of the outcome of tuberculosis infection. *Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, No. 3 (17), pp. 883–886 (In Russ.)].
13. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А., Ерохин В.В., Кесаева Т.Ч. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*. 2014. Т. 91, № 4. С. 9–13. [Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasil'eva I.A., Erokhin V.V., Kesaeva T.Ch. Results of chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the regions of the Russian Federation. *Tuberculosis and lung diseases*, 2014, Vol. 91, No. 4, pp. 9–13 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 29.06.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — И. С. Лапишина. Вклад в сбор данных — В. А. Пименова, А. Ю. Улитина. Вклад в анализ данных и выводы — И. С. Лапишина, Э. Б. Цыбикова. Вклад в подготовку рукописи — И. С. Лапишина, Э. Б. Цыбикова, Е. А. Елистратов.

Сведения об авторах:

Лапишина Ирина Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского»; 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; e-mail: geparin.86@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1025–4592; SPIN 2781–0857;

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

Пименова Виктория Андреевна — студент медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского»; 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; e-mail: levi_rel@mail.ru; ORCID 0009–0004–4481–4281;

Улитина Анастасия Юрьевна — студент медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского»; 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; e-mail: ulitinaay@studklg.ru; ORCID 0009–0009–9307–3148;

Елистратов Евгений Александрович — студент медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского»; 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26; e-mail: elistr4tov.evgeniy@yandex.ru; ORCID 0009–0008–5402–5816; SPIN 4630–2218.

УДК 616.981.21/.958.7:616-002.5:615.036

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-81-86>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО И РЕЦИДИВА ТУБЕРКУЛЕЗА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛЕЧЕБНО-ИСПРАВИТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

В. С. Боровицкий

Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний, Москва, Россия

Цель исследования. Уточнить эффективность лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, у больных в местах лишения свободы.

Материалы и методы. 327 больных (мужчин) с туберкулезом и с ВИЧ-инфекцией 4Б, 4В и 5 стадии: 1-я группа — 72,2% (n=262), впервые выявленный туберкулез, 2-я группа — 17,9% (n=65), рецидив. Для анализа эффективности лечения вычислялся χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность между показателями групп по кварталам лечения.

Результаты и их обсуждение. В первые 3 месяца лечения происходит прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у 41,7% (48/115) и 33,3% (11/33), на 12-й месяц лечения — у 63,5% (73/115) и 57,6% (19/33); в первые 3 месяца лечения происходит прекращение бактериовыделения по посеву мокроты у 42,4% (72/170) и 42,0% (21/50), на 12-й месяц лечения — у 67,6% (115/170) и 62,0% (31/50); в первые 3 месяца лечения происходит закрытие полостей распада у 26,5% (31/117) и 26,7% (12/45), на 12-й месяц лечения — у 64,1% (75/117) и 55,6% (25/45) впервые выявленного и рецидива туберкулеза соответственно.

Заключение. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в противотуберкулезном учреждении пенитенциарной службы России эффективность лечения впервые выявленного и рецидива заболевания практически не различается.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, рецидив, лечение, эффективность

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

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED AND RELAPSED TUBERCULOSIS WITH HIV INFECTION IN A MEDICAL AND CORRECTIONAL INSTITUTION

V. S. Borovitsky

Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Moscow, Russia

The aim. To clarify the effectiveness of treatment for newly diagnosed and relapsed tuberculosis combined with HIV infection in patients in places of imprisonment.

Materials and methods. 327 patients (men) with tuberculosis and HIV infection stages 4B, 4C and 5: Group 1 — 72.2% (n=262) with newly diagnosed tuberculosis, Group 2 — 17.9% (n=65) with relapse. To analyze the effectiveness of treatment, χ^2 was calculated with Yates correction for continuity between the indicators of the groups by treatment quarters.

Results and discussion. In the first 3 months of treatment, bacterial excretion by sputum microscopy ceased in 41.7% (48/115) and 33.3% (11/33), in the 12th month of treatment in 63.5% (73/115) and 57.6% (19/33); in the first 3 months of treatment, bacterial excretion by sputum culture ceased in 42.4% (72/170) and 42.0% (21/50), in the 12th month of treatment in 67.6% (115/170) and 62.0% (31/50); In the first 3 months of treatment, closure of decay cavities occurs in 26.5% (31/117) and 26.7% (12/45), in the 12th month of treatment in 64.1% (75/117) and 55.6% (25/45) of newly diagnosed tuberculosis, respectively.

Conclusion. In patients with tuberculosis combined with HIV infection in an anti-tuberculosis institution of the penitentiary service of Russia, the effectiveness of treatment for newly diagnosed and relapsed disease is practically the same.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, relapse, treatment, effectiveness

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

© Боровицкий В.С., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Боровицкий В.С. Эффективность лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в лечебно-исправительном учреждении // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 81–86, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-81-86>.

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

For citation: Borovitsky V.S. The effectiveness of treatment of newly diagnosed and relapsed tuberculosis with HIV infection in a medical and correctional institution // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 81–86, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-81-86>.

Введение. Рецидив туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией ухудшает течение и прогноз заболевания. По мнению А. М. Сенина и соавт., рецидив у больных ВИЧ-инфекцией возникает раньше: через 31,5 мес, против 55,1 без сопутствующей ВИЧ-инфекции [1]. В среднем после клинического излечения до возникновения рецидива заболевания — $1,9 \pm 0,3$ года. Рецидивы туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией развиваются раньше (через $1,7 \pm 0,3$ года), чем без ВИЧ-инфекции ($9,4 \pm 0,8$ года) и имеют более тяжелое течение (менингоэнцефалит — 23,3% больных, генерализованные формы туберкулеза — 13,4%), высокий уровень множественной лекарственной устойчивости МБТ — 65% [2]. Не существует единого мнения о значении факторов, способствующих развитию рецидива туберкулеза, однако ВИЧ-инфекцию берут во внимание все исследователи. У 92,3% больных с рецидивом отмечается тяжелая сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.) [3]. Неполноценная химиотерапия первичного заболевания (количество доз и схема), отсутствие противовирусной терапии имеют большое значение при рецидиве туберкулеза [4].

Отмечается, что при рецидиве результаты лечения ниже: излечение бывает у 41,9% пациентов, что на 20,1% меньше, чем при впервые диагностированном туберкулезе [5]. А вот данные И. В. Воробьёвой не совсем показательны, так как в группе больных с ВИЧ-инфекцией разделения по длительности течения туберкулеза не было: преобладали впервые выявленные — 82,6%, с рецидивами — 8,3%, с хроническим течением — 9,1%; в группе без ВИЧ-инфекции — соответственно 63,2%, 14,0% и 22,8%. Эффективность лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией составила 22,7%, больных с неэффективным лечением было больше — 48,9%, из них умерло

17,0%. У больных без ВИЧ-инфекции эффективность лечения туберкулеза почти в 1,5 раза ниже, смертность выше в 24 раза [6]. Большое влияние на риск рецидива оказывает начальный режим химиотерапии туберкулеза [7].

В зарубежных исследованиях нет данных по исследованию рецидива и впервые выявленного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в местах лишения свободы (МЛС), но констатируется низкий эффект от лечения [8, 9]. Данная работа — скромная попытка устранить этот пробел в наших знаниях.

Цель исследования: уточнить эффективность лечения впервые выявленного и рецидива туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, у лиц в местах лишения свободы.

Материалы и методы. Исследование одноцентровое, ретроспективное по типу случай-контроль в региональном лечебном противотуберкулезном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний, обследованы 327 больных (мужчин) с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 4Б, 4В и 5 стадии: 1-я группа — 72,2% ($n=262$), впервые выявленный туберкулез, 2-я группа — 17,9% ($n=65$), рецидив.

Результат лечения определялся по критериям: прекращение бактериовыделения по микроскопии (при наличии), посеву (при наличии) и закрытие полостей распада в легких (при наличии). Статистический анализ проводился в программе OpenEpi (версия 2.3, 2009). Вычислялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для числа степеней свободы $df=1$ и критерий Манна–Уитни (U) (для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок), критическое значение (P) в исследовании — 0,05 [10, 11]. Больные получали химиотерапию в соответствии с действующими на то время лечения нормативными документами [12–21]. Подробная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика групп наблюдений

Table 1

Characteristics of observation groups

Показатель	1-я группа, n=262, min-max (Me; 25–75%) или % (абс.)	2-я группа, n=65, min-max (Me; 25–75%) или % (абс.)	χ^2 ; p*	U; p*
Мужской пол	100% (262)	100% (65)	—	—
Возраст, лет	От 19 до 51 (31; 27–35)	От 23 до 56 (36; 33–42)	—	4444,5; <0,0001
Индекс массы тела	От 15,67 до 28,09 (21,96; 20,24–23,89)	От 15,09 до 25,47 (21,39; 19,57–22,88)	—	7218; 0,057
Длительность ВИЧ-инфекции, лет	От 2 мес до 20 лет (5; 2–9)	От 1 до 16 (5; 3–11)	—	7533,5; 0,148
Курильщик	98,4% (258)	98,5% (64)	0,311; 0,289	—
Злоупотребление алкоголем	14,9% (39)	12,3% (8)	0,111; 0,370	—
Употребление наркотиков	92,4% (242)	90,8% (59)	0,029; 0,433	—
Курение, лет	От 1,5 до 40 (17; 14–21)	От 5 до 41 (21; 20–30,5)	—	4747,5; <0,0001
Судимость, количество	От 1 до 11 (3; 1–4)	От 1 до 12 (3; 2–5)	—	5952; <0,0001
Стаж пребывания в МЛС, лет	От 4 мес до 23 лет (4,5; 2–8,5)	От 1 до 25 (10; 6–15)	—	4447,5; <0,0001
Длительность туберкулеза	—	От 3 до 29 (8; 4–12)	—	—
Получали антиретровирусной терапии	36,3% (95)	50,8% (33)	4,014; 0,045	—
Лекарственно чувствительные МБТ	26,3% (69)	20,0% (13)	0,801; 0,371	—
Множественная лекарственная устойчивость МБТ	22,9% (60)	44,6% (29)	11,32; 0,001	—
CD3-лимфоциты, 10 ⁹ /л	От 0,015 до 3,79 (1,333; 0,810–2,03)	От 0,44 до 4,334 (1,303; 0,914–2,048)	—	5737,5; 0,342
CD4-лимфоциты, 10 ⁹ /л	От 0,002 до 1,59 (0,28; 0,105–0,46)	От 0,005 до 0,315 (0,315; 0,184–0,495)	—	5675; 0,087
CD4-лимфоциты, %	От 0,4 до 56 (18; 10–26)	От 0,5 до 48 (19; 12–28)	—	5550,5; 0,286
CD8-лимфоциты, 10 ⁹ /л	От 0,008 до 3,23 (1,015; 0,56–1,455)	От 0,34 до 3,628 (0,943; 0,667–1,377)	—	5241,5; 0,689
Соотношение CD4/CD8-лимфоцитов	От 0,012 до 2,7 (0,295; 0,16–0,45)	От 0,01 до 0,97 (0,345; 0,18–0,495)	—	5016; 0,383
Латентная туберкулезная инфекция	От 1,6 до 53 (4,15; 3,0–6,2)	От 0,47 до 17,0 (4,5; 3,3–6,5)	—	4812,5; 0,755
РНК ВИЧ, копий в мкл	От отсутствия до 21 747 862 (84 400; 4123–392 404)	От отсутствия до 2 397 055 (22 801; 1866–187 368)	—	2477; 0,064
Гемоглобин, г/л	От 72 до 165 (138; 120–147)	От 65 до 170 (138; 124–151)	—	7990; 0,442
Эритроциты, 10 ¹² /л	От 2,34 до 5,32 (4,4; 4,0–4,72)	От 2,4 до 5,85 (4,41; 4,14–4,89)	—	7420,5; 0,195
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	От 1,6 до 18,6 (5,1; 4,2–6,7)	От 2,2 до 13,9 (6,0; 4,4–8,0)	—	7013; 0,028
Палочкоядерные нейтрофилы, %	От 1 до 50 (6; 3–11)	От 1 до 37 (6; 2–9)	—	7679; 0,314
Сегментоядерные нейтрофилы, %	От 6 до 83 (48; 38–56)	От 15 до 86 (46; 39–58)	—	8454; 0,929
Лимфоциты, %	От 3 до 69 (33; 24–40)	От 2 до 72 (33; 25–42)	—	8085,5; 0,529
Эозинофилы, %	От 1 до 21 (3; 2–5)	От 1 до 12 (3; 2–6)	—	5368,5; 0,447
Моноциты, %	От 1 до 21 (7; 5–10)	От 2 до 14 (7; 6–9)	—	8128,5; 0,634
СОЭ, мм/ч	От 2 до 78 (23; 12–42)	От 2 до 66 (25; 12–43)	—	8477; 0,956

* Двусторонняя вероятность; МБТ — микобактерии туберкулеза.

* Two-sided probability; MBT — mycobacterium tuberculosis.

Как следует из табл. 1, группы статистически значимо различались (медиана; квартили 25–75%) по возрасту: 31; 27–35 и 36; 33–42 года ($p<0,0001$), по длительности курения: 17; 14–21 и 21; 20–30,5 лет ($p<0,0001$), длительности пребывания в местах лишения свободы: 4,5; 2–8,5 и 10; 6–15 лет ($p<0,0001$), по уровню лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$): 5,1; 4,2–6,7 и 6,0; 4,4–8,0 ($p=0,028$), по числу принимающих АРТ: 36,3% и 50,8% ($p=0,045$), по наличию МЛУ МБТ: 22,9% и 44,6% ($p=0,001$).

Таким образом, исследованные группы статистически значимо не различались, кроме следующих показателей: возраст — пациенты с впервые

(72/170) и 42,0% (21/50), на 12-й месяц лечения — у 67,6% (115/170) и 62,0% (31/50) больных 1-й и 2-й групп соответственно (табл. 2, рис. 2).

В первые 3 месяца лечения происходит закрытие полостей распада у 26,5% (31/117) и 26,7% (12/45), на 12-й месяц лечения — у 64,1% (75/117) и 55,6% (25/45) больных 1-й и 2-й групп соответственно (табл. 2, рис. 3).

Полученные данные показали отсутствие статистически значимого различия между группами по времени прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в легких.

Заключение. Данное исследование доказывает, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-

Таблица 2

Сроки прекращения бактериовыделения по микроскопии, посеву мокроты и закрытия полости(-ей) распада

The periods of cessation of bacterial excretion according to microscopy, sputum culture and closure of the decay cavity(s)		Срок, месяц*					
Показатель	Группы	3-й, % (n)	6-й, % (n)	9-й, % (n)	12-й, % (n)	более 12, % (n)	нет, % (n)
Микроскопия (МБТ+)	1-я (n=115)	41,7 (48)	55,7 (64)	62,6 (72)	63,5 (73)	1,7 (2)	34,8 (40)
	2-я (n=33)	33,3 (11)	51,5 (17)	57,6 (19)	57,6 (19)	6,1 (2)	36,4 (12)
	Всего (n=148)	39,9 (59)	54,7 (81)	61,5 (91)	62,2 (92)	2,7 (4)	35,1 (52)
	χ^2 ; p	0,756; 0,192	0,177; 0,337	0,274; 0,300	0,380; 0,269	1,821; 0,089	0,028; 0,433
Посев мокроты (МБТ+)	1-я (n=170)	42,4 (72)	60,6 (103)	65,3 (111)	67,6 (115)	2,4 (4)	30,0 (51)
	2-я (n=50)	42,0 (21)	56,0 (28)	62,0 (31)	62,0 (31)	4,0 (2)	34,0 (17)
	Всего (n=220)	42,3 (93)	59,5 (131)	64,5 (142)	66,4 (146)	2,7 (6)	30,9 (68)
	χ^2 ; p	0,002; 0,482	0,338; 0,281	0,183; 0,334	0,552; 0,229	0,395; 0,265	0,290; 0,295
Полость(-и) распада	1-я (n=117)	26,5 (31)	48,7 (57)	60,7 (71)	64,1 (75)	4,3 (5)	31,6 (37)
	2-я (n=45)	26,7 (12)	42,2 (19)	51,1 (23)	55,6 (25)	2,2 (1)	42,2 (19)
	Всего (n=162)	26,5 (43)	46,9 (76)	58,0 (94)	61,7 (100)	2,5 (4)	34,6 (56)
	χ^2 ; p	0,001; 0,491	0,551; 0,229	1,223; 0,135	1,005; 0,159	0,383; 0,268	1,614; 0,102

* Нарастающим итогом с 3-го по 12-й месяц.
* Cumulative total from the 3rd to the 12th month.

выявленным туберкулезом были моложе, чем с рецидивом; число судимостей и длительность пребывания в заключении — у больных с рецидивом показатели были соответственно больше и дольше; уровень лейкоцитов — у больных с рецидивом показатель был больше; а также стаж курения, число принимающих АРТ, число пациентов с МЛУ МБТ.

Результаты и их обсуждение. В первые 3 месяца лечения происходит прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты у 41,7% (48/115) и 33,3% (11/33), на 12-й месяц лечения — у 63,5% (73/115) и 57,6% (19/33) больных 1-й и 2-й групп соответственно (табл. 2, рис. 1).

В первые 3 месяца лечения происходит прекращение бактериовыделения по посеву мокроты у 42,4%

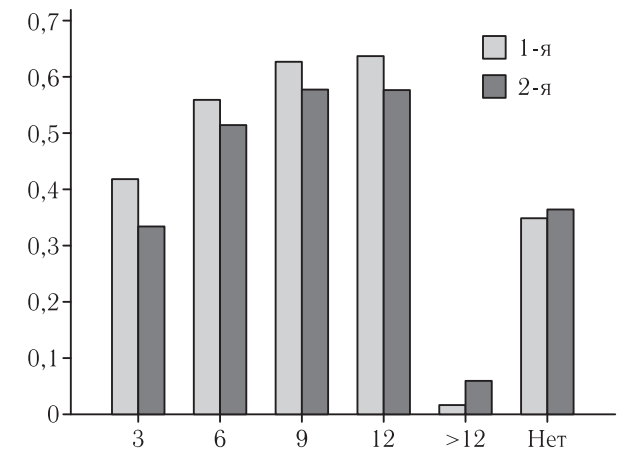


Рис. 1. Сроки прекращения бактериовыделения по результатам микроскопии мокроты

Fig. 1. Time frames for cessation of bacterial excretion based on the results of microscopy sputum

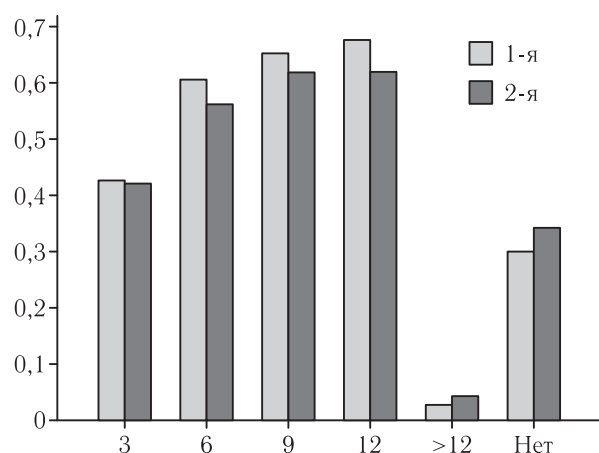


Рис. 2. Сроки прекращения бактериовыделения по результатам посева мокроты

Fig. 2. Time frames for cessation of bacterial excretion based on the results of sputum culture

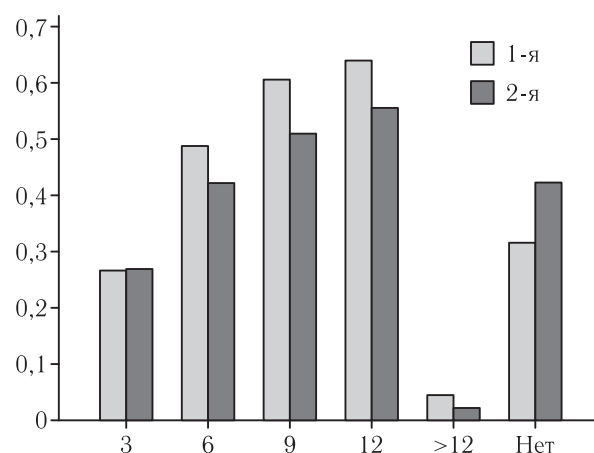


Рис. 3. Сроки прекращения бактериовыделения по результатам закрытия полостей распада в легких

Fig. 3. Time frames for cessation of decay of bacterial excretion based on the results closure of decay cavities in the lungs

инфекцией, в противотуберкулезном учреждении пенитенциарной службы России эффективность

лечения впервые выявленного и рецидива заболевания практически не различается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенин А.М., Медвинский И.Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2018. Т. 96, № 10. С. 41–47. [Senin A.M., Medvinsky I.D. Features of tuberculosis relapses in patients with HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases*, 2018, Vol. 96, No. 10, pp. 41–47 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-41-47.
2. Зоркальцева Е.Ю., Егорова Ю.О., Воробьева О.А., Батунова Е.В. Характеристика рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Забайкальский медицинский вестник*. 2018. № 4. С. 14–18 [Zorkal'tseva E.Yu., Egorova Yu.O., Vorobyeva O.A., Batunova E.V. Characteristics of tuberculosis relapses in patients with HIV infection. *Transbaikalian Medical Bulletin*, 2018, No. 4, pp. 14–18 (In Russ.)].
3. Жестовских С.Н., Великая О.В., Леликова В.Д. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2018. Т. 17, № 1. С. 167–172 [Zhestovskikh S.N., Velikaya O.V., Lelikova V.D. Risk factors for the development of tuberculosis relapses. *Systems analysis and management in biomedical systems*, 2018, Vol. 17, No. 1, pp. 167–172 (In Russ.)].
4. Роечко Г.Н., Черенко С.А., Погребная М.В., Сенько Ю.А. Сроки и причины развития рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2012. № 4 (11). С. 42–46 [Roenko G.N., Cherenko S.A., Pogrebnaya M.V., Senko Yu.A. Timing and causes of tuberculosis relapse in HIV-infected patients. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 2012, No. 4 (11), pp. 42–46 (In Russ.)].
5. Черенко С.А., Роечко Г.Н., Погребная М.В. Особенности течения рецидивов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и результаты их лечения // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. 2012. № 4 (11). С. 13–19 [Cherenko S.A., Roenko G.N., Pogrebnaya M.V. Features of the course of tuberculosis relapses in HIV-infected patients and the results of their treatment. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 2012, No. 4 (11), pp. 13–19 (In Russ.)].
6. Воробьева И.В. Эффективность лечения у ВИЧ-инфицированных // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2016. № 5 (6). С. 1033 [Vorobyeva I.V. Treatment effectiveness in HIV-infected patients. *Bulletin of medical Internet conferences*, 2016, No. 5 (6), pp. 1033 (In Russ.)].
7. Эйсмонт Н.В., Скорняков С.Н., Сенин А.М. Влияние стартового режима химиотерапии на эффективность стационарного лечения впервые выявленных больных туберкулезом в сочетании с поздними стадиями ВИЧ-инфекции // *Уральский медицинский журнал*. 2013. № 8 (113). С. 59–64 [Eismont N.V., Skorniyakov S.N., Senin A.M. Influence of the starting chemotherapy regimen on the effectiveness of inpatient treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis in combination with late stages of HIV infection. *Ural Medical Journal*, 2013, No. 8 (113), pp. 59–64 (In Russ.)].
8. Molaeipoor L., Poorolajal J., Mohraz M., Esmailnasab N. Predictors of tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection: a case-control study // *Epidemiol Health*. 2014. Vol. 36. e2014024. doi: 10.4178/epih/e2014024.
9. Valença M.S., Scaini J.L.R., Abileira F.S., Gonçalves C.V., Von Groll A., Silva P.E.A. Prevalence of tuberculosis in prisons: risk factors and molecular epidemiology // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2015. Vol. 19, No. 10. P. 1182–1187. doi: 10.5588/ijtld.15.0126.

10. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.: ил. [Lang T.A. How to Describe Statistics in Medicine. An Annotated Guide for Authors, Editors, and Reviewers / T. A. Lang, M. Sesik; trans. from English edited by V. P. Leonov. Moscow: Publishing house Practical Medicine, 2011. 480 p.: il. (In Russ.)].
11. Петри А., Сэйбин К. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.: ил. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics / A. Petri, K. Sabin; trans. from English edited by V. P. Leonov. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2009. 168 p.: il. (In Russ.)].
12. Методические рекомендации по химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких и больных с рецидивами деструктивного туберкулеза с бактериовыделением в учреждениях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации / Мишин В.Ю., Сидорова С.В. ФСИН Минюста РФ от 14.09.2006 г. № 10/22-2665. 10 с [Guidelines for chemotherapy of newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis and patients with relapses of destructive tuberculosis with bacterial excretion in institutions of the penal system of the Russian Federation / Mishin V.Yu., Sidorova S.V. FSIN of the Ministry of Justice of the Russian Federation from 14.09.2006 — No. 10/22-2665. 10 p. (In Russ.)].
13. О мерах по совершенствованию противотуберкулезной помощи в местах лишения свободы МВД России: приказ МВД РФ от 06.03.1995 г. № 85/48. Москва, 1995 [On measures to improve anti-tuberculosis care in places of detention of the Ministry of Internal Affairs of Russia: order of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation of 06.03.1995 No. 85/48. Moscow, 1995 (In Russ.)].
14. О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в учреждениях УИС Минюста России: приказ Министерства юстиции РФ (Главное управление исполнения наказаний) № 110 от 30.06.2000 г. Москва, 2000 [On measures to improve the prevention and treatment of HIV infection in the penal institutions of the Ministry of Justice of Russia: order of the Ministry of Justice of the Russian Federation (Main Directorate for the Execution of Punishments) No. 110 of 30.06.2000. Moscow, 2000 (In Russ.)].
15. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109. М., 2003 [On improving anti-tuberculosis measures in the Russian Federation: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 21.03.2003 No. 109. Moscow, 2003 (In Russ.)].
16. Об утверждении инструкции о порядке оказания противотуберкулезной помощи лицам, находящимся в местах содержания под стражей и отбывающим уголовные наказания в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС) МВД России: приказ МВД РФ от 23.12.1997 г. № 838. Москва, 1997 [On approval of the instructions on the procedure for providing anti-tuberculosis care to persons in places of detention and serving criminal sentences in institutions of the penal system (UIS) of the Ministry of Internal Affairs of Russia: order of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation dated 23.12.1997 No. 838. Moscow, 1997 (In Russ.)].
17. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951. М., 2014 [On approval of methodological recommendations for improving the diagnosis and treatment of tuberculosis of the respiratory organs: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 29.12.2014 No. 951. Moscow, 2014 (In Russ.)].
18. Об утверждении стандартов (модели протоколов) лечения больных туберкулезом: приказ Минздрава РФ от 02.02.1998 г. № 33. Москва, 1998 [On approval of standards (model protocols) for the treatment of patients with tuberculosis: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02.02.1998 No. 33. Moscow, 1998 (In Russ.)].
19. Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации: приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 932. М., 2012. [Procedure for providing medical care to patients with tuberculosis in the Russian Federation: order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 15.11.2012 No. 932. Moscow, 2012 (In Russ.)].
20. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И. А. Васильева, Е. Е. Воронин, В. В. Покровский и др.; Российское общество фтизиатров. Москва, 2016. 40 с. [Federal clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection / I. A. Vasilyeva, E. E. Voronin, V. V. Pokrovsky et al.; Russian Society of Phthisiologists. Moscow, 2016. 40 p. (In Russ.)].
21. Химиотерапия больных туберкулезом: временные методические рекомендации / М. И. Перельман, В. Ю. Мишин, Г. Б. Соколова и др. М.: ГУИН Минюста РФ, 2002. 14 с. [Chemotherapy of patients with tuberculosis: temporary methodological recommendations / M. I. Perelman, V. Yu. Mishin, G. B. Sokolova et al. Moscow: Main Directorate of the Penitentiary Service of the Ministry of Justice of the Russian Federation, 2002. 14 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.07.2025 г.

Сведения об авторе:

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

УДК 616.981.21/.958.7:616-05

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-87-97>

ОСОБЕННОСТИ ОТНОШЕНИЯ К ЗАБОЛЕВАНИЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА — РАБОТНИКОВ КОММЕРЧЕСКОГО СЕКСА И ЛИЦ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ НАРКОТИКИ

¹А. Ю. Пронин, ¹Е. В. Дробышевская, ¹Е. В. Жукова, ²В. А. Шилова, ²В. В. Пить*, ²А. А. Гречаная¹Центр профилактики и борьбе со СПИД, Московская область, Россия²Научно-технический центр «Перспектива», г. Тюмень, Россия

Цель исследования: выявить особенности отношения к ВИЧ-инфекции и людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ), среди работников коммерческого секса (РКС) и лиц, употребляющих наркотики (ЛУН), а также сопоставить данные установки с позициями респондентов, имеющих ВИЧ-положительный статус.

Материалы и методы. Эмпирическую базу составили данные личных интервью, проведенных в июле 2024 года на территории Московской области по авторской анкете. В исследовании приняли участие 1250 респондентов старше 18 лет, включая 300 РКС, 750 ЛУН и 200 ЛЖВ. В анализе применялись методы описательной статистики, факторный анализ для построения индекса установок поведения, а также линейный регрессионный анализ.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что представители групп РКС и ЛУН при высокой обеспокоенности возможностью заражения ВИЧ демонстрируют широкое распространение установок рискованного поведения. В обеих группах сохраняются стигматизирующие представления о ВИЧ-инфекции и ее влиянии на различные сферы жизни, прежде всего на интимные и брачно-семейные отношения. Респонденты с ВИЧ-положительным статусом в целом менее негативно оценивают влияние диагноза на повседневную жизнь. Для группы ЛУН выявлена статистически значимая связь между наличием в социальном окружении ВИЧ-положительных людей и более нейтральной или позитивной оценкой влияния ВИЧ-статуса на жизнь человека; в группе РКС такая связь не обнаружена. Во всех исследуемых группах зафиксированы случаи стигматизации со стороны медицинских работников.

Заключение. Исследование показало, что отношение к ВИЧ-инфекции и ЛЖВ в группах РКС и ЛУН характеризуется сочетанием высокой тревожности, сохранения рискованных поведенческих установок и устойчивых стигматизирующих представлений. По сравнению с группами риска респонденты с ВИЧ-положительным статусом демонстрируют менее негативное восприятие влияния диагноза на жизненные траектории. Полученные результаты позволили выявить сложный и противоречивый характер социальных представлений о ВИЧ и носителях диагноза среди основных групп риска и ЛЖВ, а также существующие структурные факторы, влияющие на отношение к заболеванию и его носителям.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, толерантность, здоровьесберегающее поведение, риск, рискованное поведение, здоровье, медицина

*Контакт: Пить Виктор Викторович, pit-v@yandex.ru

PECULIARITIES OF ATTITUDES TOWARDS HIV INFECTION AND PEOPLE LIVING WITH HIV IN HIGH-RISK GROUPS — COMMERCIAL SEX WORKERS AND PEOPLE WHO USE DRUGS

¹A. Yu. Pronin, ¹E. V. Drobyshevskaya, ¹E. V. Zhukova, ²V. A. Shilova, ²V. V. Pit*, ²A. A. Grechanaya¹Moscow Regional Center for the Prevention and Control of AIDS, Moscow region, Russia²The Perspektiva Research and Technology Center, Tyumen, Russia

The aim of the study to identify the peculiarities of attitudes towards HIV infection and people living with HIV (PLHIV) among commercial sex workers (CSWs) and people who use drugs (PWUD), as well as to compare these attitudes with the positions of respondents with HIV-positive status.

Materials and methods. The empirical base consists of data from personal interviews conducted in July 2024 in the Moscow region based on the author's questionnaire. The study involved 1,250 respondents over the age of 18, including 300 CSWs, 750

PWUD, and 200 PLHIV. The analysis used methods of descriptive statistics, factor analysis to build an index of behavioral attitudes, as well as linear regression analysis.

Results and discussion. It has been established that representatives of the CSWs and PWUD groups, with high concern about the possibility of HIV infection, demonstrate widespread attitudes of risky behavior. Both groups retain stigmatizing beliefs about HIV infection and its impact on various spheres of life, primarily on intimate and marital-family relations. Respondents with HIV-positive status generally have a less negative assessment of the impact of diagnosis on their daily lives. For the PWUD group, a statistically significant relationship was found between the presence of HIV-positive people in a social environment and a more neutral or positive assessment of the impact of HIV status on human life; no such relationship was found in the CSWs group. Cases of stigmatization by medical professionals were recorded in all the studied groups.

Conclusion. The study showed that the attitude towards HIV infection and PLHIV in the CSWs and PWUD groups is characterized by a combination of high anxiety, the persistence of risky behavioral attitudes and persistent stigmatizing beliefs. Compared to risk groups, respondents with HIV-positive status demonstrate a less negative perception of the impact of diagnosis on life trajectories. The results revealed the complex and contradictory nature of social perceptions of HIV and carriers of diagnosis among the main risk groups and PLHIV, as well as existing structural factors influencing attitudes towards the disease and its carriers.

Keywords: HIV infection, AIDS, tolerance, health-saving behavior, risk, risky behavior, health, medicine

*Contact: Pit Victor Viktorovich, pit-v@yandex.ru

© Пронин А.Ю. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пронин А.Ю., Дробышевская Е.В., Жукова Е.В., Шилова В.А., Пит В.В., Гречаная А.А. Особенности отношения к заболеванию ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-инфицированным в группах высокого риска — работников коммерческого секса и лиц, употребляющих наркотики // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 87–97, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-87-97>.

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

For citation: Pronin A.Yu., Drobyshevskaya E.V., Zhukova E.V., Shilova V.A., Pit V.V., Grechanaya A.A. Conflict peculiarities of attitudes towards HIV infection and people living with hiv in high-risk groups — commercial sex workers and people who use drugs // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 87–97, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-87-97>.

Введение. В статье 19 Конституции РФ указано, что «государство гарантирует равенство прав и свобод человека и гражданина независимо от пола, расы, <...> убеждений, принадлежности к общественным объединениям, а также других обстоятельств», под последними в российских правовых документах подразумевается наличие ВИЧ-положительного статуса у гражданина. В трудовой сфере дискриминация запрещена статьями 3, 17 и 64 ТК РФ, где говорится о том, что «запрещается какое бы то ни было прямое или косвенное ограничение прав или установление прямых или косвенных преимуществ при заключении трудового договора», а также «не допускаются увольнение с работы, отказ в приеме на работу, отказ в приеме в организации, осуществляющие образовательную деятельность, и медицинские организации, а также ограничение иных прав и законных интересов ВИЧ-инфицированных на основании

наличия у них ВИЧ-инфекции, равно как и ограничение жилищных и иных прав и законных интересов членов семей ВИЧ-инфицированных, если иное не предусмотрено настоящим Федеральным законом». Гражданский кодекс гарантирует равенство прав и свобод в сферах гражданства, наследования, владения имуществом, политического и экономического участия и т.д., а Уголовный кодекс (статья 136) и Кодекс об административных правонарушениях (статья 5.62) определяют дискриминацию как нарушение прав и свобод и устанавливают наказание в виде штрафа или лишения свободы. И хотя в еще в 2020 г. исследователи писали о том, что законодательство РФ недостаточно эффективно в рамках защиты ВИЧ-инфицированных граждан и даже «способствует скрытой их дискриминации в обществе» [1], постепенно ситуация заметно меняется в лучшую сторону. Примечательно также, что большинство ВИЧ-

инфицированных россиян не знают о существовании в стране законов, запрещающих дискриминацию людей, живущих с ВИЧ-инфекцией [2].

Тем не менее вопрос о дискриминации и стигматизации ВИЧ-инфицированных остро стоит как во всем мире, так и в российском обществе. Человеку с ВИЧ-инфекцией может быть отказано в медицинских услугах, работодатель может уволить или отказать в продвижении по службе, а родственники заболевших могут подвергаться дискриминации [3]. И несмотря на активную работу правительственных структур и волонтерских организаций, ситуация с распространением ВИЧ-инфекции в России остается сложной, а характер распространения заболевания претерпевает изменения. По словам главного внештатного специалиста Минздрава по ВИЧ-инфекции Алексея Мазуса, показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в РФ в 2023 г. составил 628,9 на 100 тыс. населения, а число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией за тот же год составило около 55 тыс. человек¹. По данным за 2021–2022 гг. прирост заболеваемости зафиксирован в Северо-Кавказском ФО (+6,8%), Центральном ФО (+3,9%) и Дальневосточном ФО (+3%), а наибольшее количество новых случаев заболевания в 2022 г. было отмечено в Приволжском ФО (12 957) и Сибирском ФО (11 634), что составило 44,2% всех новых случаев заболевания в 2022 г. [4]. При этом наиболее широко заболевание распространено среди мужчин (60,4%) и молодого трудоспособного населения от 20 до 49 лет (78,6% всех заболевших в 2023 г.)². Основным путем передачи инфекции остается гетеросексуальный половой контакт (77,6%). Сообщили о внутривенном употреблении наркотических веществ 17,7% пациентов с впервые выявленным заболеванием. Также в 2023 г. увеличилась смертность ВИЧ-инфицированных по сравнению с 2020–2022 гг.

(30% всех случаев смерти от инфекционных заболеваний в 2023 г.)³.

В качестве социально-значимых последствий распространения инфекции можно отметить увеличение смертности среди населения трудоспособного возраста, снижение рождаемости и ожидаемой продолжительности жизни, а суммарный экономический вред от распространения только в 2023 г. оценивается в 255,4 млрд рублей. Это больше, чем от туберкулеза и гепатита В и С вместе взятых. Как зарубежными, так и российскими исследователями отмечается, что страх перед стигматизацией может препятствовать обращению за медицинской помощью и своевременному прохождению тестирования⁴ [5], что, в свою очередь, ведет к усилению распространения заболевания и увеличению показателей смертности, а также снижению трудоспособности ВИЧ-положительных граждан ввиду отказа от терапии [2, 6].

В рамках борьбы с распространением ВИЧ-инфекции в России действует Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года, достижение цели которой планируется, в том числе, через «повышение информированности граждан Российской Федерации по вопросам ВИЧ-инфекции, а также формирование социальной среды, исключающей дискриминацию и стигматизацию по отношению к лицам с ВИЧ-инфекцией»⁵.

В опубликованных нами ранее исследованиях уже отмечалось, что устойчивая тенденция дискриминации по отношению к ВИЧ-инфицированным людям и стигматизация заболевания, распространенная в обществе, являются показателями низкого уровня информированности населения [7], а между степенью информированности и толерантности наблюдается прямая связь [8]. В настоящей работе рассматриваются другие возможные факторы влияния

¹ Киселева А. Заболеваемость ВИЧ в 2023 году снизилась до 40 человек на 100 000 населения // *Сетевое издание Ведомости*. 02.05.2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2024/05/02/1034974-zabolevaemost-vich-v-rossii-snizilas> (дата обращения: 03.09.2024).

² 15–20 лет — 0,7%; 20–29 лет — 10,7%; 30–39 лет — 35,3%; 40–49 лет — 33,6%; 50–59 лет — 13,4%; старше 60 лет — 6%.

³ 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.

⁴ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Stigma: survey of people living with HIV. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2022 progress report. Stockholm: ECDC, 2023.

⁵ Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года от 21.12.2020 № 3468-р. Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс». 2020.

на толерантное отношение к ВИЧ-инфицированным людям.

Сама по себе стигматизация ВИЧ может быть как внешней (со стороны окружающих), так и внутренней и подразумевает надделение инфицированных людей нежелательными и неприемлемыми в обществе характеристиками в результате чего формируется негативное отношение и дискриминируемое поведение [9]. Стигма ВИЧ основывается на совокупности таких фактов, как (1) опасность заболевания для жизни и (2) следующий из этого страх заражения, (3) исторически укрепившаяся в общественном сознании взаимосвязь ВИЧ-инфекции с группами населения, подвергающимися стигматизации (люди, оказывающие секс-услуги за деньги, люди, принимающие наркотики, лица с нетрадиционной сексуальной ориентацией), (4) надление заразившихся личной ответственностью и (5) морализация вопроса [6]. Подобное отношение распространено не только со стороны широкой общественности, но и в том числе и внутри профессиональных групп, непосредственно влияющих на борьбу с эпидемией, таких, например, как медицинские работники [2, 9, 10]. Внутренняя стигматизация проявляется в восприятии индивидами самих себя как незначимых в обществе и занимающих подчиненное положение [5].

При этом рассмотрение стигматизируемых групп в контексте распространения ВИЧ-инфекции (таких как РКС, ЛУН, ЛЖВ) позволяет фиксировать воспроизводство стигматизирующих практик. Согласно проведенным ранее исследованиям, в этих группах концентрируются наиболее выраженные социальные страхи, предрассудки и ожидания в отношении ВИЧ [5, 7], что делает их ключевыми индикаторами изменений в толерантности к ВИЧ-инфицированным, так как изменения их установок отражают направление трансформации общественных представлений о ВИЧ-инфекции. А межгрупповое сравнение особенностей отношения к ВИЧ у представителей групп риска (РКС, ЛУН) и людей, живущих с ВИЧ, способно отразить не только различия в структуре стигмы, но и динамику ее трансформации в более широком социальном контексте, позволяя зафиксировать механизм смещения от страха и моральных оценок к принятию и признанию социальной нормальности жизни с ВИЧ.

По этим причинам **целью** настоящего эмпирического исследования стало выявление того, как сами по себе уязвимые и стигматизированные группы населения, при этом еще и относящиеся к группам риска заражения ВИЧ-инфекцией (РКС, ЛУН),

относятся к ВИЧ-инфицированным людям и что влияет на их отношение, а также сравнение показателей их отношения с показателями респондентов, имеющих ВИЧ-положительный статус (ЛЖВ).

Материалы и методы. Данные были получены путем проведения личных интервью по разработанной авторами анкете с работниками коммерческого секса (РКС) и лицами, употребляющими наркотики (ЛУН). Опрос был проведен на территории Московской области в июле 2024 года. Всего было опрошено 1250 респондентов старше 18 лет, из которых 300 — РКС, 750 — ЛУН и 200 — люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ).

Группа РКС представлена женщинами, в большинстве моложе 40 лет со средним специальным или неоконченным высшим образованием, незамужними и не имеющими детей. В группе ЛУН 70,8% мужчин, 30,6% — респонденты в возрасте 18–29 лет, 37,3% — 30–39 лет и 32,1% — старше 40 лет. Чуть более половины имеют среднее специальное или неоконченное высшее образование, треть состоит в браке и имеет детей. Более половины респондентов из группы ЛУН, употребляют наркотики более 10 лет (57,2%), 21,7% — от 5 до 10 лет, 21,2% — менее 5 лет. Респондентов, которые принимают наркотики и неинъекционно, и инъекционно, более половины (64,4%). Только неинъекционно наркотические вещества принимает треть респондентов (34,6%). 1% респондентов принимают наркотические средства исключительно инъекционно. Наиболее распространенными видами наркотических веществ являются марихуана (73,6%) и мефедрон (71,9%). Также широко распространены героин (44,2%), соли (42,4%), амфетамины (41,1%), метадон (33,5%) и МДМА (21,7%).

Результаты и их обсуждение. Респонденты из групп риска практически в равной степени выражают обеспокоенность возможностью заразиться ВИЧ-инфекцией. В качестве различий можно отметить, что среди РКС больше респондентов, которые не думают, что им это угрожает, в то время как в группе ЛУН больше тех, кто никогда не задумывался на эту тему. При этом большинство респондентов в обеих группах хоть раз в жизни сдавали тест на ВИЧ, в том числе по собственной инициативе 23,6% РКС и 42,7% ЛУН. Среди респондентов с ВИЧ-положительным статусом 25% узнали о своем заболевании при приеме в больнице/поликлинике, 22% сдали тест по собственной инициативе, чтобы убедиться, что здоровы, 14% — в ходе регулярной диспансеризации.

Среди мер профилактики наиболее распространенными для РКС являются: использование презервативов (95,6%), регулярная сдача анализов на ВИЧ (63%), избегание контактов с инфицированными и людьми из групп риска (26,9%) и отказ от наркотиков (21,9%). ЛУН в качестве таких мер отметили использование презервативов (53,3%), избегание случайных связей (40,2%) и наличие одного постоянного партнера (39,6%), 51% используют только одноразовые шприцы, а 34,2% избегают контакта с ВИЧ-инфицированными и людьми из групп риска. При этом можно отметить схожесть ответов ЛУН и ЛЖВ. Из последних половина указали, что до заражения использовали презервативы, около трети (31,1%) — что имели одного постоянного партнера. Также 39,3% ЛЖВ ответили, что не употребляли наркотики (рис. 1).

Для анализа установок поведения, связанного с ВИЧ, в рамках исследования был сконструирован индекс «Установки поведения, связанного с ВИЧ». На первом этапе конструирования переменной «Установки поведения, связанного с ВИЧ» на основании результатов факторного анализа методом главных компонент 10 переменных-утверждений были разделены на группу утверждений, характеризующих рискованное поведение (соответствующую первому полученному фактору), и группу утверждений, характеризующих здоровьесберегающее поведение (соответствующую второму полученному фактору). Следующие утверждения составили первую группу: «Мне нравится риск, меня заводит спонтанный секс, который намного лучше секса «по расписанию», «Презервативы снижают чувствительность, гораздо приятнее заниматься сексом без них. Можно



Рис. 1. Профилактические меры, которые принимают работники коммерческого секса, лица, употребляющие наркотики, и люди, живущие с ВИЧ, Московской области, чтобы не заразиться ВИЧ-инфекцией (СПИДом), %

Fig. 1. Preventive measures taken by the CSWs, the PWUD and the PLHIV of the Moscow region in order not to become infected with HIV infection (AIDS), %

Несмотря на обеспокоенность возможностью заразиться ВИЧ-инфекцией и ответственный подход к профилактике у большей части опрошенных, во всех группах сильно выражены установки рискованного поведения. Однако среди ЛЖВ таких респондентов значительно меньше — 62% по сравнению с 78,1% среди ЛУН и 79,5% среди РКС. При этом среди РКС наибольшая доля тех, кто имеет слабо выраженные установки обоих типов поведения (12,8%), а в группе ЛЖВ наибольший процент респондентов с установками здоровьесберегающего поведения — 13% (рис. 2).

немножко рискнуть ради этого», «У меня несколько постоянных сексуальных партнеров, которым я доверяю. И это нормально для темпераментного человека, который хочет жить яркой и насыщенной жизнью», «Мне нравится испытывать все новые и новые сексуальные ощущения с разными партнерами. Я посещаю сексуальные вечеринки и специально организованные встречи», «Я считаю нормальным то, что люди покупают сексуальные услуги за деньги. От этого всем хорошо: клиент не тратит время на поиск партнера; работники секс-услуг зарабатывают деньги

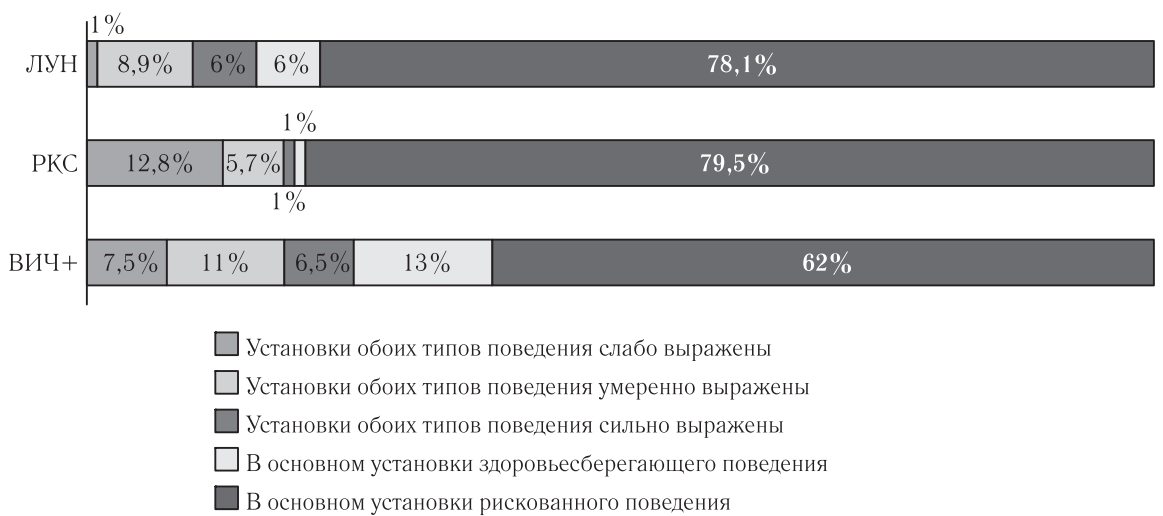


Рис. 2. Установки рискованного и здоровьесберегающего поведения в отношении ВИЧ среди лиц, употребляющих наркотики, работников коммерческого секса и людей, живущих с ВИЧ, Московской области, %
Fig. 2. Attitudes of risky and health-saving behavior in relation to HIV among the PWUD, CSWs and PLHIV of the Moscow region, %

на жизнь». Во вторую группу вошли утверждения: «Я избегаю случайных сексуальных контактов, предпочитаю секс с одним проверенным партнером», «Я всегда использую презервативы, даже в, казалось бы, безопасных ситуациях. Лучше перестраховаться», «Прежде чем перейти к незащищенному сексу с новым партнером, я предложу сдать анализы на половые инфекции, ВИЧ и гепатит», «Прежде чем перейти к незащищенному сексу, мне необходимо

данного блока имеют пятибалльную шкалу, новые суммированные переменные принимают значение от 5 до 25. Обе полученные переменные были перекодированы в переменные с трехбалльной шкалой (низкие, средние и высокие значения). На последнем этапе итоговая переменная «Установки поведения, связанные с ВИЧ» была получена путем объединения и перекодирования значений этих двух переменных, как показано в табл. 1.

Методика построения индекса «Установки поведения, связанного с ВИЧ»

Таблица 1

Table 1

Установки здоровьесберегающего поведения	Установки рискованного поведения		
	низкие значения (5)	средние значения (6–9)	высокие значения (10–25)
Низкие значения (5–15)	Установки обоих типов поведения слабо выражены		В основном установки рискованного поведения
Средние значения (16–20)		Установки обоих типов поведения умеренно выражены	
Высокие значения (21–25)	В основном установки здоровьесберегающего поведения		Установки обоих типов поведения сильно выражены

узнать человека поближе, узнать его/ее образ жизни, привыкнуть. Справку я требовать не буду», «Если произойдет какая-нибудь рискованная ситуация (например, секс без презерватива с непостоянным партнером), я обязательно пойду и сдам тест на ВИЧ». На втором этапе значения первой группы переменных были просуммированы в переменную «Установки рискованного поведения», а значения второй группы переменных, соответственно — в переменную «Установки здоровьесберегающего поведения». Поскольку изначальные переменные

Работники коммерческого секса готовы проявить большую толерантность по отношению к близким людям по сравнению с лицами, употребляющими наркотики. Так, прекратить общение с партнером или мужем/женой готовы 34,3% и 12,8% респондентов из группы ЛУН, в то время как среди РКС таких 9,3% и 5% соответственно. Также отметим, что среди лиц, употребляющих наркотики, большой процент затруднившихся ответить: для каждого пятого сложно предположить, как он поступил бы с партнером, а для каж-

дого четвертого — с мужем/женой. С близкими родственниками и друзьями РКС в большей степени, чем ЛУН, готовы стать сдержаннее в общении (среди ЛУН примерно половина респондентов отметили, что их общение не изменится, среди РКС так ответили около трети опрошенных). С коллегами, соседями и случайными знакомыми в обеих группах респондентов возрастают доли тех, кто готов прекратить общение. В группе ЛУН наибольшую сложность вызвал вопрос о сексуальном партнере и муже/жене — 20,9% и 27,6% соответственно затруднились ответить. ЛЖВ в большинстве своем ответили, что их общение с другим человеком не изменится при обнаружении у него ВИЧ-инфекции, причем вне зависимости от степени социальной близости (наименьший показатель 77% — со случайным знакомым, наибольший 94% — с близким другом).

Респонденты в группах ЛУН и РКС придерживаются мнения о том, что о положительном ВИЧ-статусе стоит рассказать партнеру и семье (более 80% опрошенных). 44% РКС считают, что не стоит рассказывать об этом друзьям (26,3% в группе ЛУН). Большая часть респондентов в обеих группах считают, что не нужно рассказывать о заболевании коллегам, начальству и случайным знакомым. Серьезные различия между группами наблюдаются в ответе на вопрос о медицинских работниках: 44,8% РКС считают, что им однозначно не стоит говорить о ВИЧ-положительном статусе, а то время как 74,5% ЛУН считают, что медицинским работникам обязательно нужно об этом сообщать. Среди ЛЖВ больше, чем в остальных группах, доля тех, кто считает, что не нужно рассказывать о своем заболевании никому, кроме партнера и медицинских работников, а также среди них значительно больше доля тех, кто затруднился ответить. Наибольшие сомнения ЛЖВ выразили в вопросе о друзьях — 26,5% не смогли дать точный ответ.

В целом группы ЛУН и РКС оценивают влияние положительного ВИЧ-статуса на разные аспекты жизни как негативное. Наибольшее отрицательное влияние, по мнению респондентов, заболевание оказывает на любовные и брачно-семейные отношения. Однако в группе РКС больше тех, кто считает, что ВИЧ не влияет на данные сферы жизни (25% и 23,7% соответственно по сравнению с 10,7% и 14,7% в группе ЛУН). На заработок денег, карьеру и внутреннюю свободу ВИЧ-положительный статус влияет отрицательно по мнению

примерно третьей части респондентов обеих групп и никак не влияет по мнению половины опрошенных. Среди ЛЖВ больше доля тех, кто считает, что ВИЧ-положительный статус никак не влияет на жизнь, однако влияние на любовь и брачно-семейные отношения все-таки чаще оценивается как негативное, в отличие от влияния на карьеру, финансовое благополучие и внутреннюю свободу.

66% респондентов в группе РКС и 70% в группе ЛУН считают, что человек с положительным ВИЧ-статусом испытывает пренебрежительное отношение к себе со стороны неинфицированных знакомых. Среди ЛЖВ подобное отношение отметили 38% опрошенных. 41,7% РКС и 46,1% ЛУН, полагают, что заболевший столкнется с негативным отношением со стороны медицинского персонала по сравнению с 31,5% в группе ЛЖВ. При этом 47% РКС отметили, что ВИЧ-инфицированные видят заботу со стороны тех, кто оказался в похожей ситуации, среди ЛУН подобного мнения придерживаются 66,5%, а в группе ЛЖВ — 60%. Таким образом, респонденты с ВИЧ-положительным статусом в целом менее негативно оценивают отношение окружающих к ЛЖВ.

В группах РКС и ЛУН респонденты разделились примерно поровну, отвечая на вопрос меняется ли жизнь человека с ВИЧ-положительным статусом. 55,2% респондентов в группе РКС не считают, что заболевший будет жить так же, как жил бы без ВИЧ-инфекции. Среди ЛУН данного мнения придерживаются 56,8% опрошенных, в то время как респонденты с ВИЧ-положительным статусом в большинстве своем не согласились с данным утверждением — 65%. 54% РКС и 74,2% ЛУН полагают, что заболевший чувствует страх заразить близких, среди ЛЖВ так считают 45% респондентов. 58% в группе РКС не считают, что ВИЧ-инфицированный человек чувствует себя виноватым, при этом среди ЛУН, напротив, около половины придерживаются обратного мнения (49,1%). Также респонденты употребляющие наркотики, в большей степени склонны считать, что ВИЧ-инфицированный человек теряет уважение к себе — такое мнение выразили 42,4%, среди РКС — 28,2%, при этом в группе ЛЖВ 65,5% не согласились с последним утверждением.

Респонденты, живущие с ВИЧ-положительным статусом, в большинстве своем не сталкиваются с дискриминацией и насилием со стороны окружающих. Однако 30% хотя бы раз видели неуважительное отношение к себе со стороны медицинских

работников, а 18,5% хотя бы раз получали отказ в медицинской помощи.

Негативное отношение окружающих чувствуют 44,8% работников коммерческого секса, вину за свою деятельность частично ощущают 46,8% респондентов, а никчемным в связи с практикой секса за деньги себя чувствует каждый пятый опрошенный. Более 80% РКС скрывают свою деятельность от близких (86%), друзей (81%) и новых знакомых (80,6%). В основном работники коммерческого секса отмечают, что не сталкивались с насилием, шантажом и другого рода дискриминацией за свою деятельность. Однако 22% респондентов отметили, что несколько раз сталкивались с пренебрежительным отношением со стороны медицинских сотрудников. Каждый пятый работник коммерческого секса сталкивался с принуждением к сексуальным практикам, которые он не применяет, со стороны клиента. При этом также более пятой части опрошенных в случае насилия или принуждения выбирают терпеть (11,7%) или доплату (10,4%). 77,9% ответили, что откажутся от дальнейшего предоставления услуг. В качестве профилактики насилия или принуждения со стороны клиентов РКС оговаривают заранее недопустимые практики (50,7%) и заранее узнают информацию о клиенте (39,3%), а 8% хранят в доступном месте средства защиты. В случае подозрений о наличии у клиента заразных заболеваний 84,7% респондентов сообщили, что откажутся от оказания услуг, однако каждый десятый работник коммерческого секса ответил, что попросит доплату (13,7%).

Негативное отношение окружающих чувствуют 47,7% ЛУН, вину за употребление наркотиков ощущают 41,2%, собственную никчемность отмечают 34,6% респондентов. От близких и друзей употребление наркотиков скрывают меньше, чем от новых знакомых (63,1% и 61,4% по сравнению с 78,8%, соответственно). 32,4% ЛУН отмечают, что сталкиваются с неуважением со стороны медицинских работников, при этом 14% хотя бы раз сталкивались с отказом в медицинской помощи. 34,1% сказали, что несколько раз их должностные обязанности менялись в связи с употреблением наркотиков, а 58,6% хотя бы раз получали отказ в трудоустройстве (из них 15% много раз). 88,5% ЛУН сталкиваются со словесным насилием, более половины (59,1%) хотя бы раз сталкивались с физическим насилием в свою сторону, 40,1% — с шантажом. У каждого пятого респондента

(21,5%) близкие сталкиваются с дискриминацией, а 51,8% респондентов исключают из семейных мероприятий в связи с зависимостью.

По ключевым вопросам нами были построены распределения в разрезе социально-демографических характеристик опрошенных и построена регрессионная модель для проверки гипотезы о влиянии личного знакомства респондентов с ВИЧ-положительными людьми на формирование их представлений относительно влияния положительного ВИЧ-статуса на различные стороны жизни, нами были построены линейные регрессионные модели (отдельно по массивам ЛУН и РКС) (табл. 2).

В качестве зависимой переменной в линейной регрессии использовались переменные из блока вопросов 11 анкеты: «Как Вы считаете, каким образом на разные сферы жизни человека влияет положительный ВИЧ-статус?». Пятибалльная шкала оценки влияния ВИЧ-статуса упорядочена от 1 — «отрицательно влияет» до 5 — «положительно влияет». В качестве переменных-предикторов в модели включены переменные пол, возраст, фиктивные (дихотомические) переменные «высшее образование» (переменная принимает значение 1 в случае наличия у респондента законченного высшего образования и 0 во всех остальных случаях), «состоит в браке» (переменная принимает значение 1 в случае ответа «женат/замужем» и 0 во всех остальных случаях), и «наличие в окружении людей, живущих с ВИЧ» (переменная принимает значение 1 в случае ответ «да» на вопрос «Есть ли в Вашем окружении люди, живущие с ВИЧ (ВИЧ-инфицированные)?» и 0 во всех остальных случаях).

Для обеих подвыборок полученные модели демонстрируют отсутствие статистически значимого влияния демографических переменных пола, возраста и состояния в браке на представления респондентов о роли ВИЧ-статуса в жизни ВИЧ-положительных людей.

Для группы ЛУН модели обнаруживают значимое влияние на зависимую переменную фактора высшего образования (в меньшей степени) и фактора наличия в окружении респондента ВИЧ-инфицированных людей (в большей степени) — наличие в окружении людей с ВИЧ статистически значимо повышает вероятность того, что респондент может оценивать роль положительного ВИЧ-статуса в жизни его носителя нейтрально или положительно.

Таким образом, личное знакомство с ВИЧ-положительными людьми оказывают существенное

влияние на представления респондентов из группы ЛУН о различных сторонах жизни людей, живущих с ВИЧ. Для респондентов из группы РКС такой взаимосвязи обнаружено не было.

верженных риску заражения, существенно различаются внутри исследуемых групп, так ЛУН чаще указывают на потребителей наркотиков, гомосексуальных мужчин и женщин секс-бизнеса, тогда как

Регрессионный анализ детерминант, влияющих на представления респондентов из группы лиц, употребляющих наркотики, о различных сторонах жизни людей, живущих с ВИЧ

Regression analysis of determinants influencing the views of respondents from the PWUD group about various aspects of the lives of people living with HIV

Зависимая переменная	Получение престижной работы, профессиональная реализация, карьерный рост	Любовь, близость, интимные отношения	Брачно-семейные отношения. Рождение и воспитание детей	Зарабатывание денег, финансовое благополучие	Внутренняя свобода, путешествия
	В	В	В	В	В
(Константа)	2,406***	1,550	1,913	2,413	2,663
Пол	0,063	0,032	0,050	-0,004	-0,032
Возраст	-0,001	0,005	-0,002	-0,006	-0,006
Высшее образование	-0,004	0,295***	0,340***	0,237***	0,422***
Состоит в официальном браке	-0,059	-0,169	-0,117	0,030	-0,211
Есть ли у Вас дети в возрасте до 18 лет?	-0,054	-0,123	-0,177	0,048	-0,103
Наличие в окружении людей с ВИЧ	0,173	0,315***	0,351***	0,268***	0,315***

Заключение. Проведенное эмпирическое исследование позволило выявить особенности отношения к людям, живущим с ВИЧ, среди представителей уязвимых и стигматизированных групп населения (работников коммерческого секса и лиц, употребляющих наркотики), а также сопоставить их позиции с установками респондентов, имеющих ВИЧ-положительный статус. Полученные результаты демонстрируют сложный и противоречивый характер социальных представлений о ВИЧ и носителях диагноза внутри самих групп риска и среди ЛЖВ, а также указывают на структурные факторы, влияющие на отношение к заболеванию и его носителям.

Исследование позволило выявить высокую обеспокоенность возможностью заражения ВИЧ у обеих групп риска при одновременном сохранении глубоких и устойчивых установок рискованного поведения. Несмотря на регулярное медицинское обследование, которые проходят не менее половины респондентов, около 80% РКС и ЛУН продолжают демонстрировать модели поведения, потенциально способствующие распространению инфекции. Схожая тенденция наблюдается и среди ЛЖВ: 62% респондентов, имеющих диагноз, также придерживаются рискованных поведенческих стратегий. Кроме того представления о группах, наиболее под-

среди РКС распространена установка о равной уязвимости всех категорий населения. При этом значимая часть РКС и ЛУН использует избегание контактов с ВИЧ-положительными людьми как меру профилактически ВИЧ инфекции. Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне информированности и устойчивости стигматизирующих представлений в рассматриваемых группах.

Проведенный анализ позволил выявить различия в отношении к жизни с ВИЧ и восприятию влияния диагноза на различные сферы (карьеру, отношения, самовосприятие) на основе социально-демографических характеристик. Так, мужчины чаще фиксируют негативное воздействие заболевания на профессиональную и интимную сферу, а также приписывают ЛЖВ чувства страха, вины и утраты самоуважения. Респонденты старшего возраста в большей степени склонны считать, что ВИЧ препятствует карьерному развитию, тогда как молодежь — что заболевание затрудняет создание романтических и семейных отношений. При этом более высокий уровень образования смягчает восприятие социальной уязвимости ЛЖВ и снижает ожидание негативного отношения со стороны медицинских работников. Отдельно стоит выделить экономическое положение и наличие социального опыта взаимодействия с ВИЧ-положительными

людьми. Как показывают результаты исследования, более благополучные респонденты демонстрируют заметно более высокий уровень толерантности и менее негативные оценки влияния ВИЧ на жизненные траектории. Личное знакомство с ЛЖВ статистически значимо повышает вероятность более нейтрального или позитивного восприятия влияния диагноза на жизнь человека среди ЛУН, однако подобная связь не прослеживается в группе РКС, что указывает на ключевую роль социального опыта и межличностных контактов в формировании установок, связанных со стигмой.

Важно отметить, что все исследуемые группы в разной степени сталкиваются со стигматизацией со стороны медицинского персонала. Каждый пятый респондент из РКС и почти треть представителей ЛУН сообщают о пренебрежительном отношении, а 14% ЛУН хотя бы раз получали отказ в медицинской помощи, при этом среди ЛЖВ около трети опрошенных сталкивались с подобным отношением со стороны медицинского персонала, а почти 19% сталкивались с отказом в предоставлении медицинских услуг. Это указывает на то, что медицинская сфера выступает одним из ключевых полей воспроизводства стигмы, проявляя барьеры на дающие полноценно включиться ВИЧ-стигматизируемым группам в систему здравоохранения.

Отдельного внимания заслуживает различие в стратегиях раскрытия диагнозов. Представители групп риска в большинстве считают, что не нужно рассказывать о заболевании коллегам, руководству и малознакомым людям. Респонденты с положительным ВИЧ-статусом в целом более категорично выразили мнение о том, что не нужно рассказывать о диагнозе своим

друзьям и семье. В то же время 76% ЛЖВ не стали бы прекращать общение с другими ВИЧ-положительными людьми, что отражает формирование внутри сообщества более толерантного отношения.

Кроме того, исследование показало, что самощущение представителей РКС и ЛУН характеризуется высокой эмоциональной нагрузкой: не менее трети респондентов испытывают чувство вины или подавленности в связи со своей деятельностью или употреблением наркотиков, что свидетельствует о сочетании самостигматизации и внешней стигматизации, усиливающих уязвимость данных групп.

Полученные результаты позволяют заключить, что отношение к людям, живущим с ВИЧ, среди работников коммерческого секса и лиц, употребляющих наркотики, формируется под влиянием высокой тревожности, недостаточного уровня информированности и устойчивых стереотипов о заболевании. Представители обеих групп, несмотря на выраженные опасения относительно риска заражения, сохраняют значительную долю стигматизирующих установок, включая избегание контактов с ВИЧ-положительными людьми и убеждение в негативном влиянии диагноза на ключевые сферы жизни. Эти установки сочетаются с высокой распространенностью рискованного поведения, что указывает на несоответствие между субъективным восприятием угрозы и реальными практиками профилактики. Таким образом, РКС и ЛУН демонстрируют существенно более низкий уровень толерантности к ВИЧ и его носителям по сравнению с ЛЖВ, а их представления о заболевании в условиях недостаточной информированности чаще опираются на страхи и социальные мифы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Торосян Р.А. Конституционный запрет дискриминации лиц с ВИЧ-инфекцией в сфере труда // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2020. № 4. С. 152–158. [Torosyan R.A. Constitutional prohibition of discrimination against persons with HIV infection in employment. *Bulletin of Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod*, 2020, No. 4, pp. 152–158 (In Russ.)].
2. Годлевская М., Мейлакс А. Индекс стигмы 2.0 людей, живущих с ВИЧ. 2022. 73 с. [Godlevskaya M., Meilaks A. The Stigma Index 2.0 of people living with HIV. 2022. 73 p. (In Russ.)].
3. Луговая Е.А. Современная российская проблематика стигматизации и дискриминации ВИЧ-инфицированных людей // *Вестник Поволжского института управления*. 2007. № 13. С. 159–163. [Lugovaya E.A. Contemporary Russian issues of stigmatization and discrimination of people living with HIV. *Bulletin of the Volga Region Institute of Administration*, 2007, No. 13, pp. 159–163 (In Russ.)].
4. Мазус А.И. Противодействие ВИЧ-инфекции в Российской Федерации: технологии завтрашнего дня // *Материалы IX Всероссийского форума специалистов по профилактике и лечению ВИЧ/СПИДа*. 29 ноября 2023 г. [Электронный ресурс]. [Mazus A.I. Combating HIV infection in the Russian Federation: technologies of the future. *Proceedings of the IX All-Russian Forum on HIV/AIDS Prevention and Treatment*, November 29, 2023 (In Russ.)]. Available online: <https://o-spide.ru/proekty/forum/> (accessed: 03.09.2024).
5. Дробышевская Е.В., Пронин А.Ю., Жукова Е.В., Сочнев А.С., Ватулян А.К., Терин Д.Ф., Шилова В.А. Уровень информированности мигрантов из Средней Азии о ВИЧ-инфекции // *Научный результат. Социология и управление*. 2022. № 1. С. 43–67. [Drobyshevskaya E.V.,

- Pronin A.Yu., Zhukova E.V., Sochnev A.S., Vatulyan A.K., Terin D.F., Shilova V.A. Level of awareness of migrants from Central Asia about HIV infection. *Research Result. Sociology and Management*, 2022, No. 1, pp. 43–67 (In Russ.). doi: 10.18413/2408-9338-2022-8-1-0-5.
6. Mawar N., Sahay S., Pandit A., Mahajan U. The third phase of HIV pandemic: Social consequences of HIV/AIDS stigma & discrimination & future needs // *The Indian journal of medical research*. 2006. Vol. 122. P. 471–484.
 7. Жукова Е.В., Пронин А.Ю., Шилова В.А. Стереотипы жителей Московской области в связи с заболеванием ВИЧ-инфекцией и их установки на здоровьесберегающее поведение и духовную жизнь // *Научный результат. Социология и управление*. 2024. Т. 10, № 1. С. 100–120. [Zhukova E.V., Pronin A.Yu., Shilova V.A. Stereotypes of residents of the Moscow region associated with HIV infection and their attitudes towards health-saving behavior and spiritual life. *Research Result. Sociology and Management*, 2024, Vol. 10, No. 1, pp. 100–120 (In Russ.). doi: 10.18413/2408-9338-2024-10-1-0-8.
 8. Пронин А.Ю., Дробышевская Е.В., Жукова Е.В., Шилова В.А. Связь информированности о ВИЧ-инфекции с установками здоровьесберегающего и рискованного поведения жителей Московской области // *Научный результат. Социология и управление*. 2023. № 3. С. 49–68. [Pronin A.Yu., Drobyshevskaya E.V., Zhukova E.V., Shilova V.A. The relationship of HIV awareness with attitudes of health-saving and risky behavior of residents of the Moscow region. *Research Result. Sociology and Management*, 2023, No. 3, pp. 49–68 (In Russ.). doi: 10.18413/2408-9338-2023-9-3-0-5.
 9. ВИЧ-инфекция и наркомания — двойная стигматизация и поиски стратегий преодоления стигмы / О. В. Тюсова, М. В. Ветрова, Е. А. Блохина и др. // *Вопросы наркологии*. 2019. № 11 (182). С. 50–64. [Tyusova O.V., Vetrova M.V., Blokhina E.A. et al. HIV infection and drug addiction: double stigmatization and the search for stigma coping strategies. *Issues of Narcology*, 2019, No. 11(182), pp. 50–64 (In Russ.). doi: 10.47877/0234-0623_2019_11_50.
 10. Alonzo A.A., Reynolds N.R. Stigma, HIV and AIDS: An exploration and elaboration of a stigma trajectory // *Social Science & Medicine*. 1995. Vol. 41, No. 3. P. 303–315. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)00384-6](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)00384-6).
 11. Гофман И. Стигма: заметки об управлении испорченной идентичностью / пер. с англ. М. С. Добряковой. Ч. 1, 2. 40 с. [Goffman E. Stigma: Notes on the Management of Spoiled Identity / transl. from English by M. S. Dobryakova. Part 1, 2. 40 p. (In Russ.).]
 12. Коршунова Ю.А. Социально-экономические эффекты стигматизации ВИЧ-инфицированных: опыт качественного исследования // *Гуманитарные науки. Вестник Финансового университета*. 2023. № 13 (1). С. 135–140. [Korshunova Yu.A. Socio-economic effects of stigmatization of HIV-positive people: a qualitative study. Humanities and Social Sciences. *Bulletin of the Financial University*, 2023, No. 13 (1), pp. 135–140 (In Russ.). doi: 10.26794/2226-7867-2023-13-1-135-140.
 13. Решетников А.В., Богачанская Н.Н., Присяжная Н.В. Восприятие проблемы ВИЧ-инфекции/СПИДа россиянами // *Иммунология*. 2018. Т. 39, № 2–3. С. 92–100. [Reshetnikov A.V., Bogachanskaya N.N., Prisyazhnaya N.V. Perception of the HIV/AIDS problem by Russians. *Immunology*, 2018, Vol. 39, No. 2–3, pp. 92–100 (In Russ.).]
 14. Салаякина Е.Д., Киселева Е.С., Родина Е.А. Проблема ВИЧ-стигмы в странах мира: актуальные исследования и пути ее преодоления // *Международный студенческий научный вестник*. 2019. № 1. С. 19. [Salyakina E.D., Kiseleva E.S., Rodina E.A. The problem of HIV stigma in the world: current research and ways to overcome it. *International Student Scientific Bulletin*, 2019, No. 1, p. 19 (In Russ.).]
 15. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023–2022 data. Stockholm: ECDC; 2023.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 06.10.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А. Ю. Пронин, Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова, В. А. Шилова, В. В. Пить, А. А. Гречаная. Вклад в сбор данных — А. Ю. Пронин, Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова, В. А. Шилова, В. В. Пить, А. А. Гречаная. Вклад в анализ данных и выводы — А. Ю. Пронин, Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова, В. А. Шилова, В. В. Пить, А. А. Гречаная. Вклад в подготовку рукописи — А. Ю. Пронин, Е. В. Дробышевская, Е. В. Жукова, В. А. Шилова, В. В. Пить, А. А. Гречаная.

Сведения об авторах:

Пронин Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, главный врач государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центр профилактики и борьбе со СПИД»; 140053, г. о. Котельники, Московская область, мкр. Силикат, д. 41А; e-mail: alexanderp909@gmail.com; ORCID 0000-0001-9268-4929;

Дробышевская Елена Владимировна — заместитель главного врача по медицинской части государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центр профилактики и борьбе со СПИД»; 140053, г. о. Котельники, Московская область, мкр. Силикат, д. 41А; e-mail: elena_dr@bk.ru; ORCID 0000-0002-0654-8646;

Жукова Евгения Васильевна — заместитель главного врача по эпидемиологическим вопросам государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центр профилактики и борьбе со СПИД»; 140053, г. о. Котельники, Московская область, мкр. Силикат, д. 41А; e-mail: zhukovazh@mail.ru;

Шилова Валентина Александровна — кандидат социологических наук, научный эксперт Научно-технического центра «Перспектива», ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Института социологии Федерального научно-исследовательского социологического центра Российской академии наук; 117218, Москва, ул. Кржижановского, д. 24/35, корп. 5; e-mail: vshilova@yandex.ru; ORCID 0000-0002-8899-2707;

Пить Виктор Викторович — кандидат экономических наук, директор НТЦ «Перспектива»; 625026, г. Тюмень, Таймырская ул., д. 70–410; e-mail: pit-v@yandex.ru;

Гречаная Анна Александровна — научный эксперт НТЦ «Перспектива», младший научный сотрудник факультета социальных наук НИУ ВШЭ; 101000, Москва, Мясницкая ул., д. 20; e-mail: njuta-gel@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9430-8097.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

УДК 615.015.8:615.281:578.828:001.891

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ПРОТЕАЗЫ И ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В 2021–2024 гг.

В. О. Котова, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева, Е. А. Базыкина*

Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, Россия

Цель исследования: проведение мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди лиц, живущих с ВИЧ, не имеющих опыта приема антиретровирусной терапии, и оценка распространенности мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость среди пациентов с опытом приема антиретровирусных препаратов, проживающих на отдельных территориях ДФО.

Материалы и методы. Обследовано 420 пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции, проживающих на 8 территориях Дальневосточного федерального округа. Мутации резистентности выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq». Для получения информации о мутациях ЛУ использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb Program.

Результаты и их обсуждение. В обследованной группе пациентов преобладал характерный для России суб-субтип А6, выявленный в 282 случаях (67,1%). В 49 случаях зафиксирован субтип В (11,7%), в 12 случаях — субтип С (2,9%), в 4 случаях — субтип G (1,0%). У одного пациента из Республики Саха (Якутия) определен субтип А7 (0,2%). У 72 пациентов (17,1%) обнаружены различные рекомбинантные формы вируса. Доля рекомбинантных форм, образованных суб-типами А и G, среди общего количества данных геновариантов составила 80,6% (n=58). Надзорные мутации лекарственной устойчивости выявлены у 108 из 248 пациентов (43,5%), получающих антиретровирусные препараты, и у 6 из 172 (3,5%) пациентов без опыта терапии. Чаще всего лекарственная устойчивость развивалась к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы как в группе наивных пациентов, так и у пациентов с опытом терапии.

Заключение. Проведение регулярного мониторинга лекарственной устойчивости, как передаваемой, так и приобретенной, дает представление об эффективности мер, принимаемых в регионах Российской Федерации по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, и позволит разработать рекомендации по терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, антиретровирусные препараты, мутации лекарственной устойчивости

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

ANALYSIS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE PREVALENCE TO PROTEASE AND REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS IN SEVERAL TERRITORIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING 2021–2024

V. O. Kotova, O. E. Trotsenko, L. A. Balakhontseva, E. A. Bazykina*

Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russia

The aim: to perform surveillance over HIV-1 drug resistance mutations among people living with HIV without history of antiretroviral therapy as well as among those receiving antiretroviral treatment and residing in different territories of the Far Eastern Federal district.

Materials and methods. A total number of 420 patients diagnosed with HIV-infection and residing in 8 constituent entities of the Far Eastern Federal district were examined. «AmpliSense® HIV-Resist-Seq» kit was used to perform sequencing of the

amplified fragments of HIV-1 *pol*-gene coding protease and a part of reverse transcriptase to detect drug resistance mutations. Stanford University HIVdb Program was employed to retrieve information on drug-resistance mutations.

Results and discussion: sub-subtype A6, which is prevalent in Russia, was also dominant in the surveyed group of patients and was isolated in 282 cases (67.1 %). A total number of 49 samples were typed as subtype B (11.7%), 12 samples as subtype C (2.9%), 4 samples as subtype G (1.0%). Subtype A7 (0.2%) was detected in one patient from the Republic of Sakha (Yakutia). Different recombinant forms of the virus were identified in 72 patients (17.1 %). Percentage of recombinant forms derived from subtypes A and G totaled 80.6% (n=58). Surveillance drug resistance mutations were revealed in 108 out of 248 patients undergoing antiretroviral treatment (43.5%) and in 6 out of 172 treatment-naïve patients (3.5%). Drug resistance to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase drugs was most common in both treatment naïve patients and those with a prior experience of antiretroviral therapy.

Conclusion: regular surveillance of acquired drug resistance provides insight into the effectiveness of HIV prevention and treatment programs in the constituent entities of the Russian Federation and will allow the development of recommendations for treatment strategies.

Keywords: HIV-infection, antiretroviral treatment, antiretroviral drugs, drug resistance mutations

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

© Котова В.О. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Анализ распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы и обратной транскриптазы на отдельных территориях Дальневосточного федерального округа в 2021–2024 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 98–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>.

Conflict of interest: the authors stated that there are no competing interests.

For citation: Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A. Analysis of HIV-1 drug resistance prevalence to protease and reverse transcriptase inhibitors in several territories of the Far Eastern Federal District during 2021–2024 // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 98–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>.

Введение. Глобальное расширение масштабов антиретровирусной терапии (АРТ), основной задачей которой является максимальное снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, позволило значительно снизить показатели заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных лиц [1]. Кроме того, АРТ играет важную роль в предотвращении передачи ВИЧ-1 в популяции [2, 3]. По последним данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), по всему миру АРТ получают 30,7 млн лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ)¹.

Одной из важнейших задач Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ) на период до 2030 г. является увеличение охвата антиретровирусной терапией лиц с ВИЧ-инфекцией и дальнейшее снижение риска передачи инфекции от матери к ребенку².

По данным Роспотребнадзора, в РФ в 2023 г. на диспансерном наблюдении состояло 855 142 пациента с ВИЧ-инфекцией, большинство из которых (755 108) получали антиретровирусную терапию. Таким образом, охват АРТ составил 88,3% среди больных, состоящих на диспансерном учете, и 61,3% от общего числа ЛЖВ³.

¹ Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. [Электронный ресурс] // UNAIDS. Режим доступа: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (дата обращения: 05.03.2025 г.).

² Распоряжение Правительства РФ № 3468-р от 21 декабря 2020 года «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.».

³ Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2023 г.» [Электронный ресурс] // Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf> (дата обращения: 07.04.2025 г.).

Современная АРТ ВИЧ-1-инфекции включает в себя схемы, состоящие из различных комбинаций лекарственных препаратов, которые воздействуют на ключевые этапы жизненного цикла вируса — нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов интегразы (ИИ), ингибиторов рецепторов CCR5, ингибиторов проникновения, ингибиторов капсида [4, 5]. По данным Государственного реестра лекарственных средств, в России на сегодняшний день зарегистрировано 43 международных непатентованных названий (МНН) препаратов для лечения ВИЧ-инфекции¹.

Реальным препятствием для эффективной и долгосрочной АРТ стало формирование лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ в результате появления мутаций в вирусном геноме во время приема антиретровирусных препаратов (АРВП) [6, 7]. Высокая частота мутаций ВИЧ-1 ($3,4 \times 10^{-5}$ мутаций на 1000 пар оснований за цикл репликации) предположительно способствует развитию лекарственной устойчивости [8]. Кроме того, к появлению мутаций ЛУ приводит ряд факторов, таких как недостаточная приверженность пациента к терапии, низкий генетический барьер препаратов, небольшая концентрация назначаемых лекарств в клетках, продуцирующих вирус, особенности генома человека и другие факторы, влияющие на эффективность АРТ [9, 10].

Различают следующие категории лекарственной устойчивости ВИЧ: передаваемая (первичная) ЛУ, когда происходит инфицирование штаммом ВИЧ, устойчивым к одному или нескольким классам антиретровирусных препаратов, и приобретенная (вторичная) ЛУ, возникающая у ЛЖВ на фоне приема АРВП [10].

Наличие лекарственной устойчивости у пациентов до начала лечения может привести к снижению эффективности терапии, ограничению выбора и удорожанию схем лечения, повышению риска летального исхода и увеличению числа новых случаев ВИЧ-инфекции [11, 12]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует тестирование на лекарственную устойчивость пациентов, не принимавших АРВП перед началом терапии [13].

Проведенные исследования показали, что в разных регионах мира существуют значительные раз-

личия в распространенности передаваемой ЛУ, что обусловлено доступностью методов лечения и различиями в социально-экономическом развитии. Относительно высокие показатели отмечаются в странах с высоким уровнем дохода (США, страны Западной Европы) — 9,9–25,0%. В странах со средним и низким уровнем дохода распространенность первичной лекарственной устойчивости оценивается ниже: в Латинской Америке — 6,3%, в Индии — 5,7% и в африканских странах — менее 5,0%. В отдельных регионах Китайской Народной Республики (КНР) распространенность лекарственной устойчивости составляет 17,4% [14].

Согласно исследованиям, проводимым на территориях РФ, уровень первичной лекарственной устойчивости варьирует от 2,0 до 19,3% [15–18].

Рост числа устойчивых к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ представляет собой серьезную проблему для эффективного ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Точная идентификация и оценка мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ необходимы для принятия соответствующих решений о лечении и разработке эффективных схем терапии.

Цель: провести мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди ЛЖВ, не имеющих опыта приема АРТ, и оценить распространенность мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость к АРТ среди пациентов, имеющих опыт приема АРВП, проживающих на отдельных территориях Дальневосточного федерального округа.

Материалы и методы. В ходе поперечного исследования (cross-sectional study), проведенного в 2021–2024 гг., было исследовано 420 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на 8 территориях, входящих в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО): Приморский край и Республика Саха (Якутия) — по 110 образцов, Хабаровский край — 86 образцов, Магаданская область — 39 образцов, Сахалинская область — 29 образцов, Амурская область — 28 образцов, Еврейская автономная область (ЕАО) — 14 образцов, Чукотский автономный округ (ЧАО) — 4 образца. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 2000 по 2024 гг. Были получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании, которое одобрено Комитетом

¹ Экспертная группа «Здравресурс»: Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2023 году. Режим доступа: <https://zdravresource.ru>.

по этике ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (протокол № 11 от 21.10.2020). Сбор образцов плазмы крови осуществлен на базе территориальных центров СПИД в 2021–2024 гг. Исследование выполнено в рамках НИР «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией (в том числе в сочетании с другими социально-значимыми инфекциями) в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации на основе молекулярно-генетических методов исследования» (рег. № 121052600116-1).

Критерии включения в исследование: 1) диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный в соответствии с национальными клиническими протоколами; 2) лица мужского и женского пола любого возраста; 3) концентрация РНК ВИЧ в плазме крови пациентов более 500 копий/мл; 4) отсутствие опыта АРТ на момент забора крови для исследования (1-я группа); 5) опыт АРТ (2-я группа).

Выделение РНК из плазмы крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-золь-С» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Нуклеотидные последовательности участка генома ВИЧ-1 получали методом прямого секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя.

Секвенирование очищенных амплифицированных фрагментов ДНК проводилось с использованием набора реагентов «BigDye Terminator TM v3.1» на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей использовали специальное программное обеспечение «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп», Россия) и программное обеспечение «АмплиСенс® Resist» v.01 (<http://resist.amplisens.ru>). Выравнивание полученных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы BioEdit.7.1.9.

Генетическую принадлежность вируса по исследуемым областям генома проводили с применением on-line программ: REGA HIV-1 Subtyping Tool

(версия 3) (<http://hivdb.stanford.edu>) и COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu>).

Полученные 420 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих область протеазы и обратной транскриптазы, были проанализированы с помощью базы данных Стенфордского университета и инструмента CPR (HIVdb Program) на наличие мутаций резистентности и определение уровня ЛУ к АРВП (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Результаты и их обсуждение. В ДФО на 01.01.2025 г. кумулятивное число зарегистрированных лиц с ВИЧ-инфекцией составило 59 498 чел., из них в 2024 г. выявлено 2503 новых случая, что на 6,9% меньше предыдущего года (2023 г. — 2688). На диспансерном учете состояло 29 037 человек, или 89,93% от всех живущих с ВИЧ-инфекцией.

В ДФО, как и в целом по стране, прослеживается положительная динамика увеличения доли ЛЖВ, получающих АРТ, и от состоящих на диспансерном наблюдении, и от всех лиц, живущих с этой инфекцией (рис. 1). Так, в 2024 г. антиретровирусную терапию в 11 территориальных центрах получали 26 342 человека или 81,6% от всех ЛЖВ в округе (2021 г. — 62,7%; 2022 г. — 67,8%; 2023 г. — 72,0%). Наибольший охват лечением всех лиц, живущих с ВИЧ, отмечен в Хабаровском крае — 94,0%, в ЕАО — 92,5%, в Камчатском крае — 91,0% и в Республике Саха (Якутия) — 89,7%. Среди лиц, состоящих на диспансерном учете в ДФО, АРТ получали 92,8%. Наибольшая доля таких ВИЧ-инфицированных зафиксирована на территориях Магаданской области, ЕАО, Камчатского и Хабаровского краев (98,7%, 97,8%, 95,2% и 94,4% соответственно)¹.

В ходе проведенного исследования проанализированы образцы плазмы крови от 420 ЛЖВ ДФО. Медиана возраста обследованных пациентов составила 41,2 года (диапазон от 1 года до 70 лет). Доля ВИЧ-инфицированных до 18 лет составила 2,1% (95% ДИ 0,9–3,7%). Среди обследованных преобладали лица мужского пола — 246 человек (58,6%; 95% ДИ 54,3–63,7%). Доля женщин составила 41,4% (95% ДИ 36,3–45,7%). Годы постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» на основе положительного результата на ВИЧ в реакции иммуноблоттинга были в диапазоне 2000–2024 гг.

¹ Справка «О ситуации с распространением ВИЧ-инфекции на территории Дальневосточного федерального округа по состоянию на 01.01.2025 г.», ФБУН ХНИИЭМ Роспотребнадзора, 2025, URL: <http://www.hniiem.rosпотребнадzor.ru>. (дата обращения 02.04.2025).

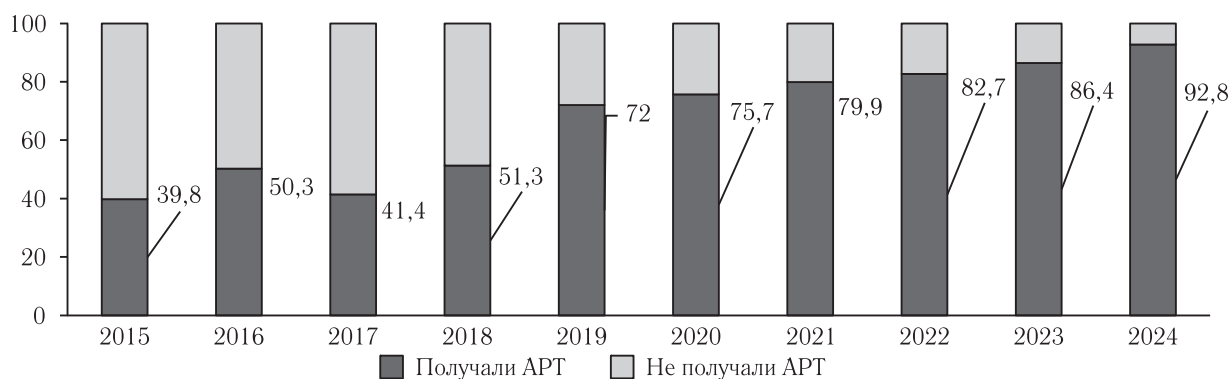


Рис. 1. Доля лиц, живущих с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, от числа лиц, состоящих на диспансерном учете в Дальневосточном федеральном округе в 2015–2024 гг.

Fig. 1. Percent of PLWH undergoing treatment among individuals registered in dispensaries of the Far Eastern Federal district in 2015–2024

Предполагаемый путь инфицирования ВИЧ был известен у 401 пациента (95,5%; 95% ДИ 93,9–97,7). Среди обследованных преобладал гетеросексуальный путь передачи ВИЧ (69,1%; 95%, 64,4–73,4). У 112 пациентов установлен парентеральный путь заражения при внутривенном употреблении наркотических препаратов (27,9%; 95% ДИ 23,7–32,5). Доля вертикального пути передачи (от матери к ребенку) составила 2,2% (95% ДИ 0,9–3,6%). О возможном гомосексуальном пути передачи сообщили 3 пациента (0,7%). На момент забора крови 172 пациента не имели опыта приема АРВП (41,0%; 95% ДИ 36,3–45,7%), терапию получали 248 человек (59%; 95% ДИ 54,3–63,7%).

Для всех 420 исследуемых образцов определена подтиповая принадлежность ВИЧ-1. Исследования показали, что несмотря на то, что доминирующим субтипом среди обследованных в ДФО ЛЖВ по-прежнему остается характерный для РФ суб-субтип А6, обнаруженный в 282 пробах (67,1%; 95% ДИ 62,5–71,5), популяция ВИЧ-1 в субъектах округа отличается большим генетическим разнообразием. Доля данного геноварианта на территориях округа была неравномерной и составила от 45,5% (95% ДИ 40,7–59,3) в Приморском крае до 88,4% (95% ДИ 76,7–95,9) в северных регионах ДФО (Магаданская область и ЧАО), где несмотря на происходящие миграционные процессы сформировалась достаточно изолированная популяция ЛЖВ. В 49 случаях зафиксирован субтип В (11,7%; 95% ДИ 8,8–14,9), в 12 случаях — субтип С (2,9%; 95% ДИ 1,5–4,7), в 4 случаях — субтип G (1,0%; 95% ДИ 0,3–2,2). У одного пациента из Республики Саха (Якутия) определен субтип А7 (0,2%). В ходе исследования среди 72 пациентов (17,1%; 95% ДИ 13,7–20,8%) были выявлены

разнообразные рекомбинантные формы ВИЧ-1. Доля рекомбинантных форм, образованных субтипами А и G, среди общего количества данных геновариантов составила 80,6%. Среди редких рекомбинантных форм были обнаружены CRF03_AB, CRF01_AE, CRF06_cpx и CRF07_BC.

Распределение геновариантов ВИЧ-1 по анализируемым территориям ДФО представлено в табл. 1.

Наибольшее количество рекомбинантных форм было зарегистрировано в Приморском крае и Республике Саха (Якутия). В Якутии, граничащей с Сибирским федеральным округом (СФО), преобладают рекомбинантные формы между субтипами А и G (CRF02_AG, CRF63_02A6 и URFA/G). Данные субтипы широко распространены в Сибири, оказывая значительное влияние на структуру вирусной популяции региона. В Приморском крае, где длительное время происходила совместная циркуляция субтипов В, С и в меньшей степени суб-субтип А6 были зафиксированы новые рекомбинантные формы. Одна из них — CRF157_A6C, выделена и зарегистрирована на территории края в 2023 г. [19]. Исследования, проведенные специалистами Государственного научно-исследовательского центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, на основании полногеномного секвенирования показали, что CRF157_A6C представляет собой рекомбинантную форму между российским геновариантом А6 и субтипом С эфиопского происхождения, завезенного на Дальний Восток в начале 1980-х гг.

На территории ЕАО продолжает распространяться рекомбинантная форма второго поколения — CRF173_63A6, сформировавшейся из суб-субтипа А6 и рекомбинантного вируса CRF63_02A6, ответственного за вспышки ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в СФО [20, 21].

Таблица 1
Распространенность геновариантов ВИЧ-1 на территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО)
Table 1
Prevalence of HIV-1 genovariants in the constituent entities of the Far Eastern Federal district

Территория ДФО	Кол-во образцов	Субтип А	Субтип В	Субтип С	Субтип G	Рекомб. формы
Республика Саха (Якутия)	110	78–А6, 1–А7	1	0	1	29
Приморский край	110	49	36	10	0	15
Хабаровский край	86	66	5	1	2	12
Магаданская область	39	34	2	0	0	3
Сахалинская область	29	25	1	0	0	3
Амурская область	28	19	2	0	1	6
Еврейская автономная область	14	6	2	1	0	5
Чукотский автономный округ	4	4	0	0	0	0
Итого	420	283	49	12	4	72

Проведенные исследования показали существенные различия в распределении «чистых» субтипов и спектре рекомбинантных форм ВИЧ-1 на отдельных территориях ДФО по сравнению с другими регионами Российской Федерации. Например, рекомбинантные формы между субтипами А и В, распространенные в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), особенно в Калининградской области [22], на территориях ДФО встречались лишь в единичных случаях. Выявленные случаи инфицирования вариантами CRF01_AE, CRF_06_srx, CRF_07_BC, характерными для Юго-Восточной Азии свидетельствует о возможных случаях завоза данных вариантов вируса в регион.

Значительные миграционные потоки, как внутренние, так и внешние, включая перемещение населения из стран постсоветского пространства, а также географическая удаленность ряда террито-

щих вариантов ВИЧ-1. Исследования выявили уникальные факторы, способствующие возникновению и распространению специфических рекомбинантных штаммов в регионе. Эти данные подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на анализ полных геномов выявленных вариантов вируса. Такой подход позволит глубже понять механизмы их эволюции и разработать эффективные стратегии профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

В результате проведенного анализа в 6 из 172 (3,5%; 95% ДИ 1,3–6,8) нуклеотидных последовательностях, полученных от пациентов, не имеющих опыта АРТ, были выявлены надзорные мутации, ассоциированные с возникновением ЛУ к АРВП, согласно списку SDRM (Surveillance Drug Resistance Mutation) (табл. 2). Мутаций ЛУ к ИП среди данной группы пациентов выявлено не было.

Таблица 2
Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1, выявленные у обследованных пациентов, не имеющих опыта антиретровирусной терапии
Table 2
HIV-1 drug resistance mutations detected in examined patients without history of ART

№	Регион	Пол	Возраст	Дата перв. ИБ	Код инф.	Генотип	Мутации (НИОТ)	Мутации (ННИОТ)	Мутации (ИП)
96101	Хабаровский край	М	44	2021	104	CRF02_AG	—	K103N	—
108201	Хабаровский край	М	28	2023	104	A6	M41L	—	—
113304	Магаданская область	М	41	2023	108	A6	—	K103N	—
118208	Приморский край	Ж	39	2004	104	B	—	V179D Y188L	—
128808	Приморский край	М	48	2024	104	A6	—	V106I V179D Y188L	—
128908	Приморский край	Ж	46	2023	104	A6	A62V L74V M184V	K101E G190S	—

рий ДФО способствовали формированию внутренних эпидемиологических очагов и изменению ранее относительно однородной структуры циркулиру-

Кроме основных (надзорных) мутаций ЛУ были обнаружены различные полиморфные мутации. Так, у 67 пациентов без опыта АРТ (39,0%; 95%

ДИ 31,9–46,4), инфицированных вирусом суб-суб-типа А6, встречалась высокополиморфная мутация А62V, характерная для данного геноварианта.

Второй по распространению полиморфной мутацией, связанной с препаратами группы ННИОТ, обнаруженной в данной группе обследованных, была мутация E138A, которая часто встречается у пациентов, не имеющих опыта АРТ, и вызывает устойчивость низкого уровня к этравирину (ETV) и рилпивирину (RPV) [23]. В проведенном исследовании данная мутация встречалась у 15 человек (8,7%; 95% ДИ 6,0–13,4). В 9 случаях (5,2%; 95% ДИ 2,4–9,0) обнаружена распространенная полиморфная мутация — V179D, придающая потенциальную устойчивость низкого уровня к ННИОТ — ETV, RPV, эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP) [24].

Таким образом, показатель первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ-1 на исследуемых территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО) продолжает демонстрировать относительно низкие значения, что, вероятно, обусловлено более поздним началом антиретровирусной терапии (АРТ) по сравнению с другими федеральными округами Российской Федерации. Неравномерное географическое распределение участников исследования по регионам и отсутствие данных по другим субъектам округа не позволяют сделать обобщающие выводы о ситуации с первичной лекарственной устойчивостью в целом по ДФО, в состав которого входит 11 субъектов. В отдельном исследовании, проведенном специалистами центра «Вектор» Роспотребнадзора в Забайкальском крае (входящем в ДФО), уровень первичной ЛУ ВИЧ-1 превысил 5% и составил 11,3% [18]. Этот результат указывает на необходимость проведения регулярного мониторинга устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам среди наивных пациентов в данном регионе, что является важным для оптимизации терапевтических стратегий и предотвращения распространения резистентных штаммов вируса.

Из 420 обследованных пациентов опыт АРТ имели 248 человек. Частота применения АРВ-препаратов, входящих в схемы терапии обследованных пациентов на момент проведения исследования, представлена на рис. 2. В качестве основного препарата из группы НИОТ в 93,1% (95% ДИ 89,5–95,8) случаев назначался ламивудин (ЗТС) в сочетании с тенофовиром (ТДФ) (79,8%; 95% ДИ 74,8–84,7), абакавиром (АВС) (9,7%; 95%

ДИ 6,6–14,0) или зидовудином (АЗТ) (3,2%; 95% ДИ 1,2–5,5). В 47,6% (95% ДИ 33,8–54,5) случаев третьим препаратом в схемах терапии были препараты из группы ННИОТ — ЭФВ, элсульфавирин (ESV), ETV и NVP, в 23,0% (95% ДИ 18,0–28,4) — ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, — атазанавир (АТВ/г), лопинавир (LPV/г) или дарунавир (DRV/г). У 71 пациента (28,6%; 95% ДИ 23,5–34,8) в схемы терапии входили препараты группы ингибиторов интегразы — чаще всего долутегравир (DTG) или ралтегравир (RAL). Отечественный препарат элсульфавирин (ESV) на момент проведения исследования получали 22 человека (8,9%; 95% ДИ 5,8–12,9).

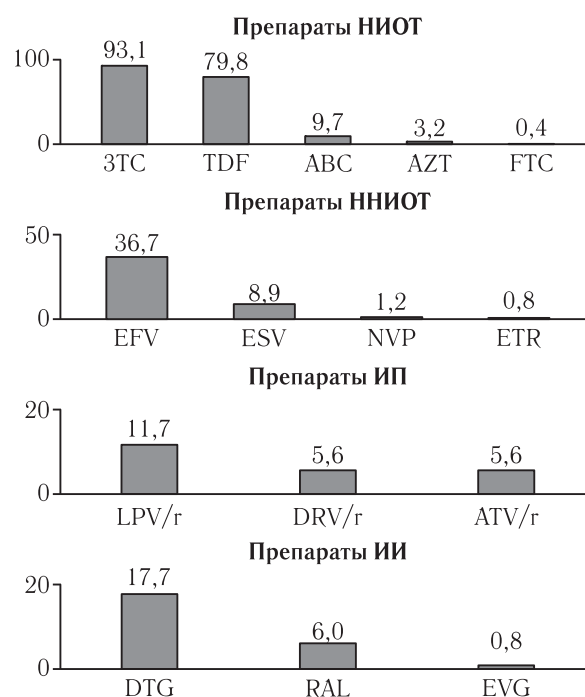


Рис. 2. Частота применения препаратов в схемах антиретровирусной терапии обследованных пациентов на момент проведения исследования

Fig. 2. Prescription frequency of drugs in ART regimens of the examined patients at the time of the study

При анализе мутаций, вызывающих низкий, средний и высокий уровень резистентности к препаратам групп НИОТ, ННИОТ и ИП, обнаружено, что общий уровень резистентности среди ЛЖВ, получающих терапию, составляет 48,0% (95% ДИ 41,8–54,2) (n=119). Надзорные мутации, согласно списку SDRM 2009 г., были зафиксированы у 108 пациентов (43,5%; 95% ДИ 37,9–50,2). Мутации к НИОТ обнаружены у 17 пациентов (14,3%; 95% ДИ 8,4–20,8), к ННИОТ — у 39 (32,8%; 95% ДИ 24,9–41,7). У 59 из 119 (49,6%; 95% ДИ 41,1–58,9) пациентов имелись мутации,

придающие устойчивость одновременно к двум классам препаратов — НИОТ и ННИОТ, и у 1 (0,8%) пациента — к ИП и ННИОТ. У 3 (2,5%; 95% ДИ 0,7–6,8) человек выявлены штаммы ВИЧ-1, резистентные сразу к трем классам препаратов — ИП, НИОТ и ННИОТ. Высокая доля резистентности к ННИОТ объясняется низким генетическим барьером и длительным периодом полувыведения из плазмы, а также широким использованием этого класса препаратов в качестве основы в схемах терапии первой линии [25].

Спектр выявленных мутаций, вызывающих устойчивость ВИЧ к препаратам НИОТ, ННИОТ и ИП, среди пациентов, получающих АРТ, представлен на рис. 3.

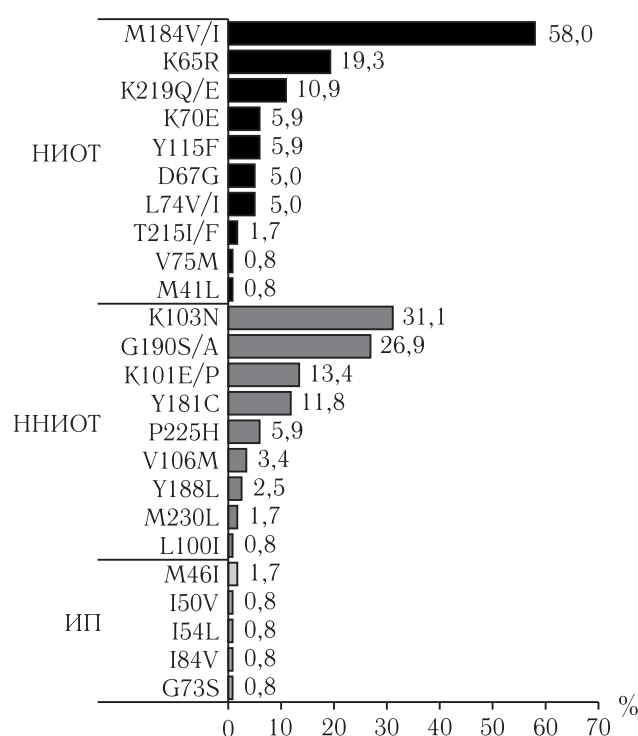


Рис. 3. Спектр и частота обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость ВИЧ к препаратам НИОТ, ННИОТ и ИП среди пациентов, получающих антиретровирусную терапию
Fig. 3. Range and frequency of detected HIV drug resistance mutations to NRTIs, NNRTIs and IPs among patients undergoing ART

Наиболее распространенной мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ стала замена в 184 позиции — M184V/I, обнаруженная у 69 пациентов (58,0%; 95% ДИ 49,1–66,7). Данная мутация является часто встречающейся мутацией в области обратной транскриптазы (ОТ) гена *pol*, которая обеспечивает высокий уровень устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину (FTC) и потенциально приводит к вирусологической неудаче у ЛЖВ,

получающих схемы лечения, содержащие эти антиретровирусные препараты, что ограничивает количество доступных вариантов лечения [26]. Но при этом существенно повышает чувствительность вируса к другим препаратам группы НИОТ — AZT, ставудину (d4T), TDF. Мутация M184V встречалась во всех геновариантах. В 23 случаях (19,3%; 95% ДИ 12,5–26,5) обнаружена клинически значимая мутация K65R, снижающая восприимчивость к TDF, ABC, 3ТС, FTC и повышающая чувствительность к AZT. У 17 из 23 человек она обнаружена в сочетании с мутацией M184V, что служит основанием для отмены сразу нескольких часто используемых препаратов — ABC, TDF, ставудина (d4T) и 3ТС [10]. Третьей по распространенности в группе НИОТ была замена в позиции 219 — K219Q/E (10,9%; 95% ДИ 6,0–17,2). Среди других мутаций ЛУ к НИОТ встречались классические тимидин-аналоговые замены в позициях 67, 70, 215 и мутации в позициях 74, 115, снижающие чувствительность к нетимидиновым аналогам нуклеозидов.

У 76 ЛЖВ, инфицированных вирусом суб-субтипа А6, и у 1 — рекомбинантной формой CRF03_AB, была обнаружена полиморфная мутация A62V (31,0%; 95% ДИ 25,4–36,9). В 30 случаях она встречалась в комбинации с основными мутациями.

Среди ННИОТ с наибольшей частотой встречались замена K103N (31,1%; 95% ДИ 23,0–39,6), которая нейтрализует устойчивость к эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP), замена G190S/A (26,9,0%; 95% ДИ 19,4–35,3), придающая высокий уровень устойчивости к NVP и EFV и снижающая восприимчивость к DOR, ETR и RPV, и замена Y181C, снижающая чувствительность ко всем ННИОТ, в том числе к ESV.

Мутации лекарственной устойчивости к ИП были обнаружены у 4 пациентов. В двух случаях присутствовала мутация M46I, вызывающая ЛУ низкого уровня к ATV и LPV. Данная замена в сочетании с другими мутациями, вызывающими резистентность к ИП, снижает восприимчивость к каждому из препаратов этой группы, за исключением DRV. В образце № 113004 (Магаданская область) замена M46I сочеталась с основными (I50V, I54L) и дополнительными мутациями (L24I, L33F, K43T, T74P), что привело к формированию ЛУ высокого уровня к LPV и среднего уровня к ATV и DRV. Во втором случае (образец № 120408, Приморский край) сочетание M46I с дополнительными мутациями (K20T и L89T) привело к ЛУ низкого уровня к ATV и LPV. У пациента из Якутии (образец № 111205,

Республика Саха (Якутия) обнаружено сочетание мутаций I84V и L10F, вызывающее высокий уровень резистентности к ATV, средний — к LPV и низкий — к DRV. И в одном случае у пациента из Приморского края обнаружена единичная мутация — G73S, вызывающая ЛУ низкого уровня к ATV. Поскольку препараты группы ИП, в отличие от НИОТ и ННИОТ, имеют высокий, а бустрированные ритонавиром ИП, — очень высокий генетический барьер, число мутаций, необходимых для развития резистентности, составляет 5 и более.

Показатели чувствительности вируса к распространенным препаратам из классов НИОТ, ННИОТ и ИП представлены на рис. 4. Расчет чувствительности проводился от общего количества пациентов с выявленными мутациями лекарственной устойчивости ($n=119$). В группе препаратов НИОТ частота мутаций, вызывающих высокий уровень резистентности к препаратам с низким генетическим барьером — ЗТС и FTC, составила 58,8% (95% ДИ 50,1–67,6). Среди ННИОТ частота резистентности высокого/среднего уровня к препаратам первого поколения — эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP) — составила 66,4% и 69,0% соответственно (95% ДИ 57,3–74,2; 95% ДИ 60,4–77,0).

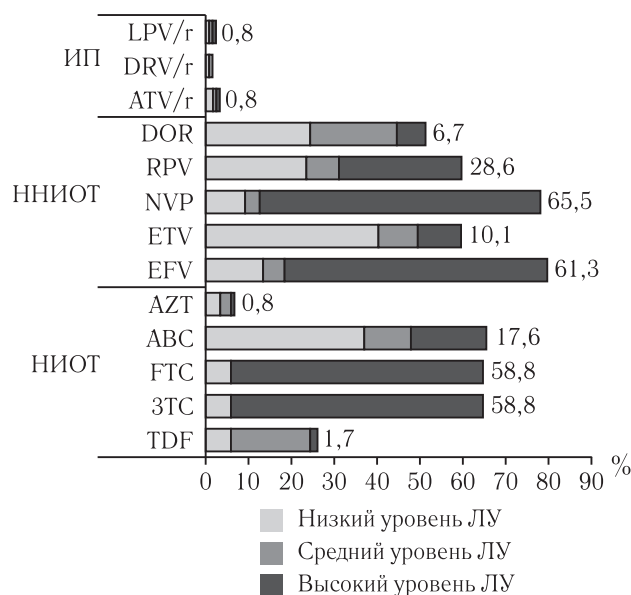


Рис. 4. Частота возникновения и уровень лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам классов НИОТ, ННИОТ и ИП среди ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию

Fig. 4. Prevalence and levels of drug resistance to NRTIs, NNRTIs, and PIs in patients receiving ART

Оценку мутаций к ESV, относящемуся к препаратам ННИОТ второго поколения, осуществляли на основании результатов проведенных клинических

исследований, поскольку информация о спектре мутаций в базе данных Стэнфордского университета отсутствует. Как среди наивных пациентов, так и в группе пациентов с опытом АРТ были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно доклиническим исследованиям, не приводит к развитию устойчивости вируса к препарату [27].

Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований. В рамках данного исследования нам не удалось провести комплексный анализ корреляции между продолжительностью АРТ и возникновением лекарственной устойчивости по ряду объективных причин. Во-первых, нарушения преаналитического этапа молекулярной диагностики в надзоре за циркуляцией резистентных штаммов ВИЧ в виде некорректного заполнения направлений на определение лекарственной устойчивости в значительной степени ограничило качество и полноту данных. В частности, отсутствовали указания на все применяемые схемы АРТ, их продолжительность, а также причины отмены предшествующих схем лечения. Во-вторых, недостаток клинических данных, включая уровень $CD4^+$, у большинства обследованных пациентов существенно затруднил проведение анализа взаимосвязи стадии заболевания с формированием лекарственной устойчивости. Кроме того, отсутствие информации о приверженности пациентов к терапии не позволило установить связь между уровнем приверженности и риском развития лекарственной устойчивости. Этот аспект будет обязательно учтен в дальнейших исследованиях, поскольку приверженность к лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на эффективность АРТ.

Неравномерное пространственное распределение участников исследования по различным административным субъектам ДФО существенно ограничило потенциал проведения детального сравнительного анализа распространенности лекарственной устойчивости в регионах. Данный факт подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований с учетом комплексного влияния географических и демографических параметров. Представляется целесообразным акцентировать внимание на разработке и реализации мультидисциплинарных подходов, направленных на интеграцию пространственных и популяционных характеристик в анализ эпидемиологических данных.

Заключение. Результаты предварительного молекулярно-генетического исследования показали, что среди 420 обследованных ЛЖВ, проживающих на территориях ДФО, доминирующим по-

прежнему остается суб-субтип А6, выявленный в 67,1% случаев. Доля рекомбинантных форм составила 17,1%. Увеличение доли рекомбинантных форм в структуре циркулирующих геновариантов ВИЧ-1 в ДФО свидетельствует о высокой степени генетической вариабельности данного вируса в регионе.

Уровень первичной резистентности среди 172 пациентов без опыта АРТ продолжает оставаться на относительно низком уровне, составляя 3,5%. Мутации, снижающие чувствительность, были выявлены к препаратам групп НИОТ и ННИОТ.

У ЛЖВ, имеющих опыт АРТ, мутации резистентности к какому-либо классу препаратов установлены в 48,0% случаев. В 49,6% случаев

встречались мутации, снижающие чувствительность сразу к двум классам препаратов — НИОТ и ННИОТ. В 2,5% случаев обнаружены мутации ЛУ сразу к трем классам препаратов.

Данные исследования подчеркивают значимость дальнейшего изучения и мониторинга ЛУ ВИЧ-1 в ДФО, а также разработки и внедрения более эффективных терапевтических подходов, адаптированных к региональным особенностям и специфике эпидемиологической ситуации.

Полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank: №OQ241482-OQ241526, OQ676439-OQ676440, PP111749-PP111860, OM827169-OM827212, PQ873887-PQ874004.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teeraananchai S., Kerr S.J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M.G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis // *HIV Med.* 2017. Vol. 18. P. 256–266. <https://doi.org/10.1111/hiv.12421>.
2. Lundgren J., Phillips A. Prevention of HIV transmission by antiretroviral therapy // *Lancet HIV.* 2018. Vol. 5. e108–e109. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30204-7).
3. Eisinger R.W., Dieffenbach C.W., Fauci A.S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection undetectable equals untransmittable // *JAMA.* 2019. Vol. 321. P. 451–452. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21167>.
4. Hitchcock A.M., Kufel W.D., Dwyer K.A.M., Sidman E.F. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2024. Jan. Vol. 63, No. 1. P. 107009. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107009>. Epub 2023 Oct 14.
5. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 143 с. [HIV-infection in adults. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 143 p. (In Russ.)].
6. Chung M.H., McGrath C.J., Beck I.A., Levine M., Milne R.S., So I., Andersen N., Dross S., Coombs R.W., Chohan B. et al. Evaluation of the management of pretreatment HIV drug resistance by oligonucleotide ligation assay: A randomised controlled trial // *Lancet HIV.* 2020. Vol. 7. e104–e112. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30337-6).
7. Milne R.S., Beck I.A., Levine M., So I., Andersen N., Deng W., Panpradist N., Kingoo J., Kiptinness C., Yatich N. et al. Low-frequency pre-treatment HIV drug resistance: Effects on 2-year outcome of first-line efavirenz-based antiretroviral therapy // *AIDS.* 2022. Vol. 36. P. 1949–1958. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003361>.
8. Mansky L.M., Temin H.M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase // *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 5087–5094. <https://doi.org/10.1128/jvi.69.8.5087-5094.1995>.
9. Бобкова М.Р., Грезина Л.А., Деметьева Л.Е. и др. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ // *Лабораторная служба.* 2017. Т. 6, № 3. С. 217–237. [Bobkova M.R., Grezina L.A., Dementieva N.E., Zaitseva N.N. et al. Analysis of HIV drug resistance. Clinical guidelines. *Laboratory service*, 2017, No. 3, pp. 217–237 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/labs201763217-237>.
10. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии.* 2022. Т. 67, № 3. P. 193–205. [Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Virology issues*, 2022, Jul. 13; Vol. 67, No. 3, pp. 193–205 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>. PMID 35831962.
11. Phillips A.N., Stover J., Cambiano V. et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215, No. 9. P. 1362–1365. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>.
12. Inzaule S.C., Hamers R.L., Noguera-Julian M. et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study // *Lancet HIV.* 2018. Vol. 5, No. 11. P. e638–e646. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30177-2).
13. Saag M.S., Gandhi R.T., Hoy J.F., Landovitz R.J., Thompson M.A., Sax P.E., Smith D.M., Benson C.A., Buchbinder S.P., Del Rio C., Eron J.J.Jr., Fätkenheuer G., Günthard H.F., Molina J.M., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // *JAMA.* 2020. Oct 27. Vol. 324, No. 16. P. 1651–1669. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17025>. PMID: 33052386; PMCID: PMC11017368.

14. Pang X., Tang K., He Q., Huang J., Fang N., Zhou X., Zhu Q., Wu X., Shen Z., Liang S. HIV drug resistance and HIV transmission risk factors among newly diagnosed individuals in Southwest China // *BMC Infect Dis.* 2021. Feb 8; Vol. 21, No. 1. P. 160. [https://doi: 10.1186/s12879-021-05854-w](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05854-w). PMID: 33557775; PMCID: PMC7871613.
15. 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., Pterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses.* 2023. Apr 18, Vol. 15, No. 4. P. 991. [https://doi: 10.3390/v15040991](https://doi.org/10.3390/v15040991). PMID: 37112971; PMCID: PMC10141655.
16. Носик М.Н., Рыжов К.А., Кравченко А.В., Севостьянихин С.Е., Куимова У.А., Потапова А.Б., Собкин А.Л. Анализ уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам на территории Москвы и Московской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019. № 3. С. 27–31. [Nosik M.N., Ryzhov K.A., Kravchenko A.V., Sevostyanihin S.E., Kuimova U.A., Potapova A.B., Sobkin A.L. Analysis of prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral drugs in the territory of Moscow and Moscow region. *J. Microbiol. epidemiology Immunol. Infect.* 2019. Vol. 96, No. 3, pp. 27–31 (In Russ.).] [https://doi 10.36233/0372-9311-2019-3-27-31](https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-27-31).
17. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Халиков М.Р. и др. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области // *Терапия.* 2022. Т. 8, № 3 (55). С. 35–41. [Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khalikov M.R., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I., Maksimenko L.V., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M. Analysis of the prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral medicinal agents in Novosibirsk region. *Therapy*, 2022, Vol. 8, No. 3 (55), pp. 35–41 (In Russ.).] [https://doi 10.18565/therapy.2022.3.35-41](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.3.35-41).
18. Максименко Л.В., Готфрид Л.Г., Тотменин А.В., Белозерцева Н.Ф., Зверочкина М.М., Жалсанова Т.Б., Логинова Т.Ю., Гашникова Н.М. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Забайкальского края // *Клиническая инфектология и паразитология.* 2024. Т. 13, № 3. С. 315–325. [Maksimenko L., Gotfrd L., Totmenin A., Belozerceva N., Zverochkina M., Zhalsanova T., Loginova T., Gashnikova N. Molecular Genetic Characteristics of HIV-1 Variants Circulating in the Territory of the Zabaikalsky Krai. *Clinical infectology and parasitology*, 2024, Vol. 13, No. 3, pp. 315–325 (In Russ.).] [https://doi: 10.34883/PI.2024.13.3.034](https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.034).
19. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Skliar L.P., Solovyova N.P., Gorelova I.S., Beniova S.N. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form CRF157_A6C in Primorsky Territory, Russia // *J. Infect.* 2024 Feb; Vol. 88, No. 2. P. 180–182. [https://doi: 10.1016/j.jinf.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.11.005).
20. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Еврейской автономной области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018. № 4. С. 90–99. [Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A. et al. Molecular-epidemiological characteristics of HIV-1 variants circulating in the Jewish Autonomous Region territory. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, No. 4, pp. 90–99 (In Russ.).] [https://doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-90-99](https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-90-99).
21. Ekushov V.E., Halikov M.R., Totmenin A.V., Antonets M.E. et al. Characterization of a New HIV-1 Second-Generation Circulating Recombinant Form CRF173_63A6 in the Jewish Autonomous Region of Russia // *Pathogens.* 2025. Aug 22; Vol. 14, No. 9, pp. 836. doi: 10.3390/pathogens14090836.
22. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В. и др. Генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в Калининградской области // *Вопросы вирусологии.* 2022. Т. 67, № 4. С. 310–321. [Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V. et al. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321 (In Russ.).] [https://doi 10.36233/0507-4088-119](https://doi.org/10.36233/0507-4088-119).
23. Obeng B.M., Bonney E.Y., Asamoah-Akuoko L. et al. Transmitted drug resistance mutations and subtype diversity amongst HIV-1 sero-positive voluntary blood donors in Accra, Ghana // *Virol. J.* 2020. Vol. 17, No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01386-y>.
24. Liu Y., Zhang Y., Li H. et al. Natural presence of the V179D and K103R/V179D mutations associated with resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 CRF65_cpx strains // *BMC Infect Dis.* 2020. Vol. 20, No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05007-5>.
25. Wang Y., De Clercq E., Li G. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2019. Vol. 15, No. 10. P. 813–829. [https://doi: 10.1080/17425255.2019.1673367](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1673367).
26. Mimitsoudis I., Tsachouridou O., Akinosoglou K., Metallidis S. Treatment Management Challenges in Naïve and Experienced HIV-1-Infected Individuals Carrying the M184V Mutation // *Viruses.* 2024. Aug 30; Vol. 16, No. 9. P. 1392. [https://doi: 10.3390/v16091392](https://doi.org/10.3390/v16091392). PMID: 39339868; PMCID: PMC11437411.
27. 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., Pokrovskiy V.B. 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.]

Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovsky V.V. Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvitegravir and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients. *Journal Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 5, pp. 29–39 [In Russ.]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 03.06.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — В. О. Котова, О. Е. Троценко. Вклад в сбор данных — Л. А. Балахонцева. Вклад в анализ данных и выводы — В. О. Котова, Е. А. Базыкина. Вклад в подготовку рукописи — В. О. Котова, О. Е. Троценко.

Сведения об авторах:

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616.981.21/.958.7:616.61

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-110-114>

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ НЕКРОНЕФРОЗА У ПАЦИЕНТА С АА-АМИЛОИДОЗОМ ПОЧЕК И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

О. В. Альпидовская, Л. П. Романова*

Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия

Актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена неуклонным увеличением числа людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), а также случаев поражения почек у пациентов, вызванных ВИЧ-инфекцией и коморбидными состояниями.

Цель: представление клинического случая развития некронефроза у пациента с АА-амилоидозом почек и ВИЧ-инфекцией после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента, поступившего в отделение реанимации и интенсивной терапии в стационар в крайне тяжелом состоянии. Проанализированы результаты клинического, лабораторного и морфологического (посмертного) исследования, возможные причины и факторы риска развития некронефроза.

Результаты и их обсуждение. Пациент А., 41 год, с длительным анамнезом ВИЧ-инфекции, получал АРТ (число CD4-лимфоцитов 420 кл/мкл) за месяц до развития тяжелого состояния перенес COVID-19 в легкой форме. Ранее пациент жалоб не предъявлял, однако в общем анализе мочи присутствовали следы белка. За несколько дней до госпитализации общее состояние стало ухудшаться, наблюдались признаки нарастающей олигурии и нестабильности гемодинамики. При госпитализации по неотложным показаниям в крайне тяжелом состоянии выявлены признаки острой почечной недостаточности (в крови: мочевины 37,5 ммоль/л, креатинин 180 мкмоль/л, СРБ 56 мг/л; в моче: белок 130 мг/сут, цилиндры; СКД-EPI: 31 мл/мин/1,73 м². MDRD: 30 мл/мин/1,73 м². Кокрофт–Голт: 37 мл/мин (39 мл/мин/1,73 м²). Выраженное снижение СКФ, IV стадия ХБП, нестабильность гемодинамики (АД 90/60 мм рт. ст.). Несмотря на проводимую терапию, включая неотложную, на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности наступил летальный исход, была констатирована биологическая смерть. При проведении аутопсии в почках обнаружены признаки острого почечного повреждения: эпителий канальцев проксимальных и дистальных отделов с кариолизисом, цитоплазма некоторых клеток в состоянии коагуляции.

Заключение. Таким образом, у ВИЧ-инфицированного пациента, несмотря на проводимую АРТ (число CD4-лимфоцитов 420 кл/мкл), АА-амилоидоз сосудов почек в качестве вторичного заболевания явился причиной развившейся ОПН, которая привела к тяжелому клиническому состоянию и летальному исходу. Вероятно, инфекция COVID-19 явилась дополнительным фактором риска поражения почек.

Ключевые слова: ВИЧ, амилоидоз, некронефроз, почки, COVID-19

*Контакт: Альпидовская Ольга Васильевна, olya-vorobeva-2018@mail.ru

A CASE OF NEPHRONEPHROSIS DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH AA-AMYLOIDOSIS OF THE KIDNEYS AND HIV-INFECTION

O. V. Alpidovskaya, L. P. Romanova*

Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

The relevance of HIV infection is clear due to the steady increase in the number of people living with HIV (PLHIV).

The aim: To present a clinical case of nephronephrosis in a patient with renal AA amyloidosis and HIV infection following COVID-19.

Materials and methods. In this clinical case, a patient with HIV infection (CD4 lymphocyte count of 420 cells/ μ L) developed bilateral nephronephrosis with acute renal failure. Signs of acute kidney injury were observed: proximal and distal tubular epithelium with karyolysis, and the cytoplasm of some cells was coagulated.

Results and discussion. A possible cause of acute kidney injury could be a previous COVID-19 infection one month prior to hospitalization. Although the patient had no previous complaints, traces of protein were present in a urinalysis. COVID-19 patients experience a cytokine storm, disrupting the function of all organs, including the kidneys. These disruptions often persist even after the symptoms of coronavirus infection resolve.

Conclusion: COVID-19 infection should likely be considered an additional risk factor for kidney damage in HIV-infected patients.

Keywords: HIV, amyloidosis, nephronephrosis, kidneys, COVID-19

*Contact: *Alpidovskaya Olga Vasilievna, olya-vorobeva-2018@mail.ru*

© Альпидовская О.В., Романова Л.П., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Альпидовская О.В., Романова Л.П. Случай развития некронефроза у пациента с АА-амилоидозом почек и ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 110–114, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-110-114>.

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

For citation: Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. A case of nephronephrosis development in a patient with AA-amyloidosis of the kidneys and HIV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 110–114, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-110-114>.

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции не вызывает сомнений ввиду неуклонного увеличения числа людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). В РФ проживает около 1,2 млн ЛЖВ, ежегодно выявляется до 60 тыс. новых случаев инфицирования ВИЧ.

При ВИЧ-инфекции развиваются осложнения со стороны внутренних органов, при этом почки наиболее подвержены различным инфекционным и неинфекционным влияниям [1–5]: прямое воздействие ВИЧ, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет), токсические поражения (в том числе на фоне антиретровирусной терапии), острые повреждения и др. [1–4]. Редким осложнением является амилоидоз почек, возникающий в результате нарушения белково-синтетической функции ретикулоэндотелиальной системы, с накоплением в плазме крови аномальных белков и осаждением грубодисперсных протеинов в тканях [6].

Цель: описание случая развития некронефроза у пациента с АА-амилоидозом почек и ВИЧ-инфекцией после инфекции COVID-19.

Клинический случай. Больной А., 41 год, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканской клинической больницы

в 12:20 22.12.2024 г. в крайне тяжелом состоянии с жалобами на снижение диуреза, олигурию до 300–400 мл мочи в сутки на протяжении нескольких дней. Из анамнеза заболевания известно, что пациент находился на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции. АРТ проводилась постоянно, жалоб со стороны почек и внутренних органов раньше не предъявлял.

За месяц до госпитализации пациент перенес инфекцию COVID-19 в легкой форме (лабораторно подтвержденный диагноз). После обращения в поликлинику по месту жительства пациент в амбулаторных условиях получал симптоматическое лечение в виде противовирусной, нефропротекторной терапии. В общем анализе мочи отмечались следы белка. В дальнейшем пациент за медицинской помощью не обращался.

При поступлении: данные **объективного осмотра:** общее состояние тяжелое, признаки нарастающей энцефалопатии, общей и мышечной слабости, интоксикации смешанного генеза. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Рост 161 см, масса тела 63 кг (индекс массы тела 24,3 кг/м²). В легких везикулярное дыхание с частотой дыхательных движений 16 в минуту.

Частота сердечных сокращений 66 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Массивные отеки голеней и стоп.

Лабораторно-инструментальные методы.

Общий анализ крови: лейкоциты $12,3 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 15%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, лимфоциты 16%, моноциты 6%, СОЭ 30 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 37,5 ммоль/л, креатинин 180 мкмоль/л, СРБ 56 мг/л. В общем анализе мочи: белок 130 мг/сут, цилиндры. СКД-ЕРІ: 31 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. MDRD: 30 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Кокрофт–Голт: 37 мл/мин ($39 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$). Выраженное снижение СКФ IV стадия ХБП. Иммунограмма: количество CD4-лимфоцитов 420 кл/мкл.

На электрокардиограмме: патологии не выявлено.

Несмотря на начатое лечение, в 13:35 22.12.2024 г. внезапно наступил летальный исход.

Проводимые реанимационные мероприятия не привели к положительным результатам, констатирована биологическая смерть. Клинический диагноз: Основное заболевание: ВИЧ-инфекция. Острое почечное повреждение (KDIGO 2). Острая почечная недостаточность (мочевина 37,5 ммоль/л, креатинин 180,0 мкмоль/л).

Труп направлен на вскрытие. При аутопсии: почки обычных размеров. Гистологическое исследование: капиллярные петли клубочков почек полнокровные с умеренным гломерулосклерозом (рисунок, а, б).

Эпителий канальцев в состоянии гидропической дистрофии, отмечается умеренный ангиосклероз. При окраске конго красным выявляется отложение конгофильных масс в капиллярах клубочков и стенках сосудов. Определяются массы амилоида в лимфатических капиллярах. Имеются признаки

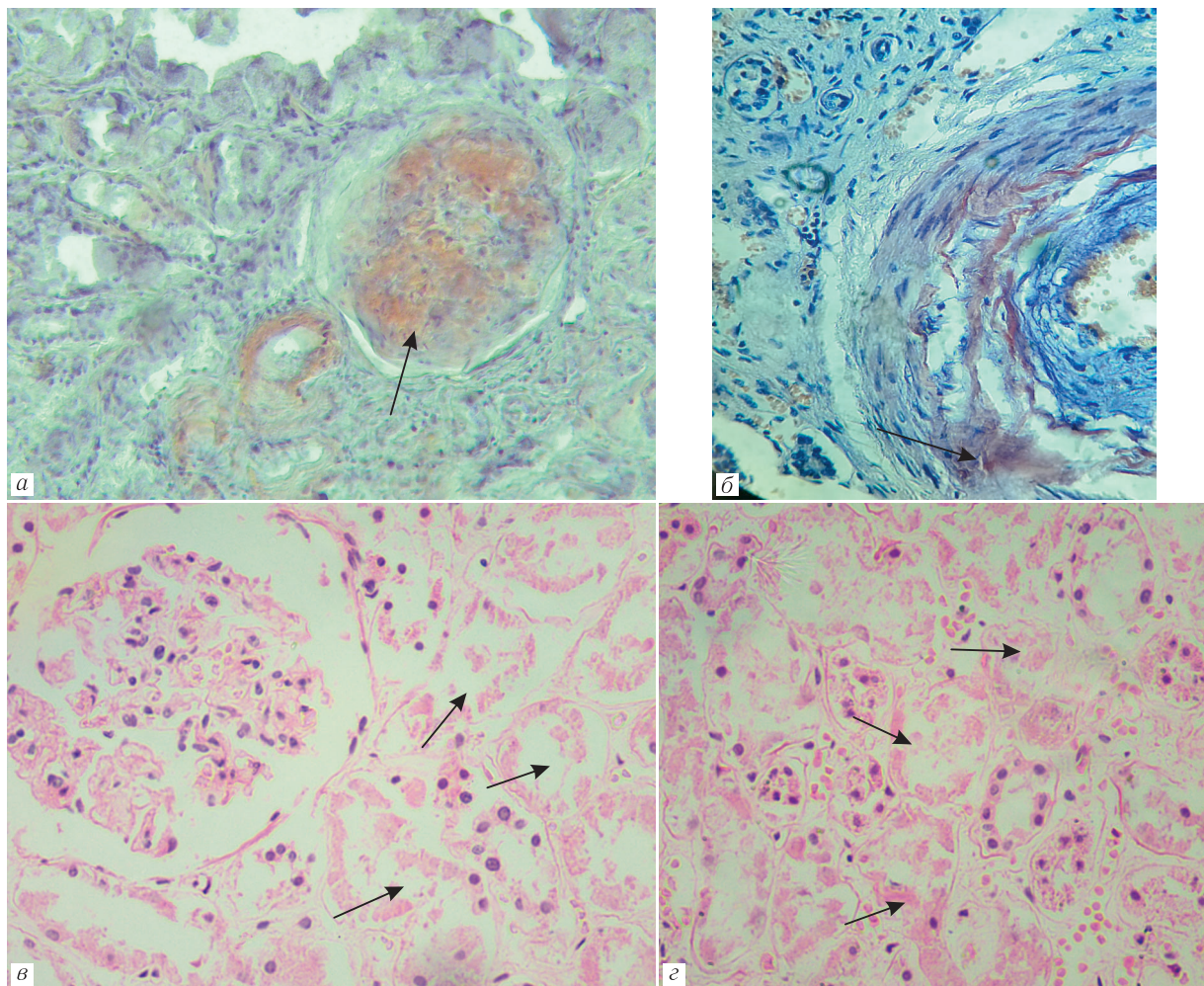


Рисунок. Микроскопическая картина изменений в почках: в клубочке (а) и стенках сосудов (б) выявляются амилоидные отложения (черные стрелки). Окраска конго красным: а — $\times 400$; б — $\times 900$; в, г — эпителий канальцев с признаками кариолиза (черные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином; в, г — $\times 400$

Figure. Microscopic picture of changes in the kidneys: amyloid deposits (black arrows) are detected in the glomerulus (а) and vessel walls (б). Congo red staining: а — $\times 400$; б — $\times 900$; в, г — tubular epithelium with signs of karyolysis (black arrows). Hematoxylin and eosin staining, в, г — $\times 400$

некронефроза: эпителий канальцев проксимальных и дистальных отделов с кариолизисом, цитоплазма некоторых клеток в состоянии коагуляции, границы их были плохо различимы или совсем не определялись (см. рисунок, в, г).

С целью верификации белка-предшественника амилоидного поражения выполнялось иммуногистохимическое исследование с антителами к κ , λ , амилоидным массам, преамилоиду, преальбумину, Р-компоненту. Выявленная экспрессия Р-компонента и дисбаланс между κ и λ (1:9) указывали на плазмноклеточную дискразию. Отсутствие симптомов миеломного поражения, болезни Вальденстрема и других В-клеточных неоплазм позволило диагностировать АА-амилоидоз почек.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: ВИЧ-инфекция. Острое повреждение почек (KDIGO 2). Осложнение: двусторонний некронефроз. Острая почечная недостаточность (мочевина: 37,5 ммоль/л, креатинин: 180,0 мкмоль/л). Сопутствующие заболевания: АА-амилоидоз почек.

Обсуждение. Амилоидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов является редким заболеванием, тем не менее в зарубежной литературе описаны случаи амилоидоза у пациентов с неконтролируемым течением ВИЧ-инфекции и количеством CD4-лимфоцитов на момент постановки диагноза менее 400 кл/мкл [8–10]. В 47% случаев у пациентов с ВИЧ-инфекцией была обнаружена повторная или хроническая бактериальная или грибковая инфекция, а в 55% случаев — имелось парентеральное введение лекарств в анамнезе. В другом исследовании J. Borg и соавт. (2021) у молодого мужчины с ВИЧ-инфекцией и долевой пневмонией был выявлен АА-амилоидоз почек. Проведено лечение и гемодиализ, через 10 месяцев терапии у пациента восстановилась выделительная функция. Два года спустя пациент чувствовал себя хорошо, у него восстановился уровень CD4-лимфоцитов и скорость клубочковой фильтрации [9]. В основном описываются случаи возникновения АА-амилоидоза почек у ЛЖВ с повторными бактериальными инфекциями, особенно инфекциями кожи и мягких тканей, эндокардитом. У ВИЧ-инфицированных пациентов описан амилоидоз почек в сочетании с висцеральным лейшманиозом и мультицентрической болезнью Кастлемана. Высказано предположение, что ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия способствует развитию АА-амилоидоза [10, 11].

В представленном случае у пациента с ВИЧ-инфекцией имел место амилоидоз сосудов почек, сопровождаемый отложением амилоидных масс вокруг кровеносных сосудов и в гломерулах (сосудистый амилоидоз — сосуды, утолщенные вследствие отложения амилоида). Это, вероятно, могло привести к нарушению кровообращения в почках и к ишемии. Также выявлялось отложение амилоида в лимфатических капиллярах, что приводило к нарушению перитубулярного кровотока и усиливало склероз в нефроне. В свою очередь, развившийся гломерулосклероз привел к нарушению почечного кровообращения (гипоперфузии) и резкому снижению скорости клубочковой фильтрации, поскольку клинически выявлялись признаки олигурии и повышения уровня креатинина крови. Фактически почки были не повреждены, но не функционировали из-за общего нарушения кровообращения и ишемии и развившегося некронефроза. Наблюдались признаки острого почечного повреждения — эпителий канальцев проксимальных и дистальных отделов с кариолизисом, цитоплазма некоторых клеток была в состоянии коагуляции.

Возможной дополнительной причиной острого повреждения почек могла быть перенесенная инфекция COVID-19 за месяц до предшествующей госпитализации. Несмотря на то, что пациент ранее жалоб не предъявлял, в общем анализе мочи присутствовали следы белка. Учитывая тропность вируса SARS-CoV-2 к тканям почки (ACE2-ассоциированные механизмы повреждения), после инфицирования увеличивается риск эндотелио- и подоцитопатий, нарушений гемодинамики, функциональных и морфологических повреждений канальцевого, клубочкового и сосудистого компартментов почки, которые нередко сохраняются и после исчезновения симптомов коронавирусной инфекции.

Заключение. Таким образом, у ВИЧ-инфицированного пациента, несмотря на проводимую АРТ (число CD4-лимфоцитов — 420 кл/мкл), АА-амилоидоз сосудов почек в качестве вторичного заболевания явился причиной развившейся ОПН, которая привела к тяжелому клиническому состоянию и летальному исходу. Вероятно, инфекция COVID-19 явилась дополнительным фактором риска поражения почек. Представленный клинический случай подтверждает необходимость тщательного динамического диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами с коморбидными состояниями и признаками возможных поражений почек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рассохин В.В., Бобровицкая Т.М. Поражения почек при ВИЧ-инфекции. эпидемиология, подходы к классификации, основные клинические формы проявления. Часть 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 1. С. 25–36. [Rassokhin V.V., Bobrovitskaya T.M. Kidney lesions in HIV patients: epidemiology, approaches to classification, and principal clinical manifestations. Part 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No 1, pp. 25–36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-25-36>.
2. Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. Национальные клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения)». М., 2015. [Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. National clinical guidelines «Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, principles of management)». Moscow, 2015 (In Russ.)].
3. Winston J., Deray G., Hawkins T., Szczech L., Wyatt C., Young B., Mayer K.H. Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. Vol. 47, No. 11. P. 1449–1457. <https://doi.org/10.1086/593099>.
4. Rao T.K., Filippone E.J., Nicastri A.D., Landesman H., Frank E., Chen K., Friedman E.A. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310, No. 11. P. 669–673. <https://doi.org/10.1056/NEJM198403153101101>.
5. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай рака шейки матки на фоне ВИЧ-ассоциированной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 72–76. [Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Clinical and morphological case of cervical cancer due to HIV-associated infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2021, Vol. 13, No. 2, pp. 72–76 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-72-76.
6. Воробьева О.В., Ласточкин А.В., Гималдинова Н.Е., Лузикова Е.М. Клинико-морфологическая характеристика случая системного AL-амилоидоза // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 3. С. 151. [Vorobeva O.V., Lastochkin A.V., Gimaldinova N.E., Luzikova E.M. Clinical and morphological characteristics of a case of systemic AL amyloidosis. *Modern problems of science and education*, 2020, No. 3, pp. 151 (In Russ.)].
7. Орипова Ж.Н. Развитие ВИЧ-инфекции, клиническое течение и особенности лечения // *Экономика и социум*. 2022. № 10–2 (101). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-vich-infektsii-klinicheskoe-techenie-i-osobennosti-lecheniya> (дата обращения: 04.01.2025). [Oripova Zh.N. Development of HIV infection, clinical course and treatment features. *Economy and Society*, 2022, No. 10–2 (101) (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-vich-infektsii-klinicheskoe-techenie-i-osobennosti-lecheniya> (date of access: 01/04/2025).
8. Breillat P., Pourcher V., Deshayes S. AA Amyloidosis in the Course of HIV Infection: A Report of 19 Cases Including 4 New French Cases and a Comprehensive Review of Literature // *Nephron*. 2021. Vol. 145, No. 6. P. 675–683. doi: 10.1159/000516982.
9. Borg J., Buttigieg J., Holwill S., Azzopardi C.M. Treatment of renal AA-Amyloidosis associated with human immunodeficiency virus infection: a case report // *CEN Case Rep*. 2021. Vol. 10, No. 1. P. 88–93. doi: 10.1007/s13730-020-00525-2. Epub 2020 Sep 5.
10. El Karoui K., Vuiblet V., Dion D., Izzedine H., Guitard J., Frimat L., Delahousse M., Remy P., Boffa J.J., Pillebout E., Galicier L., Noël L.H., Daugas E. Renal involvement in Castleman disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011. No. 26. P. 599–609. doi: 10.1093/ndt/gfq427.
11. Vallière S., de Mary C., Joneberg J.E., Rotman S., Bullani R., Greub G., Gillmore J.D., Buffet P.A., Tarr P.E. AA-amyloidosis caused by visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus-infected patient. // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2009. No. 81. P. 209–212.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 08.01.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Л. П. Романова, О. В. Альпидовская. Вклад в сбор данных — Л. П. Романова, О. В. Альпидовская. Вклад в анализ данных и выводы — Л. П. Романова, О. В. Альпидовская. Вклад в подготовку рукописи — Л. П. Романова, О. В. Альпидовская.

Сведения об авторах:

Альпидовская Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 428015, Чебоксары, Московский пр., д. 45; e-mail: olavorobeva@mail.ru; ORCID 0009–0004–0232–3193; SPIN-код 5084–1379;

Романова Любовь Петровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 428015, Чебоксары, Московский пр., д. 45; e-mail: lyubasha_romanova_65@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0556–8490; SPIN-код 7016–7283.

УДК 616.831.9-002:616.9

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-115-124>

СЛУЧАЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}Е. Е. Круглов*, ³Д. Д. Круглова, ¹А. В. Жестков¹Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия³Мелитопольская областная больница, г. Мелитополь, Россия

Цель: провести проспективный анализ истории болезни и тактики ведения пациента с менингоэнцефалитом на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Под динамическим наблюдением находился пациент с ВИЧ-инфекцией, госпитализированный в инфекционное отделение Мелитопольской областной больницы. Ведение пациента осуществлялось в соответствии с клинической симптоматикой (лечение менингоэнцефалита), национальными клиническими рекомендациями (лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией). Обсуждение результатов обследования производилось при участии смежных специалистов.

Результаты и их обсуждение. ВИЧ-инфекция у пациента, не приверженного к АРТ, может протекать с множественными осложнениями. Несмотря на проведенный поиск инфекционного агента и комплексное обследование пациента, возбудителя менингоэнцефалита установить не удалось. Регресса неврологических симптомов у пациента добиться не удалось, однако общее состояние на фоне проводимого лечения улучшилось.

Заключение. Повышение приверженности к АРТ является ключевой задачей в профилактике вторичных осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Необходимо расширять спектр лабораторных методик, позволяющих идентифицировать максимально возможное количество потенциальных возбудителей гнойно-септических инфекций головного мозга в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, менингоэнцефалит, магнитно-резонансная томография

*Контакт: Круглов Егор Евгеньевич, krugegr@rambler.ru

A CASE OF MENINGOENCEPHALITIS IN A PATIENT WITH HIV INFECTION

^{1,2}E. E. Kruglov*, ³D. D. Kruglova, ¹A. V. Zhestkov¹Reaviz University, Samara, Russia²State Research and Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia³Melitopol Regional Hospital, Melitopol, Russia

Aim: to conduct a prospective analysis of the medical history and management tactics of a patient with meningoencephalitis on the background of HIV infection.

Materials and methods. A patient with HIV infection who was hospitalized in the infectious diseases department of the Melitopol Regional Hospital was under dynamic supervision. The patient was managed in accordance with clinical symptoms (treatment of meningoencephalitis) and national clinical guidelines (treatment of patients with HIV infection). The results of the survey were discussed with the participation of related specialists.

Result and its discussion. HIV infection in a patient who does not receive ART can occur with numerous complications. Despite the search for an infectious agent, a comprehensive examination of the patient failed to identify the causative agent of meningoencephalitis. The patient's neurological symptoms could not be eliminated, but his general condition improved during treatment.

Conclusion. Increasing adherence to ART therapy is a key task in the prevention of secondary complications in patients with HIV infection. It is necessary to expand the range of laboratory techniques that make it possible to identify the maximum possible number of potential pathogens of purulent-septic brain infections in daily clinical practice.

Keywords: HIV infection, immunosuppression, meningoencephalitis, magnetic resonance imaging

*Contact: Kruglov Egor Evgenievich, krugegr@rambler.ru

© Круглов Е.Е. и соавт., 2025

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Круглов Е.Е., Круглова Д.Д., Жестков А.В. Случай менингоэнцефалита у пациента с ВИЧ-инфекцией в Запорожской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 115–124, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-115-124>.

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

For citation: Kruglov E.E., Kruglova D.D., Zhestkov A.V. A case of meningoencephalitis in a patient with HIV infection in the Zaporizhia region // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 115–124, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-115-124>.

Введение. Лечение инфекционных осложнений с поражением центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет собой серьезную задачу. На фоне иммунодефицита клиническая картина может быть полиморфной; от острого манифестного течения [1] до стертых малосимптомных форм [2].

Своевременная диагностика данных состояний позволяет добиться полного клинического выздоровления пациента от осложнений [3]. Одной из часто встречающихся форм коинфекции у пациента с ВИЧ является туберкулез, однако верификация диагноза часто требует исключительного внимания клинициста, назначения комплексного обследования [4]. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в качестве оппортунистической инфекции (ОИ) является следствием снижения количества CD4-лимфоцитов в периферической крови и неконтролируемого увеличения репликативной активности ВИЧ на фоне прогрессирования заболевания и присуща пациентам, не приверженным к антиретровирусной терапии (АРТ) [5].

Накопление практического опыта и детальное обсуждение каждого клинического случая позволит существенно улучшить эффективность проводимых мероприятий за счет оптимизации профилактических и терапевтических подходов, разработать обоснованные практические советы специалистам новых регионов Российской Федерации, столкнувшихся с проблемой лечения пациентов с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции, включая осложнения в виде менингоэнцефалита различной этиологии.

Цель: провести проспективный анализ истории болезни и тактики ведения пациента с менингоэнцефалитом на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования. Проанализирован случай менингоэнцефалита неустановленной этиологии у пациента с ВИЧ-инфекцией, находивше-

гося на госпитализации в инфекционном отделении для взрослых (ИО) обособленного подразделения (ОП) «Инфекционная больница» (ИБ) ГБУЗ «Мелитопольская областная больница» Министерства здравоохранения Запорожской области (МОБ). Пациенту после получения добровольного информированного согласия кроме обязательного перечня исследований, предусмотренного национальными клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2024), в связи с выяснением причин развития инфекционных осложнений и жизнеугрожающего состояния было проведено углубленное обследование: магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) без контрастирования, люмбальная пункция с взятием спинномозговой жидкости (СМЖ) на исследования.

Результаты исследования. Пациент Д., 09.07.1984 г.р., поступил в 15:00 10.03.2025 в приемно-диагностическое отделение (ПДО) ИБ МОБ с жалобами на общую выраженную слабость, шаткость походки, головные боли, нарушение координации движений, отсутствие аппетита. В течение 6 месяцев отмечал ухудшение самочувствия, выражавшееся в повышении температуры тела до 38,5°С (тах), регулярные головные боли, тяжесть в правом подреберье. Со слов пациента, летом 2024 года обращался за помощью в ГБУЗ «Михайловская ЦРБ» Запорожской области (МЦРБ) для обследования по поводу продолжающейся гипертермии свыше 10 суток, которую связывает с употреблением замороженной воды во время сельскохозяйственных работ; была оказана симптоматическая помощь, приведшая к восстановлению трудоспособности пациента. Повторно с жалобами на выраженную общую слабость, головные боли, шаткость походки, тремор головы по типу «Да-да» и «Нет-нет» пациент обратился в МЦРБ 07.03.2025, откуда был направлен в «Центр профилактики и борьбы со

СПИД» МОБ, явка 10.03.2025. При обследовании 10.03.2025 в крови было выявлено количество РНК ВИЧ — 371 000 копий/мл, CD4-лимфоцитов — 120 кл/мкл.

Из анамнеза известно: пациент является садовым работником, в день курит 20 сигарет, ежедневно употребляет до двух литров пива, жена — ВИЧ-инфицированная. В 15 лет пациент перенес травму — удар лопатой по затылочной области головы, за медицинской помощью не обращался. Пациент ранее употреблял внутривенно наркотические препараты (опиоиды: минорные алкалоиды, опиум, мак), со слов пациента прекращение приема —

Результат МРТ ГМ без контрастирования от 10.03.2025: МР-признаки патологических изменений в паренхиме головного мозга, более вероятно инфекционного/вирусного характера (энцефалит). Развернутые результаты МРТ представлены на рисунке.

Заключение МРТ ГМ: Результат МРТ ГМ: на серии МР-томограмм, выполненных в аксиальной, коронарной и сагиттальной плоскостях в режимах STIR, DWI, Немо, T1-, T2-ВИ и FLAIR, в продолговатом мозге, в мосту мозга, ножках и медиальных отделах мозжечка, ножках мозга, таламусах, в медиальных отделах височных и затылочных долей,

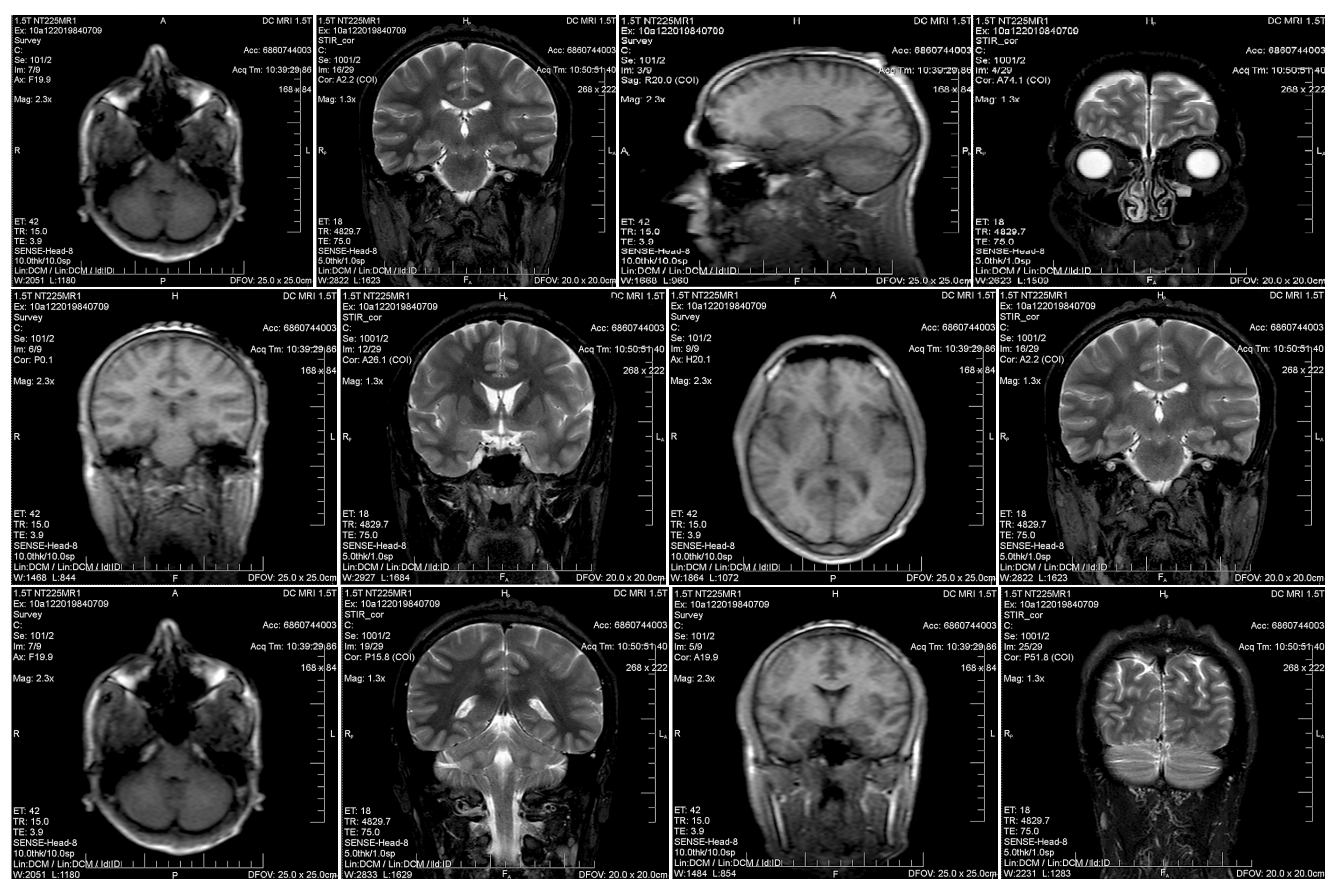


Рисунок. МРТ головного мозга пациента Д. в различных проекциях

Figure. MRI of the brain of a patient D. in different projections

15 лет назад. Находился в местах лишения свободы. Состоит на учете в Центре профилактики и борьбы со СПИД с 2015 г., путь заражения — половой, АРТ (внутри один раз в сутки: ламивудин 300 мг, тенофовир 300 мг, эфавиренз 600 мг) принимает с марта 2019 года 12.12.2021: в крови количество РНК ВИЧ — <50 копий/мл, CD4-лимфоциты — 260 кл/мкл. Последний раз получал АРТ 18.06.2021, в феврале 2025 года был возобновлен прием АРТ, но 07.03.2025 прием препаратов был снова прекращен в связи тяжестью состояния.

в теле хвостатого ядра справа, в кортикальных отделах левой лобной и теменной долей, в области коры островка и базальных ядер слева, в заднем отделе ствола мозолистого тела определяются неравномерные участки повышения интенсивности сигнала на T2-ВИ и FLAIR-изображениях и снижения на T1-ВИ, максимальным размером до 20×30 мм (в ножках мозжечка). Масс-эффект не определяется. Срединные структуры мозга не смещены. Определяется полость прозрачной перегородки и пространства Верге, протяженностью до 35 мм,

шириной до 3 мм (вариант развития). Желудочковая система мозга не расширена. Конвекситальные ликворные пространства не расширены. Базальные цистерны мозга не изменены. Патологических изменений со стороны хиазмы, мостомозжечковых углов не выявлено. В правой половине основной пазухи и обеих верхнечелюстных пазухах определяются ретенционные кисты размерами до 7–9 мм. Пневматизация околоносовых пазух, височных костей не нарушена. Краниовертебральный переход, видимые отделы спинного мозга не изменены.

Предварительный диагноз в ИО: «Энцефалит неясного генеза. ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне прерывания АРТ. Судорожная готовность неясного генеза?». Пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ИБ из-за потенциального риска развития жизнеугрожающего состояния и необходи-

мости в динамическом наблюдении и контроле. Консультация врача-невролога от 10.03.2025: парезов нет, нистагма нет, объем движений глазных яблок полный, лицо симметричное, заключение: «Энцефалит головного мозга».

При поступлении в ОРИТ ИБ состояние пациента тяжелое стабильное, обусловленное церебральной недостаточностью, интоксикацией. На ЭКГ ритм синусовый, электрическая ось сердца не отклонена. На рентгенограмме органов грудной клетки от 07.03.2025 — без очаговых и инфильтративных изменений. Лабораторный контроль от 10.03.2025: рO₂ 86%, рCO₂ 38,3%, рO₂/FiO₂ 400, tHb 15,7, sO₂ 97%, pH 7,452, HCO₃ 26,2, BE 2,2, Na 137, K 3,8, Ca 1,01, Cl 109, mOsm 278,6, оценка по шкале SOFA 0 баллов, O(I)Rh(+).

Результаты лабораторных исследований венозной крови, назофарингеального отделяемого и мочи приведены в табл. 1–4. Результаты лабора-

Результаты общего и биохимического анализа крови пациента Д. в период 10–28.03.2025

Таблица 1

Table 1

The results of the general and biochemical blood test of the patient D.

Показатель	Дата анализа						
	10.03	12.03	14.03	16.03	18.03	21.03	28.03
1	2	3	4	5	6	7	8
Гемоглобин, г/л	169	160	155	139	144	140	145
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,1	4,98	4,7	4,4	4,5	4,5	4,6
Цветовой показатель	1,0	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9
Гематокрит, л/л	—	0,46	—	—	—	—	—
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	332	292	296	285	269	245	207
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,0	6,4	3,5	3,7	6,6	5,9	3,3
Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	7	2	5	4	4	4	3
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	53	68	66	65	63	58	48
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	—	—	—	1	—	1	—
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	36	24	25	25	30	32	40
Моноциты, 10 ⁹ /л	4	6	4	5	3	5	8
Плазматические клетки, 10 ⁹ /л	—	—	—	—	—	—	1
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20	20	14	12	18	15	8
Общий белок, г/л	62,3	62,2	70,4	70,0	69,9	69,6	55,2
Остаточный азот, г/л	26,2	18,9	26,5	24,7	23,4	24,5	21,9
Мочевина, ммоль/л	8,9	5,5	8,9	8,2	7,6	8,1	79,6
Креатинин, мкмоль/л	74,6	107,7	81,8	92,2	69,4	71,4	6,9
Билирубин общий, мкмоль/л	10,2	8,3	8,2	9,5	10,7	11,9	10,7
Аланинаминотрансфераза, мккат/л	0,26	0,19	0,16	0,45	0,15	0,25	0,14
Глюкоза (сыворотка), ммоль/л	3,7	4,3	5,8	4,3	3,0	4,0	6,2
Тимоловая проба, ед.	13,1	7,1	12,5	12,2	12,5	13,1	5,2
Альфа-амилаза, ед./л	6,3	6,5	6,1	5,9	5,2	7,4	5,7
D-димер, мг/л	0,13	—	—	—	—	—	—
C-реактивный белок, мг/мл	+, 10	—	—	—	—	—	—

Окончание таблицы 1							
1	2	3	4	5	6	7	8
Прокальцитонин, нг/мл	—	0,035	—	—	—	—	—
Протромбиновый индекс (время), 70/130, %	86	91	81	81	100	89	—
Фибриноген А, г/л	3,1	1,6	3,3	3,1	3,3	2,9	—

Таблица 2
Результаты микробиологических исследований венозной крови пациента Д.

Results of microbiological studies of venous blood			
Наименование вида лабораторного исследования	Дата отбора биоматериала	Дата исследования биоматериала	Результат лабораторного исследования
Качественное определение антител класса IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>	20.03.2025	21.03.2025	Не обнаружено
Качественное определение антител класса IgG к цитомегаловирусу			Обнаружено
Микробиологическое исследование на наличие возбудителей брюшного тифа и паратифов А и Б	11.03.2025	19.03.2025	Не обнаружено
Микробиологического исследования крови на стерильность	11.03.2025	21.03.2025	Бактерий не обнаружено
Микроскопическое исследование по методу «толстая капля крови»		12.03.2025	При прямой микроскопии бактерий не обнаружено
Качественное определение ПЦР-методом наличия РНК вирусного гепатита С	20.03.2025	21.03.2025	Обнаружена
Качественное определение ПЦР-методом наличия РНК вирусного гепатита В			Не обнаружена
Качественный ИФА на наличие возбудителя сифилиса	11.03.2025	12.03.2025	Отрицательно
Определение наличия бактерий <i>Neisseria meningitides</i> в мазке крови	11.03.2025	20.03.2025	Отрицательно, бактерий не обнаружено

Таблица 3
Результаты общего анализа мочи пациента Д. в период 10–28.03.2025

The results of a general urinalysis						
Показатель	Дата получения результата					
	10.03	14.03	16.03	18.03	21.03	28.03
Количество	110,0 мл	50,0 мл	80,0	130,0 мл	50,0 мл	50,0 мл
Цвет	Желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая	Светло-желтая
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная	Мутная
Относительная плотность, г/л	1030	1015	1015	1026	1020	1010
Реакция	Кислая	Нейтральная	Кислая	Кислая	Кислая	Щелочная
Белок	0,15 г/л	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Глюкоза	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Кетоновые тела, ммоль/л	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно	0,5
Эпителий плоский	Мало	Мало	Немного	—	Немного	—
Лейкоциты, штук в поле зрения	4–6	2–3	2–4	1–2	1–3	0–2
Эритроциты неизменные, шт. в поле зрения	—	—	—	2–4	2–3	—
Слизь	Много	Мало	—	—	—	—
Соли	—	—	—	—	—	Фосфаты — много

торных исследований СМЖ позволяют заподозрить инфекционное заболевание (табл. 5).

При нахождении пациента в ОРИТ 10–21.03.2025 состояние пациента было стабильно

Результаты микробиологических исследований отделяемого из верхних дыхательных путей пациента Д.

Таблица 4

Table 4

The results of microbiological studies of discharge from the upper respiratory tract				
Наименование вида лабораторного исследования	Тип биоматериала	Дата отбора биоматериала	Дата исследования биоматериала	Результат лабораторного исследования
Определение бактерий <i>Neisseria meningitides</i>	Носоглоточная слизь	10.03.2025	12.03.2025	Отрицательно, менингококк не обнаружен
Индикация <i>Coronavirus SARS-CoV-2</i> иммунохроматографическим методом	Назальный мазок	10.03.2025		Отрицательно
Качественное определение ПЦР-методом РНК <i>Coronavirus SARS-CoV-2</i>	Назофарингеальный мазок	10.03.2025	12.03.2025	Не обнаружено
Качественное определение ПЦР-методом РНК вируса гриппа А				
Качественное определение ПЦР-методом РНК вируса гриппа В				
Микробиологическое исследование на наличие патогенной микробиоты	Отделяемое из зева Отделяемое из носа	11.03.2025	16.03.2025	Отрицательно Отрицательно

Результаты цитологического, биохимического и микробиологического анализов спинномозговой жидкости пациента Д.

Таблица 5

Table 5

Показатель	Дата выдачи результата	
	11.03.2025	19.03.2025
Количество, мл	1	1
Цвет	Бесцветный	Бесцветный
Прозрачность до центрифугирования	Слабо мутный	Прозрачный
Цитоз, количество клеток	112	10
Белок, г/л	0,66	0,66
Нейтрофилов, %	60	—
Лимфоцитов, %	40	—
Глюкоза, ммоль/л	2,8	1,6
Реакция Панди	—	Отрицательно

Микробиологический анализ

Вид лабораторного исследования	Дата исследования биоматериала	Результат лабораторного исследования
Прямая микроскопия СМЖ	11.03.2025 19.03.2025	Отрицательно, бактерий не обнаружено Отрицательно, бактерий не обнаружено
Микробиологическое исследование на наличие бактерий <i>Neisseria meningitides</i>	19.03.2025	Отрицательно, бактерий не обнаружено
Выявление ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (RT-ПЦР)	12.03.2025	Не обнаружено

тяжелым, постоянно присутствовал интенционный тремор головы. Дневники нахождения в ОРИТ, лекарственные назначения, выполненные в ОРИТ и в ИБ, приведены в табл. 6 и 7.

Пациент был выписан с заключительным клиническим диагнозом 31.03.2025. *Основной диагноз:* В23.2. ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне прерывания АРТ. *Осложнение основного заболева-*

ния: G04.9. Бактериальный менингоэнцефалит неустановленной этиологии, тяжелое течение. *Сопутствующие заболевания:* G25.2. Интенционный тремор, мозжечковая атаксия. В18.2. Хронический вирусный гепатит С, фаза репликация вируса (ПЦР РНК ВГС положительный), минимальной степени активности процесса. В25.9. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, латентное течение.

Лекарственные назначения в ОРИТ пациенту Д. в период 10–21.03.2025

Таблица 6

Table 6

Medical appointments in the intensive care unit of a patient D.

Название лекарственного средства	Дата введения					
	10.03	11.03	12.03	13.03	14.03	15.03
Внутривенно капельно						
Раствор NaCl 0,9%, мл	500	1000	1000	1000	1000	1000
Амикацин, мг	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Магния сульфат, мг	—	5000	5000	5000	5000	5000
Надропарин кальция	0,3 мл — 2850 МЕ анти-Ха	—	—	—	—	—
Дексаметазон, мг	8	—	—	—	—	—
Внутривенно болюсно						
Цефтриаксон, мг	2000	4000	4000	4000	4000	4000
Дексаметазон, мг	—	16	16	16	16	16
Пропофол, мг	—	100	—	—	—	—
Лидокаин, мг	—	40	—	—	—	—
Фуросемид, мг	20	—	—	—	—	—
Принято внутрь						
Флуконазол, мг		150	150	150	150	150
Ко-тримаксозол (сульфаметоксазол/ три- метоприм), мг	—	—	800/80	800/80	800/80	800/80
Омепразол, таблетки, мг	20	—	—	—	—	—
Название лекарственного средства	Дата введения					
	16.03	17.03	18.03	19.03	20.03	21.03
Внутривенно капельно						
Раствор NaCl 0,9%, мл	1000	1000	1000	1000	500	—
Амикацин, мг	1000	1000	1000	1000	—	—
Магния сульфат, мг	5000	5000	5000	5000	5000	—
Надропарин кальция	—	—	—	—	—	—
Дексаметазон, мг	—	—	—	—	—	—
Внутривенно болюсно						
Цефтриаксон, мг	4000	4000	4000	4000	—	
Дексаметазон, мг	16	16	16	16	12	12
Пропофол, мг		—	—	—	—	—
Лидокаин, мг	—	—	—	—	—	—
Фуросемид, мг		—	—	—	—	—
Принято внутрь						
Флуконазол, мг	150	150	150	150	150	—
Ко-тримаксозол (сульфаметоксазол/ три- метоприм), мг	800/80	800/80	800/80	800/80	800/80	—
Омепразол, таблетки, мг	—	—	40	40	—	—
Ацикловир мг		—	—	1600	1600	—

Обсуждение. В литературе описывается превалирование в структуре ВИЧ-ассоциированных менингоэнцефалитов токсоплазмозной инфекции в сочетании с ЦМВИ, а также значительная доля туберкулезной и криптококковой этиологии. До 39% пациентов имеют неблагоприятный исход, несмотря на лабора-

торно подтвержденный диагноз и проводимое этиотропное лечение [6]. Имеются наблюдения о возрастании риска развития поражения ЦНС на фоне отказа от АРТ и его существенном снижении (в 13 раз) при регулярном приеме терапии [7]. Исходя из результатов ПЦР-анализа крови, указывающих

Лекарственные назначения в инфекционном отделении пациента Д. в период 21–31.03.2025

Таблица 7

Table 7

Medical appointments in the infectious diseases department of the patient D.

Название лекарственного средства	Дата введения					
	21.03	22.03	23.03	23.03	24.03	25.03
Внутривенно капельно						
Раствор NaCl 0,9%, мл	500	500	500	500	500	500
Холина альфосцерат, мг	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Этилметилгидроксипиридина сукцинат, мг	200	200	200	200	200	200
Внутривенно болюсно						
Дексаметазон, мг	16	16	16	16	16	16
Принято внутрь						
Флуконазол, мг	150	150	150	150	150	150
Ко-тримаксозол (сульфаметоксазол/ три- метоприм), мг	800/80	800/80	800/80	800/80	800/80	800/80
Вальпроевая кислота, мг	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Ацикловир, мг	1600	1600	1600	1600	1600	1600
Название лекарственного средства	Дата введения					
	26.03	27.03	28.03	29.03	30.03	31.03
Внутривенно капельно						
Раствор NaCl 0,9%, мл	500	500	500	500	500	250
Холина альфосцерат, мг	1000	1000	1000	1000	1000	500
Этилметилгидроксипиридина сукцинат, мг	200	200	200	200	200	200
Внутривенно болюсно						
Дексаметазон, мг	16	8	8	8	8	8
Принято внутрь						
Флуконазол, мг	150	150	150	150	150	150
Ко-тримаксозол (сульфаметоксазол/ три- метоприм), мг	800/80	800/80	800/80	800/80	800/80	800/80
Вальпроевая кислота, мг	1000	1000	1000	1000	1000	500
Ацикловир, мг	1600	1600	1600	1600	1600	400

на наличие IgG-антител к ЦМВ, был выставлен диагноз ЦМВИ, однако отрицательные результаты молекулярно-генетического исследования СМЖ не позволяют принять за причину менингоэнцефалита ЦМВ. Незначительный цитоз и повышение уровня белка в СМЖ могут свидетельствовать о гнойно-септическом процессе бактериальной этиологии в головном мозге.

Несмотря на проведенный комплекс лабораторно-инструментальных мероприятий точно установить этиологию менингоэнцефалита не представлялось возможным. С. Л. Вознесенский и соавт. (2021) сообщают, что у более 30% пациентов не удается установить причину поражения ЦНС даже при аутопсии. Существует мнение о необходимости более широкого использования молекулярно-генетических методов в расшифровке МЭ [8]. Нейротоксичность ВИЧ также нельзя исключать из внимания: на фоне отсутствия АРТ клиническая симптоматика может

быть обусловлена соответствующими поражениями ЦНС [9]. Исходя из данных МРТ ГМ не представляется возможным оценить прогностическую ценность исследования для оценки исходов у пациента, а также приблизиться к установлению этиологии менингоэнцефалита, что в целом согласуется с тенденциями, обсуждаемыми в медицинской литературе [10].

Имеются сведения о возможности развития неврологических осложнений при приеме ламивудина по типу паркинсонизма [11], периферической нейропатии [12]. Короткий период приема препарата пациентом Д. и ограниченность проведенного обследования не позволяют связать клиническое состояние с возможными побочными эффектами ламивудина. Также возможным было предположить развитие побочных эффектов тенофовира, однако к наиболее частым нейropsychическим тенофовир-ассоциированным осложнениям в доступной литературе относят депрессию и головокружение, быстропотекаю-

шие нейродегенеративные осложнения не обсуждались [13]. В исследовании E. Variava и соавт. (2017), в котором принимали участие ВИЧ-инфицированные женщины (масса тела менее 60 кг), получавшие АРТ со стандартными дозами эфавиренза (600 мг) более 2 лет, в качестве токсических побочных эффектов были отмечены атаксия мозжечка, нистагм и энцефалопатия, также авторы сообщили о регрессе нейропсихических нарушений после отмены препарата [14]. Короткий срок приема препарата после возобновления АРТ, отсутствие видимого значительного регресса симптоматики во время нахождения в стационаре не дают возможности утверждать о вероятной связи антиретровирусных препаратов с прогрессированием неврологической симптоматики, имевшейся до начала терапии [15].

Заключение. Таким образом, появление неврологической симптоматики у пациента с ВИЧ-

инфекцией может иметь полиэтиологическое происхождение: ВИЧ, поражения ГМ на фоне ОИ и коинфекции ВГС, возможно — иные токсические поражения, которая развилась на фоне посттравматических изменений. Несмотря на то, что при углубленном обследовании не во всех случаях удается выявить основную причину или группу причин поражения ЦНС, целесообразно осуществлять динамическое наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов с психопатологическими и неврологическими нарушениями с повторным выполнением комплекса лабораторных исследований крови, СМЖ, выполнением МРТ ГМ с контрастированием. Необходимо разрабатывать и внедрять в практику ПЦР тест-системы, включающие определение возможных «новых» и редких возбудителей менингоэнцефалитов, в том числе вирусов герпеса 6-го, 7-го типов, JC-вирусов, листерий и др.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Шевченко Н.В., Кузнецов С.М., Дармаев А.Д., Очиров Б.В., Щелкова И.А., Зырянов А.А., Пыренков Д.А., Мицкевич А.С., Ващенко П.П., Шинкоренко В.С., Макарова Н.А., Таргашина Т.Б., Сидельников А.П., Онищук Ю.В. Сложный диагностический случай менингоэнцефалита у пациента с ВИЧ-инфекцией // *Вестник БГУ. Медицина и фармация*. 2020. № 1. С. 21–33. [Shevchenko N.V., Kuznetsov S.M., Darmaev A.D., Ochirov B.V., Shchelkova I.A., Zyryanov A.A., Pyrenkov D.A., Mitskevich A.S., Vashchenko P.P., Shinkorenko V.S., Makarova N.A., Targashina T.B., Sidelnikov A.P., Onishchuk Yu.V. Complex a diagnostic case of meningoencephalitis in a patient with HIV infection. *Bulletin of the BSU. Medicine and pharmacy*, 2020, No. 1, pp. 21–33 (In Russ.).]
2. Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Венгеров Ю.Я., Мазус А.И., Тишкевич О.А., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С., Тугланова Б.М. Листерийный менингоэнцефалит как оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 68–77. [Nagibina M.V., Bessarab T.R., Vengerov Yu.Ya., Mazus A.I., Tishkevich O.A., Smirnova T.Yu., Svistunova T.S., Tuglanova B.M. Listeriosis meningoencephalitis as an opportunistic disease in HIV infection. *Journal Infectology*, 2023, Vol. 15, No. 1, pp. 68–77 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-68-77.
3. Katchanov J., Branding G., Stocker H. Central pontine myelinolysis in advanced HIV infection with tuberculosis and multicentric Castleman's disease // *International journal of STD & AIDS*. 2013. Vol. 24, No. 7. P. 583–587. doi: 10.1177/0956462413477557.
4. Каплицкий А., Антипенко Е., Сидоренкова Е., Шилов Д., Густов А. ВИЧ-ассоциированный менингоэнцефалит туберкулезной этиологии: редкость или закономерность? // *Врач*. 2019. Т. 30, № 7. С. 42–46. [Kaplitsky A., Antipenko E., Sidorenkova E., Shilov D., Gustov A. HIV-associated tuberculous meningoencephalitis: rarity or regularity?. *Vrach*, 2019, Vol. 30, No. 7, pp. 42–46 (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2019-07-08.
5. Zhao M., Zhuo C., Li Q., Liu L. Cytomegalovirus (CMV) infection in HIV/AIDS patients and diagnostic values of CMV-DNA detection across different sample types // *Ann. Palliative Med*. 2020. Vol. 9, No. 6. P. 2710–2715. doi: 10.21037/apm-20-1352.
6. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Цветкова О.О., Ермак Т.Н., Груздев Б.М., Юдицкий М.В., Тишкевич О.А., Шипулина О.Ю., Альварес Фигероа М.В., Сафонова А.П., Долгова Е.А., Гончаров Д.Б. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы // *Терапевтический архив*. 2010. Т. 82, № 11. С. 22–27. [Peregudova A.B., Shakhgildyan V.I., Tsvetkova O.O., Ermak T.N., Gruzdev B.M., Yuditsky M.V., Tishkevich O.A., Shipulina O.Yu., Alvarez Figueroa M.V., Safonova A.P., Dolgova E.A., Goncharov D.B. The structure of damage to the central nervous system in patients with HIV infection in specialized departments of the Infectious diseases hospital. *Therapeutic Archive*, 2010, Vol. 82, No. 11, pp. 22–27 (In Russ.).]
7. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Шишкова О.М., Позднякова Л.Л. Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 15–28. [Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Shishkova O.M., Pozdnyakova L.L. Modern aspects of central nervous system damage in patients with HIV infection (literature review). *Journal of Infectology*, 2023, Vol. 15, No. 3, pp. 15–28 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-15-28.
8. Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В., Кожевникова Г.М., Ермак Т.Н., Тишкевич О.А., Самотолкина Е.С., Соболева З.А., Емероле К.Ч. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка //

- Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 11. С. 1278–1282. [Voznesenskiy S.L., Sakhgildyan V.I., Petrova E.V., Kozhevnikova G.M., Ermak T.N., Tishkevich O.A., Samotolkina E.S., Soboleva Z.A., Emerole K.C. Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and post-mortem evaluation. *Therapeutic archive*, 2021, Vol. 93, No. 11, pp. 1278–1282 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201197.
9. Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Яковлев А.А., Азовцева О.В., Бакулина Е.Г., Беляков Н.А. Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Медицинский академический журнал*. 2019. Т. 19, № 3. С. 83–95. [Trofimova T., Rassokhin V.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Yakovlev A.A., Azovtseva O.V., Bakulina E.G., Belyakov N.A. Lesions of brain structures in HIV infection. *Medical academic journal*, 2019, Vol. 19, No. 3, pp. 83–95 (In Russ.)]. doi: 10.17816/MAJ19383-95.
10. Abbuehl L.S., Branca M., Ungureanu A., Federspiel A., Leib S.L., Bassetti C.L.A., Hakim A., Dietmann A. Magnetic resonance imaging in acute meningoencephalitis of viral and unknown origin: frequent findings and prognostic potential // *Frontiers in neurology*. 2024. Vol. 15. P. 1359437. doi: 10.3389/fneur.2024.1359437.
11. Li J., Xiong G., Huang Z., Li G., Xiao B., Zhu D., Tan X., Liu Y. Parkinsonism with long term use of Lamivudine // *Neurology Asia*. 2007. No. 12. P. 111–113.
12. Xu H., Wang Z., Zheng L., Zhang W., Lv H., Jin S., Yuan Y. Lamivudine/telbivudine-associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion // *Journal of clinical pathology*. 2014. Vol. 67, No. 11. P. 999–1005. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202069.
13. Gräfe M., Schäfer M.S., Leithner C., Allers K., Schneider T., Algharably E.E.A., Kreutz R., Riemer T.G. Neuropsychiatric adverse events in tenofovir disoproxil fumarate- and tenofovir alafenamide-based HIV therapy and prophylaxis: a systematic review and meta-analysis // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2024. Vol. 134, No. 11. P. 16861. doi: 10.20452/pamw.16861.
14. Variava E., Sigauke F.R., Norman J., Rakgokong M., Muchichwa P., Mochan A., Maartens G., Martinson N.A. Brief Report: Late Efavirenz-Induced Ataxia and Encephalopathy: A Case Series // *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2017. Vol. 75, No. 5. P. 577–579. doi: 10.1097/QAI.0000000000001451.
15. Arnab P., Croxford R., Scott J., Perumal S., Mohammed Z., Wiesner L., Cohen K., Wasserman S. Severe efavirenz associated neurotoxicity: A retrospective cohort study // *Southern African journal of infectious diseases*. 2023. Vol. 38, No. 1. P. a522. doi: 10.4102/sajid.v38i1.522.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 11.04.2025 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Е. Е. Круглов, Д. Д. Круглова. Вклад в сбор данных — Д. Д. Круглова. Вклад в анализ данных и выводы — А. В. Жестков, Д. Д. Круглова. Вклад в подготовку рукописи — Е. Е. Круглов, Д. Д. Круглова.

Сведения об авторах:

Круглов Егор Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической медицины частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Самарская область, г. Самара, Чапаевская ул., д. 227; старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; 195043, Санкт-Петербург, Лесопарковая ул., д. 4; e-mail: krugegr@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6955-1025; SPIN 7994-1414;

Круглова Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист приемно-диагностического отделения обособленного подразделения «Инфекционная больница» государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Мелитопольская областная больница» Министерства здравоохранения Запорожской области; 272318, Запорожская область, г. Мелитополь, Кизиярская ул., д. 55/1; e-mail: dasha-ddb@mail.ru; ORCID 0009-0000-5646-6203;

Жестков Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической медицины частного учреждения образовательной организации высшего образования «Самарский медицинский университет «Реавиз»; 443030, Самарская область, г. Самара, ул. Чкалова, д. 100; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3960-830X; SPIN 2765-9617.

УДК 616.981.21/.958.7:616.24-022.7-07-08

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-125-129>

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

^{1,2}И. В. Петров*, ³М. Г. Катягина, ⁴А. А. Иванов, ²М. А. Пятяшина, ³Е. М. Емельянова, ⁴М. А. Акушева, ^{1,4}Ф. С. Петрова,
^{2,5}А. А. Альмухаметов, ^{1,4}Л. В. Петрова, ¹Т. Х. Амирова

¹Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия

³Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Йошкар-Ола, Россия

⁴Республиканский противотуберкулезный диспансер, г. Йошкар-Ола, Россия

⁵Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Актуальность. ВИЧ-инфекция является хроническим инфекционным заболеванием, которое характеризуется возможностью присоединения различных оппортунистических инфекций. В последнее время среди иммунокомпрометированных пациентов отмечается рост регистрации случаев микобактериозов.

Описание случая. Пациентка А., 52 года, курит, имеет среднее специальное образование, работает уборщиком технических помещений, проживает в городских условиях. В апреле 2016 г. выявлены антитела к ВИЧ. Установленный путь передачи — половой. При постановке на диспансерное наблюдение была выявлена ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая. В марте 2025 г. установлены микобактериоз легких, вызванный *M. avium*, ВИЧ-инфекция 4В стадии прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. Уровень CD4 33 кл/мкл (10%).

Заключение. Представленный клинический случай, на наш взгляд, интересен тем, что у пациентки развился микобактериоз, а не характерный для лиц, живущих с ВИЧ, туберкулез легких. Микобактериоз, вызванный *M. avium*, характер жалоб, клинико-лабораторные показатели в целом соответствуют данным изученной нами литературы по подобным случаям.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы

*Контакт: Петров Илья Владимирович, ilia.v.petrov@mail.ru

DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE OF RESPIRATORY MYCOBACTERIOSIS OF PATIENT WITH HIV-INFECTION

^{1,2}I. V. Petrov*, ³M. G. Katyagina, ⁴A. A. Ivanov, ²M. A. Pityashina, ³E. M. Emeliyanova, ⁴M. A. Akusheva, ^{1,4}F. S. Petrova,
^{2,5}A. A. Almukhametov, ^{1,4}L. V. Petrova, ¹T. Kh. Amirova

¹Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

²Kazan State Medical Academy — branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, Kazan, Russia

³Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Yoshkar-Ola, Russia

⁴Republican Tuberculosis Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia

⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Background. HIV infection is a chronic infectious disease characterized by the possibility of various opportunistic infections. Recently, there has been an increase in cases of mycobacteriosis among immunocompromised patients.

Description of the case. Patient A., 52 years old, female, smoker, has a secondary specialized education, works as a janitor in technical premises, lives in urban conditions. In April 2016, HIV antibodies were detected. The established mode of transmission is sexual. When placed on dispensary supervision, HIV infection was detected, stage 3, subclinical. In March 2025, mycobacteriosis of the lungs caused by *M. avium*, HIV infection 4B stage of progression in the absence of antiretroviral therapy was established. CD4 level — 33 cells/μL (10%).

Conclusion. The presented clinical case, in our opinion, is interesting because the patient developed mycobacteriosis, rather than the lung tuberculosis typical for people living with HIV. Mycobacteriosis caused by *M. avium*, the nature of complaints, clinical and laboratory indicators generally correspond to the data of the literature studied by us on similar cases.

Keywords: HIV infection, non-tuberculosis mycobacteria, mycobacteriosis, tuberculosis

*Contact: *Petrov Ilia Vladimirovich, ilia.v.petrov@mail.ru*

© Петров И.В. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петров И.В., Катягина М.Г., Иванов А.А., Пяташина М.А., Емельянова Е.М., Акушева М.А., Петрова Ф.С., Альмухаметов А.А., Петрова Л.В., Амирова Т.Х. Описание клинического случая микобактериоза легких у пациента с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 125–129, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-125-129>.

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

For citation: Petrov I.V., Katyagina M.G., Ivanov A.A., Patyashina M.A., Emeljanova E.M., Akusheva M.A., Petrova F.S., Almukhametov A.A., Petrova L.V., Amirova T.Kh. Description of a clinical case of respiratory mycobacteriosis of patient with HIV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 125–129, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-125-129>.

Введение. В настоящее время известно около 200 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМ), из них порядка 60 характеризуются способностью вызывать микобактериозы. Известно, что НТМ широко распространены в окружающей среде (естественной и искусственной) и характеризуются как сапронозы [1, 2]. Развитию микобактериозов у человека могут способствовать различные факторы: экологическая отягощенность района проживания, профессионально-обусловленные риски, наличие сопутствующих хронических заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции [3–5]. ВИЧ-инфекция на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться глобальной медико-социальной проблемой в сфере общественного здоровья [6]. К наиболее распространенным оппортунистическим заболеваниям среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), относятся цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, кандидоз, герпес, хронический вирусный гепатит С, энцефалопатия, анемия, кахексия, бронхолегочные заболевания и туберкулез [7–10]. Однако микобактериоз как оппортунистическое заболевание становится более распространенной патологией [11]. Интересен тот факт, что некоторые ЛЖВ характеризуются выявлением только микобактериозов, известны предположения, что это может быть связано с более социально адаптированным статусом ЛЖВ с микобактериозами, чем ЛЖВ с туберкулезом [12–14].

Описание клинического случая. Пациентка А., 52 года, курит, имеет среднее специальное образова-

ние, работает уборщиком технических помещений, проживает в городских условиях. В апреле 2016 г. обратилась в дерматовенерологический диспансер по поводу инфекции, передающейся половым путем. В результате проведенных лабораторных исследований выявлены антитела к ВИЧ. Была приглашена на прием к инфекционисту в СПИД-центр, однако с учетом отъезда в другой регион первичный осмотр инфекционистом, эпидемиологическое расследование и подтверждение окончательного диагноза произошло в мае 2021 г. Уровень CD4 составил 93 кл/мл. Установленный путь передачи — половой. При постановке на диспансерное наблюдение была выявлена ВИЧ-инфекция, стадия 3, субклиническая. Антиретровирусную терапию (АРВТ) пациентка начала принимать в 2024 г. по схеме: тенофовир, ламивудин, эфавиренз (400 мг).

Пациентка болела новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) два раза, в 2020 и 2021 гг., не привита. В октябре 2024 г. появился синдром интоксикации (повышение температуры до 39°С в течение 3 недель), получала антибиотикотерапию и симптоматическое лечение до клинического улучшения. В начале декабря обратилась в поликлинику по поводу контактного дерматита, прошла флюорографическое обследование органов грудной клетки — выявлены изменения (справа в верхнем поле, слева в верхнесреднем поле отмечается усиление, сгущение легочного рисунка). Назначено амбулаторное лечение азитромицином в течение

7 дней, при рентген-контроле изменения сохранялись, направлена на стационарное лечение. Пациентку не госпитализировали, направили на компьютерную томографию органов грудной клетки (поставлена в лист ожидания по месту жительства), назначено лечение сульфаметоксазолом + триметопримом в течение 5 дней. В конце декабря 2024 года направлена инфекционистом на амбулаторный прием к фтизиатру с респираторной симптоматикой (жалобы на кашель с выделением мокроты, одышка) и синдромом интоксикации (общая слабость, повышение температуры до 39°С). С учетом сохраняющихся жалоб даны рекомендации и назначения: компьютерная томография органов грудной клетки по квоте по месту жительства, анализ мокроты на микобактерии туберкулеза всеми методами: люминесцентная микроскопия, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ), посев с помощью Bactec Mgit и на плотных питательных средах, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (диаскин-тест).

В начале января 2025 г. явилась на повторный прием к фтизиатру с жалобами на общую слабость и редкий сухой кашель, отобран биологический материал для бактериологического исследования с целью исключения туберкулеза. В мокроте на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии получен положительный результат, методом ПЦР — отрицательный. Пациентка поставлена на учет по туберкулезу, отказалась от стационарного лечения. Назначена терапия по первому режиму против туберкулеза в процедурном кабинете (амбулаторно). По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена картина двусторонней деструктивной пневмонии, пневмофиброз, тракционные бронхоэктазы легких; смешанная эмфизема легких; умеренная лимфаденопатия средостения. Имеет место прогрессирование процесса, что характерно для пациентов с выраженным иммунодефицитом (уровень CD4 в середине декабря 2024 г. — 33 кл/мкл), что может указывать на наличие высокого риска перехода из колонизации НТМ в генерализацию процесса (характерно для ЛЖВ с выделением НТМ).

В конце января проведенная ларинготрахеобронхоскопия показала наличие двустороннего диффузного деформирующего бронхита 1 степени интенсивности воспаления; бронхоэктазы; данные, свидетельствующие о туберкулезе гортани, трахеи и бронхов, новообразованиях трахеи и бронхов, не обнаружены. В феврале продолжала лечение против туберкулеза по первому режиму химиотерапии.

В марте 2025 г. установлены микобактериоз легких, вызванный *M. avium*, ВИЧ-инфекция 4В стадии прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ. Уровень CD4 — 33 кл/мкл (10%). Назначено лечение кларитромицином, этамбутолом, рифампицином. Пациентка снята с диспансерного учета по туберкулезу, направлена к пульмонологу по месту жительства для дальнейшего лечения и наблюдения.

Клинико-лабораторные показатели в динамике: CD4 159 кл/мкл (25%), CD8 453 кл/мкл (70,3%), CD4/CD8 0,35. Вирусная нагрузка с учетом низкой приверженности пациентки к АРВТ колеблется (декабрь 2024 г. — 519 000 копий/мл, сентябрь 2025 г. — 146 000 копий/мл). В настоящее время пациентка продолжает лечение микобактериоза и АРВТ по схеме: тенофовир, ламивудин, эфавиренз (600 мг).

Заключение. Представленный клинический случай, на наш взгляд, интересен тем, что у пациентки развился микобактериоз, а не характерный для ЛЖВ туберкулез легких. Микобактериоз, вызванный *M. avium*, характер жалоб, клинико-лабораторные показатели в целом соответствуют данным изученной нами литературы по подобным случаям [5, 13]. С учетом низкой приверженности пациентки к АРВТ, что затрудняет достижение устойчивого вирусологического и иммунологического эффекта и сохраняет лабораторный иммунодефицит, можно предположить присоединение оппортунистических инфекций в дальнейшем.

* * *

Исследование одобрено комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 13 июня 2024 г. № 03/06.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thornton C.S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S.K., Fisher D.A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health // *Eur. Respir. Rev.* 2021. Vol. 30. P. 200–299. <https://doi.org/10.1183/16000617.0299-2020>.

2. Llibre A., Dedicoat M., Burel J.G., Demangel C., O'Shea M.K., Mauro C. Host Immune Metabolic Adaptations Upon Mycobacterial Infections and Associated Co-Morbidities // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 747387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747387>.
3. Межебовский В.Р., Шмакова Е.В., Межебовский А.В., Пашкова Н.А., Требесова А.А. Выявляемость нетуберкулезных микобактерий среди больных туберкулезом легких, проживающих в территориях с различной экологической отягощенностью // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 3. С. 166. [Mezhebovsky V.R., Shmakova E.V., Mezhebovsky A.V., Pashkova N.A., Trebesova A.A. Detectability of non-tuberculous mycobacteria among patients with pulmonary tuberculosis living in territories with various environmental burdens. *Modern problems of science and education*, 2021, No. 3, p. 166 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17513/spno.30925>.
4. Шарипов Ф.Р. Туберкулез и нетуберкулезные микобактериозы, возможности их дифференциальной диагностики в Республике Таджикистан // *Симург*. 2023. № 18. С. 159–168. [Sharipov F.R. Tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteriosis, the possibilities of their differential diagnosis in the Republic of Tajikistan. *Simurg*, 2023, No. 18, pp. 159–168 (In Russ.)].
5. Савченко М.А. Клинические и эпидемиологические аспекты микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11. № 2. С. 27–33. [Savchenko M.A. Clinical and epidemiological aspects of mycobacteriosis in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2. pp. 27–33 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-27-33>.
6. Адгамов Р.Р., Антонова А.А., Огаркова Д.А., Кузнецова А.И., Почтовый А.А., Клейменов Д.А., Кузнецова Н.А., Синявин А.Э., Каминский Г.Д., Цыганова Е.В., Гушин В.А., Гинцбург А.Л., Мазус А.И. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: современные тенденции диагностики // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 1. С. 45–59. [Adgamov R.R., Antonova A.A., Ogarkova D.A., Kuznetsova A.I., Pochtoviy A.A., Kleymenov D.A., Kuznetsova N.A., Siniavin A.E., Kaminskiy G.D., Tsyganova E.V., Gushchin V.A., Gintsburg A.L., Mazus A.I. HIV-infection in the Russian Federation: current diagnostic trends // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16, No. 1, pp. 45–59 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59>.
7. Цыбикова Э.Б., Сюнякова Д.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией: обзор материалов ВОЗ, использованных российскими авторами в своих публикациях // *Медицинский альянс*. 2020. Т. 8, № 2. С. 21–31. [Tsybikova E.B., Syunyakova D.A. Tuberculosis combined with HIV infection: a review of WHO materials used by Russian authors in their publications. *Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, No. 2, pp. 21–31 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-2-21-31>.
8. Парпиева Н.Н., Массавиров Ш.Ш., Абдугаппаров Ф. Медико-социальная характеристика больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез // *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2018. № 1. С. 72–73. [Parpieva N.N., Massavirov Sh., Abdugapparov F. Medical and social characteristics of patients with HIV/tuberculosis coinfection. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2018, No. 1, P. 72–73 (In Russ.)].
9. Ситникова С.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 7. С. 128–129. [Sitnikova S.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G. The effect of HIV infection on the results of inpatient treatment of patients with associated pathology tuberculosis/HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases*, 2015, No. 7, pp. 128–129 (In Russ.)].
10. Бородулина Е.А., Кузнецова А.Н., Еременко Е.П., Бородулин Б.Е., Зубакина С.А., Gladunova E.P. Гендерная характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. № 16 (3). С. 107–114. [Borodulina E.A., Kuznetsova A.N., Eremenko E.P., Borodulin B.E., Zubakina S.A., Gladunova E.P. Gender characteristics of HIV patients in the region with a high prevalence of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, No. 16 (3), pp. 107–114 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-107-114>.
11. Савченко М.А., Пантелеев А.М. Проблемные вопросы терапии микобактериозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 3. С. 35–45. [Savchenko M.A., Panteleev A.M. Mycobacteriosis treatment challenges in patients with HIV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, No. 3, pp. 35–45 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-35-45>.
12. Маньшина А.В., Тоскин И., Хальфин Р.А., Мадьянова В.В., Гетахун Х., Блондил К. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в странах Восточной Европы и в Российской Федерации в 2004–2014 гг. (обзор литературы) // *Профилактическая медицина*. 2017. № 20 (1). С. 50–56. [Manshina A.V., Toskin I., Khalfin R.A., Madianova V.V., Getahun H., Blondeel K. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis in Eastern European countries and the Russian Federation in 2004–2014: A review of literature. *Russian Journal of Preventive Medicine*, 2017, No. 20 (1), pp. 50–56 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed201720150-56>.
13. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христусев А.С., Драчева М.С., Соколова О.С., Зонина А.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95, № 10. С. 47–52. [Panteleev A.M., Nikulina O.V., Khristusev A.S., Dracheva M.S., Sokolova O.S., Zonova A.V. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, No. 10, pp. 47–52 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52>.
14. Побегалова О.Е., Жевнерова Н.С., Виноградова К.Е. Клинико-лабораторная характеристика микобактериоза у лиц, живущих с ВИЧ, и клинический случай тяжелого течения генерализованного микобактериоза // *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020. Т. 27, № 2. С. 39–45. [Pobegalova O.E., Zhevnerova N.S., Vinogradova K.E. Clinical and laboratory characteristics of mycobacteriosis in persons

with HIV and case report of severe generalized mycobacteriosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*, 2019, No. 27(2), pp. 39–45 (In Russ. J). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-2-39-45>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 29.05.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — *И. В. Петров, М. А. Пяташина, М. Г. Катягина*. Вклад в сбор данных — *И. В. Петров, М. Г. Катягина, Е. М. Емельянова, М. А. Акушева, Ф. С. Петрова, Л. В. Петрова*. Вклад в анализ данных и выводы — *И. В. Петров, М. Г. Катягина, А. А. Иванов, А. А. Альмухаметов, Т. Х. Амирова*. Вклад в подготовку рукописи — *И. В. Петров*.

Сведения об авторах:

Петров Илья Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1; доцент кафедры цифровых технологий в здравоохранении Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru; ORCID 0000–0002–2097–5679; SPIN 1405–9154;

Катягина Марина Германовна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава Марий Эл; 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Дружбы, д. 95; e-mail: aidsmari@mari-el.ru;

Иванов Алексей Анатольевич — заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»; 424037, г. Йошкар-Ола, Больничная ул., д. 22; e-mail: rptd@mari-el.gov.ru;

Пяташина Марина Александровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: epidkgma@mail.ru; ORCID 0000–0002–6302–3993; SPIN 8873–0100;

Емельянова Елена Михайловна — заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением — врач-инфекционист ГБУ РМЭ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Дружбы, д. 95; e-mail: aidsmari@mari-el.ru;

Акушева Марина Анатольевна — заведующий амбулаторным отделением — врач-фтизиатр, врач-пульмонолог ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»; 424037, г. Йошкар-Ола, Больничная ул., д. 22; e-mail: rptd@mari-el.gov.ru;

Петрова Фируза Салаватовна — врач-бактериолог государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер»; 424037, г. Йошкар-Ола, Больничная ул., д. 22; старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1; e-mail: rptd@mari-el.gov.ru; ORCID 0000–0003–3721–5649; SPIN 4288–4364;

Альмухаметов Артур Амирович — ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ассистент кафедры цифровых технологий в здравоохранении Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; e-mail: artur_efendi@mail.ru; ORCID 0000–0002–4507–4914; SPIN 8458–6254;

Петрова Людмила Витальевна — кандидат медицинских наук, заведующий бактериологической лабораторией — врач-бактериолог государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер»; 424037, г. Йошкар-Ола, Больничная ул., д. 22; доцент кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1; e-mail: lvps@bk.ru; ORCID 0000–0003–2261–2107; SPIN 4662–2259;

Амирова Танзиля Хафизовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1; e-mail: tanziya.amirova.85@mail.ru, ORCID 0000–0002–0666–7418; SPIN 7099–5423.

