

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ульянова Яна Савельевна

**ОСТРАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Краснова Елена Игоревна
Научный консультант:
кандидат биологических наук
Гашникова Наталья Матвеевна

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 ВИЧ-инфекция – проблема современной медицины и общества.	12
1.2 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации.	13
1.3 Этиология ВИЧ-инфекции, изменчивость возбудителя, формирование рекомбинантных форм.	15
1.4 Новые аспекты биологии и патогенеза ВИЧ-инфекции.	20
1.5 Клиническая характеристика острой ВИЧ-инфекции.	25
1.6 Проблемы лабораторной диагностики острой ВИЧ-инфекции.	28
1.7 Лечение ВИЧ-инфекции.	33
РЕЗЮМЕ.	40
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	42
2.1 Дизайн и протокол исследования.	42
2.2 Общеклинические методы.	47
2.3 Лабораторные методы исследования.	48
2.3.1 Иммунологические, молекулярно-генетические и серологические методы исследования на ВИЧ и вторичные заболевания.	49
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.	50
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017–2019 ГГ. ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ БОЛЬНЫХ В ОСТРОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ.	51
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ.	63
ГЛАВА 5 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.	76

5.1 Молекулярно-генетическое разнообразие выделенных ВИЧ-изолятов. . . .	76
5.2 Сравнительная характеристика острой ВИЧ-инфекции, вызванной разными субтипами ВИЧ-1.	77
ГЛАВА 6 ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ В КОМПЛЕКС СРЕДСТВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА.	86
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	94
ВЫВОДЫ.	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	114
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

ВИЧ-инфекция (ВИЧ) остается актуальной медицинской и социально-экономической проблемой в мире и в России. В Российской Федерации (РФ) продолжается рост числа инфицированных ВИЧ, которое превысило к 01.01.2017 1 млн человек и к 01.01.2020 составило 1,4 млн. В Новосибирской области (НСО) значительный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечается с 2008 г., и в последнее время НСО находится в числе регионов с высокими ее показателями (в 2017–2019 гг. 145,2 – 135,6 – 125,0 на 100 тыс. населения соответственно). Заболеваемость в регионе превышает среднероссийский показатель, практически, в 2 раза и средний уровень заболеваемости по Сибирскому федеральному округу на 7 % [37, 38, 39].

В течение последнего десятилетия в НСО, как и в России в целом, отмечается рост доли лиц, заразившихся при половых контактах – с 15,2 % в 2007 г. до 64,7 % в 2019 г. и 72,5 % в 2020 г. Риск полового, а также вертикального путей передачи выше у больных острой стадией ВИЧ-инфекции, характеризующейся высокой вирусной нагрузкой [23]. Поэтому одним из путей снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией является своевременное выявление пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, которая сложна для диагностики ввиду «многоликости» клинических проявлений [18, 26, 61, 114]. Ее верификация и выявление частых рекомбинаций и мутаций ВИЧ чрезвычайно важны с клинико-эпидемиологической точки зрения. Возникновение новых подтипов и рекомбинантных штаммов может способствовать утяжелению клинических форм ВИЧ-инфекции, быстрому прогрессированию заболевания, высокой трансмиссии, резистентности к антиретровирусной терапии, а также создает проблемы в лабораторной диагностике и проведении вирусологического мониторинга [8, 31, 46, 88].

У больных острой ВИЧ-инфекцией, как правило, наблюдается «низкая» приверженность к АРТ и диспансерному наблюдению. Вместе с тем, необходима

тактика срочного начала АРТ, обеспечение преемственности и непрерывности лечения, использование схем лечения с высокой эффективностью и хорошей переносимостью для формирования комплаентности [22, 28, 40].

Степень разработанности темы диссертации

Случаев острой ВИЧ-инфекции в России описано мало [9, 41, 51, 60]. Традиционные тест – системы для выявления ВИЧ не всегда эффективны для диагностики острой стадии заболевания, в частности, иммуноблот может быть отрицательным в течение первых 5 недель от момента заражения ВИЧ [13]. Необходимо включение адекватных лабораторных методик (ПЦР, ИФА для выявления p24) в комплекс обследования на ВИЧ-инфекцию.

Не оценена генетическая вариабельность ВИЧ у больных острой ВИЧ-инфекцией на территории НСО. Представленная Гашниковой Н. М. и соавт. [8], Gashnikova N. et al. [66], Maksimenko L. et al. [116] молекулярно-генетическая характеристика современного эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском регионе РФ свидетельствует о замещении классического для РФ генетического варианта ВИЧ-1 субтипа А рекомбинантным ВИЧ-1 CRF63_02А с одновременной тенденцией к увеличению разнообразия в ряде регионов рекомбинантных форм вируса. Возможна более выраженная патогенность рекомбинантных форм ВИЧ-1, высокая репродуктивная способность со значительной вирусной нагрузкой, способность приводить к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции, по сравнению с родительскими штаммами. Это указывает на важность дальнейшего изучения рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий [32, 58]. Так в регионах мира с тенденцией к снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией преобладают основные субтипы ВИЧ-1, тогда как на территориях с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией наблюдается увеличение распространенности рекомбинантных форм вируса [12, 44, 169]. Новосибирская область является регионом с преобладанием в последние годы нового рекомбинантного субтипа ВИЧ-1 CRF63_02А [81]. Клинические

особенности течения острой ВИЧ-инфекции, вызванной новым вирусом, до настоящего времени не изучены, вопросы диагностики и лечения остаются нерешенными. Не отработана тактика ведения пациентов с острой ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

Установить эпидемиологические, клинико-лабораторные особенности и молекулярно-генетическое разнообразие острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению.

Задачи исследования

1. Определить эпидемиологические, клинические и лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.
2. Оценить молекулярно-генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области.
3. Установить клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом вируса субтипа 63_02А.
4. Оценить динамику вирусологического ответа при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсультравирина и ее переносимость у больных острой ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна

Впервые изучены и обобщены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у пациентов в Новосибирской области. Проведенная оценка генетической вариабельности ВИЧ-1 показала доминирование в Новосибирской области при острой ВИЧ-инфекции нового рекомбинантного вируса CRF63_02А, по сравнению с классическим субтипом А. Установлено, что острая ВИЧ-инфекция, вызванная

рекомбинантным штаммом вируса CRF63_02A1, характеризуется более выраженной клинической манифестацией, по сравнению с обусловленной другими субтипами. У пациентов с рекомбинантным штаммом вируса выше и длительнее лихорадка, чаще выявляется полилимфаденопатия, реже экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражаются легкие, вирусная нагрузка превышает 6 log, чаще регистрируется снижение CD4 ниже 350 кл/мл.

Установлено, что раннее начало антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией с выбором хорошо переносимой схемы с включением элсульфавирина формирует приверженность к терапии, в короткие сроки (через 4 недели) приводит к снижению значительной вирусной нагрузки, а через 36 недель у 100 % продолжающих лечение пациентов – к вирусологической ремиссии, что важно не только для эффективного лечения, но и для профилактики распространения заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные комплексные клинико-лабораторные исследования позволили усовершенствовать диагностику острой ВИЧ-инфекции, что значительно повысило ее выявляемость у взрослых пациентов Новосибирской области с 2017 г. Неспецифические клинические проявления болезни, маскирующиеся под разные инфекционные заболевания (ОРВИ, псевдотуберкулез, инфекционный мононуклеоз и др.), чаще в виде длительной лихорадки, интоксикации, экзантемы, лимфаденопатии, делают невозможной постановку диагноза острой ВИЧ-инфекции без правильного алгоритма лабораторной диагностики. Разработанный методологический подход для диагностики и эффективного лечения больных с острой ВИЧ-инфекцией позволил осуществлять оказание медицинской помощи данной категории больных.

Внедренный в 2017 г. на территориальном уровне алгоритм обследования с включением ИФА для p24 и ПЦР для РНК ВИЧ обеспечил раннюю верификацию диагноза острой ВИЧ-инфекции и назначение АРТ с первой недели от начала болезни, что важно не только с клинической, но и эпидемиологической точки

зрения. Предложенная эффективная схема АРТ с использованием элсульфавирина в лечении больных острой ВИЧ-инфекцией показала быстрый (через 4 недели) вирусологический ответ, а через 36 недель – вирусологическую ремиссию у всех продолживших лечение пациентов (в том числе у 6,8 % больных с заменой элсульфавирина на долутегравир), хорошую переносимость, что сформировало приверженность к терапии.

Результаты исследовательской работы могут быть использованы в учебно-методическом процессе на сертификационных циклах переподготовки и повышения квалификации врачей-инфекционистов.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено когортное клиническое исследование с использованием клинико-эпидемиологических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. В Новосибирской области в 2017–2019 гг. при высоком уровне заболеваемости ВИЧ-инфекцией (145,2–135,6–125,0 на 100 тыс. населения), благодаря целенаправленному обследованию в инфекционном стационаре, объединенном с Центром по профилактике и борьбе со СПИД (Центр СПИД), среди госпитализированных взрослых пациентов острая стадия болезни 2Б и 2В выявлена у 300 человек, преимущественно, в возрасте до 40 лет (79,3 %), с преобладанием полового пути передачи (57,3 %), высокой доли женщин (46 %); протекала в среднетяжелой форме (98,4 %) с большой частотой лихорадки (98,7 %) длительностью $(8,6 \pm 2,9)$ суток, обильной пятнисто-папулезной экзантемы (62,7 %), генерализованной лимфаденопатии (61 %), диареи (41 %), лейкопении (50 %), тромбоцитопении (72,6 %), высокой «вирусной нагрузки» (100 %), снижения CD4 менее 350 клеток (47,7 %), вторичных заболеваний (20,3 %), преимущественно, в виде пневмонии, кандидоза ротоглотки и пищевода,

герпетической инфекции.

2. В регионе в 2017–2019 гг. при острой ВИЧ-инфекции установлены различия в представленности генетических вариантов ВИЧ-1: доминировал новый рекомбинантный вирус CRF63_02A – выявлен у 81,4 % заболевших; ранее характерный «классический» субтип А (А6) обнаружен только у 15 %; редко определялись вирусы субтипа В (1,8 %) и рекомбинантный вирус CRF02_AG (1,8 %). При острой ВИЧ-инфекции, вызванной CRF63_02A1, более выражена клиническая манифестация, по сравнению с обусловленной другими генетическими вариантами: выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выявлялась генерализованная лимфаденопатия и реже – экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражались легкие, вирусная нагрузка превышала 6 log, а у 2/3 пациентов составляла более 7 log, чаще регистрировалось снижение CD4 ниже 350 кл/мл.

3. При раннем начале антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией и выборе схемы с включением эльсульфавирина установлена хорошая переносимость с формированием высокой приверженности к терапии, в короткие сроки (через 4 недели) получен вирусологический ответ. Вирусологическая супрессия через 36 недель терапии достигнута у 100 % больных, продолживших лечение (в том числе у 6,8 % больных с заменой эльсульфавирина на долутегравир), и сохранялась на 48, 72 и 96 неделях наблюдения, что важно не только для эффективного лечения, но и для профилактики распространения заболевания.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, определяется анализом репрезентативной выборки больных острой ВИЧ-инфекцией (всего 300 человек). Лабораторные исследования биологических материалов от больных выполнены в Центре СПИД, базой которого является ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1». Работа по генотипированию ВИЧ-1 выполнена ФБУН ГНЦ ВБ

«Вектор» Роспотребнадзора, заведующий отделом ретровирусов канд. биол. наук Гашникова Наталья Матвеевна.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы обсуждены и одобрены на: итоговой конференции научного общества молодых ученых и студентов ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, 2017); обществах инфекционистов (Новосибирск, 2017, 2018, 2019); 5-м Евро-Азиатском конгрессе по инфекционным болезням с Международным участием (Новосибирск, 2018); Национальной школе по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018), 6-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2021).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у детей и взрослых», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней, факультете повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в работе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1);

ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (ДГКБ № 3), ГБУЗ «Кузбасский центр по профилактике и борьбе со СПИД» г. Кемерово, КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Барнаула, КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Хабаровска.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстрированного материала. Список литературы представлен 181 источником, из которых 117 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 11 таблиц и 20 рисунков.

Личный вклад автора

Основные результаты настоящего исследования, включавшие отбор участников исследования, анализ эпидемиологических, клинических и лабораторных параметров, создание электронной базы данных, взятие материала от больных на исследования, а также анализ, обобщение и статистическая обработка собственных результатов проведены автором самостоятельно. Диссертант участвовал во всех этапах обсуждения полученных результатов и их опубликования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ВИЧ-инфекция – проблема современной медицины и общества

ВИЧ-инфекция – медленно, неуклонно прогрессирующая антропонозная болезнь, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, с контактным механизмом передачи, характеризующаяся прогрессирующим поражением иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита.

В 1983 г. учеными Л. Монтанье (Франция) и Р. Галло (США) от больных СПИД был выделен новый ретровирус, который с 1986 г. носит название HIV/ВИЧ (Human Immunodeficiency Virus/вирус иммунодефицита человека) [122]. С начала пандемии ВИЧ-инфекции более 78 млн человек были инфицированы, из них около 39 млн человек умерли [4]. К 2020 году в мире зарегистрировано около 38 млн людей, живущих с ВИЧ, в том числе 1,8 млн детей. Более двух третей ВИЧ-инфицированных, примерно, 30 млн человек, приходится на страны Африки к югу от Сахары, где проживает около 75 % женщин и 85 % детей, живущих с ВИЧ. В Южной и Юго-Восточной Азии проживает около 4 млн ВИЧ-инфицированных, а в Северной и Южной Америке, включая Карибский бассейн, – около 3 млн человек [15].

Опыт Африканских стран показал, что при отсутствии системной профилактики и применения антиретровирусных препаратов эпидемия ВИЧ-инфекции быстро прогрессирует и охватывает огромное количество людей, в том числе не входящих в группы риска [98]. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют лица с ВИЧ-инфекцией, которые не знают о своем статусе, а также пациенты, не получающие антиретровирусную терапию (АРТ) [100]. По данным ВОЗ, в 2019 г. около 7,1 млн людей с ВИЧ не знали о своем статусе. Самым перспективным направлением в профилактике распространения ВИЧ-инфекции являются раннее начало и широкое распространение АРТ у людей с ВИЧ, которое позволяет существенно снизить риск передачи вируса половым путем, в особенности у пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки

РНК ВИЧ [145]. Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) запланирована задача для здравоохранения достичь к 2020 г. показателя 90–90–90. Это значит, что 90 % ВИЧ-инфицированных лиц должны непременно знать о своем статусе, 90 % из информированных лиц с ВИЧ должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ), и среди принимающих АРТ пациентов 90 % должны иметь не определяемую вирусную нагрузку [1].

Кроме применения антиретровирусных препаратов, по данным Объединенной программы Организации объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), существует множество других эффективных способов профилактики ВИЧ, включая программы по повышению информированности населения, изменение поведения у лиц, относящихся к ключевым группам, увеличение охвата населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию.

Постоянное совершенствование знаний об эпидемиологии и особенностях профилактики ВИЧ в разных регионах мира имеют важное значение для противодействия распространения ВИЧ-инфекции. Полученные сведения могут быть использованы для усовершенствования и разработки новых методов терапии и профилактики ВИЧ-инфекции.

1.2 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ в последние годы продолжает оставаться напряженной. ВИЧ-инфекция находится на 4 месте среди наиболее значимых заболеваний в РФ после ОРВИ, туберкулеза и острых кишечных инфекций [39]. В течение последнего десятилетия показатель заболеваемости увеличивался: если в 2008 г. он составил 31,8 на 100 тыс. населения [36], то в 2017 г. – 61,16, в 2018 г. – 59,74 [37]. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в 2018 г. составил 686,2 на 100 тыс. населения. Регистрируется рост числа регионов с высокой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией (более 0,5 % от численности населения): с 22 регионов в 2014 г.

до 35 в 2018 г., при этом в них проживает более половины всего населения страны – 59,0 %. В 2017 г., по данным Росстата, ВИЧ-инфекция была причиной более половины всех смертей от инфекционных болезней (57,2 %), умирают ВИЧ-инфицированные в молодом возрасте (в среднем – в 38 лет). Ведущей причиной летальных исходов у ВИЧ-инфицированных остается туберкулез [37]. К наиболее пораженным ВИЧ-инфекцией регионам относится и Новосибирская область. В 2018 г. она заняла 3-е место по уровню заболеваемости в России (135,4 на 100 тыс. населения).

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, по состоянию на 31.12.2019 в РФ проживает 1 068 839 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. В 2019 г. в РФ выявлено 94 668 новых случаев ВИЧ-инфекции. Показатель заболеваемости составил 64,5 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий уровень пораженности наблюдается среди социально-активных граждан в возрастной группе от 30 до 44 лет. В 2019 г. на долю полового гетеросексуального контакта пришлось 62,7 % случаев инфицирования ВИЧ, что свидетельствует о выходе эпидемии за пределы уязвимых групп населения.

Изучение особенностей эпидемического процесса при ВИЧ имеет важное значение для организации профилактических мероприятий и снижения уровня распространения ВИЧ среди граждан РФ. Одним из целевых показателей Государственной стратегии по противодействию распространения ВИЧ-инфекции является увеличение охвата пациентов с ВИЧ АРТ, направленной на ингибирование различных ферментов, участвующих в репликации ВИЧ, в результате значительно снижается уровень вирусной нагрузки, а следовательно, и вероятность передачи ВИЧ-инфекции.

1.3 Этиология ВИЧ-инфекции, изменчивость возбудителя, формирование рекомбинантных форм

Постоянное совершенствование знаний о структуре, изменчивости и репликации ВИЧ имеют важное значение для уточнения вирусологических и иммунологических механизмов патогенеза ВИЧ-инфекции. Полученные сведения позволят разработать новые методы терапии и профилактики ВИЧ-инфекции.

Существуют два типа вируса иммунодефицита человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по своим антигенным свойствам и структуре. ВИЧ-1 считается основным возбудителем заболевания во всем мире, в то время как ВИЧ-2 распространен только в некоторых регионах Западной и Центральной Африки. ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов семейства ретровирусов. Особенностью ретровирусов является способность осуществлять реакцию матричного синтеза в обратном направлении от рибонуклеиновой кислоты (РНК) к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) [141]. Геном ретровируса состоит из двух идентичных копий одноцепочечных молекул РНК, которые кодируют 12 белков и ферменты. Основными структурными белками РНК ВИЧ являются: Gag (group-specific antigen), Pol (polymerase), Env (envelope). ВИЧ-1 и ВИЧ-2 различаются по организации своего генома, но основная структура (т. е. наличие трех структурных генов, gag, pol и env) одинакова для всех вирусов [172].

В генетической структуре ВИЧ возникают мутации, которые приводят к повышению вирулентности, более быстрому прогрессированию заболевания и неэффективности антиретровирусной терапии [12].

Причиной пандемии ВИЧ является обширная циркуляция ВИЧ-1 группы M, включающей девять генетически различных подтипов, а также 88 циркулирующих рекомбинантных форм (circulating recombinant forms – CRF), которые совокупно отвечают за более чем 90 % случаев ВИЧ-инфекции во всем мире [140]. Рекомбинантные формы возникают в случаях двойного инфицирования больных при одновременном заражении двумя и более гетерологичными штаммами (коинфекция) или последовательном

инфицировании, в котором второе происходит после сероконверсии к первичной инфекции (суперинфекция) [150]. У ВИЧ существуют естественные механизмы рекомбинации изменчивости. Когда человек заражается двумя вирусами, они размножаются в одной клетке и обмениваются участками РНК, получаются рекомбинантные молекулы РНК, а впоследствии – рекомбинантный вирус, который обладает большей способностью заражать клетки человека и поэтому получает эволюционное преимущество, вытесняя родительские штаммы. Такой естественный путь изменчивости вирусов наблюдается в природе достаточно часто, особенно при длительном течении вирусных инфекций.

На долю циркулирующих рекомбинантных форм с 2000 по 2012 гг. приходилось около 17 % всех случаев ВИЧ-инфекции в мире [88]. Уникальные рекомбинантные формы (Unique recombinant forms – URF) составляют около 4 % от всех случаев ВИЧ-инфекции. В регионах, где одновременно циркулируют несколько подтипов и рекомбинантные формы, эта доля может увеличиваться до 30 % от всех новых случаев инфекции [44, 168].

Высокая степень генетической изменчивости ВИЧ-1 вследствие частых рекомбинаций и мутаций чрезвычайно важна с клинико-эпидемиологической точки зрения, появление рекомбинантных штаммов способствует утяжелению клинических форм ВИЧ-инфекции, быстрому прогрессированию заболевания, высокой трансмиссии, резистентности к АРТ, а также создает проблемы в лабораторной диагностике и проведении вирусологического мониторинга [46, 88, 150].

Представленная в 2013 г. Н. М. Гашниковой и соавт. молекулярно-генетическая характеристика современного эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в РФ и странах СНГ свидетельствовала о преобладании классического для РФ генетического варианта ВИЧ-1 субтипа А, определяющего эпидемию ВИЧ-инфекции в РФ с середины 90-х годов, с одновременной тенденцией к увеличению в ряде регионов рекомбинантных форм вируса [33]. Реже встречается субтип В, циркулирующий в странах Европы и Америки. Филогенетический анализ показал, что ВИЧ-1 субтипа А представляет

монофилетическую группу, тогда как циркулирующие на территории страны варианты субтипа В группируются в генетически отдаленные кластеры, которые могут циркулировать одновременно на определенных территориях.

В Тюменской области с 2000 по 2015 гг. из 72 образцов ВИЧ-1 превалирующим оказался субтип А (93,1 %), редко встречались азиатский субтип В (1,4 %) и ВИЧ-1 CRF63_02A1 (1,4 %), а также уникальные рекомбинантные формы [150].

Л. В. Максименко и соавт. указывают, что в большинстве регионов Сибири с 2012 г. распространился новый генетический вариант CRF63_02A ВИЧ-1, доля которого среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции достигает 75–85 %. В Красноярском крае в 2015 г. из 159 выделенных для генотипирования изолятов ВИЧ-1 57 % относились к классическому подтипу А (А6), 13 % – к CRF63_02A ВИЧ-1, остальные – к уникальным рекомбинантным формам URF. При этом клинические особенности ВИЧ-инфекции, вызванной данными генетическими вариантами ВИЧ-1, в сравнительном аспекте не изучались.

О. А. Пасечник (2018) представил систематический обзор по исследованию распространенности субтипов ВИЧ у больных данной инфекцией в регионах РФ и стран Содружества независимых государств (СНГ). В метанализ включены 22 исследования, которые показали, что распространенность рекомбинантных форм ВИЧ до 2012 г. составила 21,3 % и в подгруппе Сибирского федерального округа (СФО), обобщенная распространенность рекомбинантных форм составила 33,2 %, тоже с высокой гетерогенностью. В Томской области в 2013–2015 гг. из 61 обследованного ВИЧ-инфицированного у 55 выявлен CRF63_02A ВИЧ-1 и у 3 URF63_A1. В Кемеровской области, где имеется самый высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции в РФ с 2011 г., выявляемость ВИЧ-1 подтипа А в 2013–2015 гг. снизилась с 60,7 до 7,5 %, установлено преобладание CRF63_02A ВИЧ-1 (71,5 %) и у URF63_A1 (20,8 %).

Н. М. Гашникова и соавт. [150] подчеркивают, что необычно высокая частота уникальных рекомбинантных форм ВИЧ-1, является результатом введения ВИЧ-1 CRF63_02A1 в группу потребителей инъекционных наркотиков с

исходной инфекцией подтипа А ВИЧ-1 и практикой рискованного поведения, способствующего повторному инфицированию. ВИЧ-1 CRF63_02A1 недавно появившийся в Сибири, и его рекомбинантные формы оказывают все большее влияние на нынешнюю эпидемию ВИЧ в России, что делает насущной необходимость углубленного изучения этого генетического варианта ВИЧ-1.

Более ранние исследования, проведенные А. Г. Казачинской и соавт. в 2010–2013 гг. показали, что таких рекомбинантных форм в территориально близком Новосибирске в те годы еще не было, доминировал CRF02_AG/A (из 250 обследованных у 189) [46]. Было доказано, что генетический вариант CRF02_AG/A образован в результате повторной рекомбинации между среднеазиатскими CRF02_AG и российским субтипом. Проведенный молекулярно-генетический анализ распространения ВИЧ-инфекции в НСО в 2012–2016 гг. по результатам исследования крови 182 больных с ВИЧ-инфекцией показал определяющую роль CRF63_02A ВИЧ-1 (88,1 %) в развитии эпидемии в эти годы. Сравниваемые данные наводят на мысль, что CRF63_02A ВИЧ-1 распространился в НСО из Томской и Кемеровской областей, а последние, возможно, из Китая, где он и появился. Авторы установили, что для лиц, инфицированных данным генетическим вариантом, характерна более высокая вирусная нагрузка ($1,5 \times 10^5$ копий/мл), что может объяснять преимущества в распространении CRF63_02A ВИЧ-1 [33].

В Китае, который территориально находится вблизи от СФО, Wang J. Y. и соавт. в 2018 г. зарегистрировали появление нового циркулирующего рекомбинантного штамма ВИЧ-1 CRF65, который отличался от всех известных подтипов и создал отдельную ветвь на филогенетическом дереве [178]. Hu Y. установил появление еще двух новых рекомбинантных штаммов ВИЧ: CRF87_CPX и CRF88_BC [132].

Ogawa S. И соавт. сообщили о рекомбинантном штамме ВИЧ-1 CRF01_AE (gag p17), сходным с CRF69_01B. Данный штамм характеризуется высокой лекарственной устойчивостью, в особенности, к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ [65].

Тяжелая клиническая форма ВИЧ-инфекции у пациентов, инфицированных рекомбинантными штаммами, описана французскими учеными из Национального центра исследований ВИЧ-инфекции в 2018 г. [99].

Повышение уровня знаний о динамике, закономерностях и особенностях распространения ВИЧ-1 в различных группах населения и географических регионах являются основой для оценки и разработки мер профилактики ВИЧ-инфекции [177]. Распределение подтипов ВИЧ в территориальном плане подвержено постоянным изменениям. Рекомбинантные формы вируса могут продолжать появляться до тех пор, пока различные подтипы ВИЧ-1 циркулируют между континентами, и возникают соответствующие условия для их возникновения [31].

Возможна более выраженная патогенность рекомбинантных форм ВИЧ-1, высокая репродуктивная способность со значительной вирусной нагрузкой, способность их приводить к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции по сравнению с родительскими штаммами. Это указывает на важность дальнейших исследований рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий [32, 58]. Так в регионах мира с тенденцией к снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией преобладают основные субтипы ВИЧ-1, тогда как в регионах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией наблюдается увеличение распространенности различных рекомбинантных форм возбудителя [169]. Новосибирск является регионом с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и преобладанием в последние годы нового рекомбинантного субтипа CRF63_02A ВИЧ-1. ВИЧ-1 CRF63_02A1, недавно появившийся в Сибири, и его рекомбинантные формы оказывают все большее влияние на нынешнюю эпидемию ВИЧ в России, что делает насущной необходимость углубленного изучения этого генетического варианта ВИЧ-1.

Клинические особенности течения инфекции, вызванной новым субтипом, по сравнению ВИЧ-1 субтипом А, до настоящего времени не изучены, что указывает на актуальность настоящего исследования.

Мутации в генетической структуре ВИЧ свидетельствуют о высокой

вариабельности вируса и способности к быстрому формированию резистентности к лекарственным препаратам, что требует их детального изучения и разработки новых методов лечения ВИЧ-инфекции.

1.4 Новые аспекты биологии и патогенеза ВИЧ-инфекции

Прогрессирование ВИЧ-инфекции от стадии инкубации до глубокого иммунодефицита являются следствием патогенеза ВИЧ и иммунного ответа макроорганизма на вирус.

ВИЧ не способен выживать вне кровотока или лимфатической системы. Вирус легко инактивируется при воздействии обычных моющих и дезинфицирующих средств. Передача ВИЧ в значительной мере зависит от биологических свойств возбудителя, его концентрации в инфицированном субстрате организма и от восприимчивости хозяина [171].

В настоящее время наиболее распространенным путем передачи инфекции во всем мире является половой. В случае инфицирования в результате гетеросексуального полового акта слизистая оболочка шейки матки является первой инфицируемой тканью. Здесь дендритные клетки и CD4⁺ лимфоциты инфицируются через рецепторзависимые механизмы и позволяют вирусу распространяться в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровоток. Репродукция вируса в лимфатической ткани инфицированных слизистых оболочек и регионарных лимфатических узлов происходит уже на ранних стадиях инфекции [105]. В частности, вирусные частицы обнаруживаются в дендритных клетках, макрофагах и активированных CD4⁺ Т-клетках, которые являются основными мишенями инфекции. Инфицированные клетки могут подвергаться лизису или служить постоянными «резервуарами» вируса, формируя так называемое «депо» вируса [147]. Wallet C. и соавт. обнаружили ВИЧ в микроглиальных клетках и макрофагах центральной нервной системы у умершего пациента, который длительно получал антиретровирусную терапию и имел неопределяемый уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) [176]. Это представляет

собой большое препятствие для полной элиминации вируса из организма, поскольку позволяет ВИЧ постоянно персистировать в организме человека, не смотря на высокоэффективную антиретровирусную терапию.

Через 10–12 дней после заражения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК вируса обнаруживается в крови [181]. С началом вiremии появляется возможность диагностики ВИЧ-инфекции методом ПЦР [175]. В крови РНК ВИЧ быстро повышается до пикового уровня более 100 млн копий, что, приблизительно, соответствует фазе сероконверсии антител [94, 110]. Во время острой ВИЧ-инфекции велик риск внутриутробной передачи ВИЧ от матери ребенку, так как в этом периоде заболевания чрезвычайно высока концентрация вируса в крови женщины [108, 138]. Так, в работе G. Fang (1995) установлено, что при наличии в крови матери 190 400–1 664 100 копий ВИЧ в 1 мл крови инфицирование плода происходит в 80 % случаев, и не было зарегистрировано ни одного случая передачи вируса при концентрации 500 – 155 800 копий/мл. Авторы считают, что при стабильной концентрации в крови матери РНК ВИЧ менее 100 000 копий/мл вероятность рождения здорового ребенка составляет 97 %.

В результате иммунного ответа генерируются вирус-нейтрализующие антитела, которые подавляют репликацию вируса, поэтому высокий уровень вiremии, как правило, носит временный характер. В течение последующих недель уровень вирусной нагрузки снижается на несколько порядков, пока не достигнет более низкого устойчивого показателя или не упадет ниже уровня обнаружения РНК ВИЧ [157].

Несколько факторов, связанных с врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом, могут влиять на репликацию вируса и установление фазы «стабилизации» вирусной нагрузки. Однако роль вирусспецифического клеточно-опосредованного иммунного ответа, в частности специфической цитотоксической активности CD8⁺ Т-клеток, является ключевой в первоначальном контроле репликации вируса на этой стадии инфекции, до появления вирус-нейтрализующих антител [144, 167].

У некоторых пациентов, при наличии врожденной иммунопатологии или гематологических заболеваний, фаза «стабилизации» вирусной нагрузки отсутствует, а ВИЧ-инфекция протекает без образования специфических антител. Так, Spivak A. M. и соавт. описывают несколько случаев течения серонегативной ВИЧ-инфекции на протяжении нескольких лет у пациентов с миеломной болезнью, хроническим лимфолейкозом, миелодиспластическим синдромом [159].

У большинства инфицированных людей фаза острой ВИЧ-инфекции протекает от нескольких дней до нескольких недель после заражения ВИЧ. Основными симптомами являются высокая лихорадка, макуло-папулезная сыпь, стоматит, лимфаденопатия, артралгии, фарингит, недомогание, потеря веса и миалгия [157]. У больных с тяжелыми проявлениями острой ВИЧ-инфекции прогрессирование заболевания до стадии СПИДа происходит значительно быстрее [70, 149].

Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции, в среднем, длятся от 7 до 18 дней и редко превышают 21 день. Во время острой ВИЧ-инфекции количество CD4⁺ Т-клеток резко снижается, что связано с высоким уровнем вiremии, до начала противовирусного иммунного ответа [121, 157]. После выработки в организме больного специфических вирус-нейтрализующих антител уровень вирусной нагрузки снижается. Пул CD4⁺ Т-лимфоцитов восстанавливается, однако уровень данных клеток становится ниже, чем до инфицирования ВИЧ, что связано с персистенцией вируса. Кроме того, вирус индуцирует дисфункцию CD4⁺ Т-клеток и других клеток иммунной системы [86, 89].

Через несколько недель после начала острой инфекции большинство больных вступают в латентную стадию ВИЧ-инфекции. Особенности данной стадии заболевания служат отсутствие клинических проявлений и низкий уровень вирусной нагрузки, что обусловлено противовирусным действием, оказываемым как врожденными, так и адаптивными иммунными реакциями [112]. В частности, образуются специфические вируснейтрализующие антитела, связывающие антигены ВИЧ [133]. Элиминация инфицированных клеток может происходить с

помощью механизма, известного как антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредованная Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками [86, 174]. Кроме того, ВИЧ-специфические Т-лимфоциты распознают вирусные антигены на поверхности инфицированных клеток и способствуют их элиминации антигенспецифическими цитотоксическими механизмами [79, 137].

В течение всей бессимптомной фазы ВИЧ непрерывно размножается, противодействуя противовирусному иммунитету и вызывая состояние хронического системного воспаления.

Существует несколько причин, по которым противовирусный иммунитет не способен обеспечить полную элиминацию ВИЧ. Среди них наиболее значимым механизмом является персистенция интегрированного вируса в лимфоидных «депо». Интеграция вирусной ДНК в геном хозяина является центральным событием в цикле репликации и патогенезе ретровирусов, включая ВИЧ. Хотя большинство клеток, инфицированных ВИЧ, быстро элиминируются *in vivo*, ВИЧ также инфицирует долгоживущие клетки, которые сохраняются во время комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). Клетки с репликационно-компетентными провирусами ВИЧ образуют резервуар, который сохраняется, несмотря на АРВТ, и такие резервуары находятся в центре усилий по искоренению или контролю инфекции. Механизмы сохранения этих хронически инфицированных долгоживущих клеток неясны, но недавние исследования показали, что присутствие провируса ВИЧ оказывает стойкое воздействие на инфицированные клетки. Клетки с интегрированными провирусами могут сохраняться в течение многих лет, подвергаться клональной экспансии и продуцировать компетентный к репликации ВИЧ [142]. Даже провирусы с дефектными геномами могут продуцировать РНК ВИЧ и могут вносить вклад в продолжающийся патогенез ВИЧ. Присутствие провируса в определенных генах может определять персистентность и пролиферацию. Эти данные открыли возможность того, что после введения АРТ процесс отбора обогащает клетки провирусами, интегрированными в гены, связанные с регуляцией роста клеток [75]. Вот почему ранняя диагностика ВИЧ-инфекции еще в острой фазе болезни

для как можно более раннего начала АРВТ, т. е. еще до того, как ВИЧ инфицирует долгоживущие клетки, является самым перспективным направлением в лечении больных для успешной эрадикации ВИЧ.

Низкая экспрессия вирусных антигенов и высокая частота мутаций в геноме вируса способствуют формированию иммунологической «толерантности». Репликация вируса продолжается в лимфоидном «депо», с эпизодами транзиторных пиков виремии (вирусной нагрузки), при этом поддерживается системное хроническое воспаление, истощаются резервы иммунной системы [147, 176].

У некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки остается неопределяемым без применения АРТ в течение многих лет, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе [103, 104]. Gebara N. Y. и соавт. описали несколько пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки в течение 5 и более лет после инфицирования ВИЧ [115].

В латентной стадии ВИЧ-инфекции уровень CD4⁺ лимфоцитов постепенно снижается, и развивается их дисфункция [112]. Прогрессирование заболевания сопровождается разрушением структуры лимфоидной ткани, что является следствием репродукции вируса и хронической активации клеток иммунной системы. Это приводит к увеличению проникновения вируса в окружающие CD4⁺ Т-клетки и способствует дальнейшему распространению ВИЧ. Данная стадия ВИЧ-инфекции ассоциируется с размножением вируса в слизистой оболочке кишечника и подслизистой оболочке, а также в дренирующих лимфатических узлах с локальным истощением пула CD4⁺ Т-клеток [102, 153].

Дальнейшее прогрессирование заболевания зависит от способности инфицированного организма сдерживать репликацию вируса и восстанавливать пул CD4⁺ лимфоцитов. При прогрессирующем нарастании вирусной нагрузки происходит дальнейшее нарушение иммунитета, и количество CD4⁺ Т-клеток продолжает снижаться до уровней 200 клеток в мл и ниже. Критическое снижение уровня CD4⁺ лимфоцитов приводит к развитию оппортунистических инфекций: бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных, а также способствует

возникновению и прогрессированию опухолевых заболеваний вследствие серьезного нарушения иммунной системы [87, 128].

Наиболее распространенные оппортунистические инфекции, определяющие стадию СПИДа, вызываются *Microcystis carinii*, *Candida albicans*, герпесвирусами или энтеропатическими паразитами (виды *Cryptosporidium* и *Giardia*, *Isospora belli*). Они могут характеризоваться тяжелым течением на фоне глубокого иммунодефицита и приводить к серьезным жизнеугрожающим осложнениям [87].

Стадия вторичных заболеваний обычно характеризуется диффузным отеком лимфатических узлов, выраженным снижением массы тела, лихорадкой и респираторными и желудочно-кишечными симптомами. Прогрессирующая энцефалопатия, вызванная ВИЧ или другими оппортунистическими инфекциями, также связана с повышенным риском смерти. Неопластические заболевания, такие как саркома Капоши и лимфомы, чаще всего возникают вследствие глубокого иммунодефицита [92].

1.5 Клиническая характеристика острой ВИЧ-инфекции

Острая ВИЧ-инфекция (Острый ретровирусный синдром. Стадия первичных проявлений ВИЧ) развивается после инкубационного периода, который продолжается от 3 недель до 3 месяцев после заражения.

Диагностика острой ВИЧ-инфекции представляет определенные сложности, вместе с тем, она имеет решающее значение для выработки стратегии профилактики и лечения ВИЧ-инфекции [71, 152]. Клиническая диагностика ее затруднена, поскольку симптомы, возникающие во время сероконверсии, часто не распознаются как показатель острой ВИЧ-инфекции [72]. Спектр типичных симптомов болезни известен, но патогномоничных среди них нет. Кроме того, в ряде случаев клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут значительно отличаться от типичного течения, как по спектру симптомов, так и по тяжести клинических проявлений [60].

Стадия первичных проявлений ВИЧ следует непосредственно за

инкубационным периодом. В это время репликация ВИЧ продолжается, и уже может быть обнаружен первичный ответ на внедрение возбудителя в виде клинических проявлений и/или выработки антител. У большинства пациентов эта стадия ограничивается лишь выработкой специфических антител без клинических признаков инфекции (бессимптомная сероконверсия), но при исследовании крови можно выявить снижение числа CD4-лимфоцитов (хелперов), лейкопению, гипергаммаглобулинемию [51, 69].

Реже первичная инфекция проявляется острым ретровирусным синдромом, напоминающим симптомы гриппа, другой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) или инфекционного мононуклеоза [51]. Так, П. Г. Филиппов и соавт. (2017) отметили, что пациенты с острой ВИЧ-инфекцией направлялись и поступали в инфекционный стационар со следующими клиническими диагнозами: острая кишечная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, корь, ОРВИ, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, токсикодермия. Ни у одного из пациентов на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара не была заподозрена острая ВИЧ-инфекция [60].

По данным D. L. Braun et al. (2015), у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией при первичном обращении к врачу острый ретровирусный синдром диагностирован лишь в 38 % случаев, остальным больным выставлялись диагнозы: вирусная инфекция, отличная от ВИЧ (например, инфекционный мононуклеоз, ОРВИ) – в 17 %, бактериальная инфекция (например, стрептококковый фарингит) – в 6 %, гастроэнтерит – в 4 %, инфекция, передаваемая половым путём (например, сифилис) – в 3 %, другие диагнозы – в 19 % [114]. В странах Африки пациенты с острой ВИЧ-инфекцией составляют 1–3 % от числа пациентов, поступивших с подозрением на малярию.

Манифестное течение острой ВИЧ-инфекции – неблагоприятный признак быстрого прогрессирования заболевания. В сравнительных когортных исследованиях, оценивающих течение заболевания у пациентов с бессимптомным острым периодом ВИЧ-инфекции и у пациентов с клиническими признаками

острого ретровирусного синдрома или неврологических нарушениями, развитие СПИДа наблюдалось в 4,6 раз чаще при наличии клинической картины инфекционного заболевания [83].

Исследователи отмечают разную частоту симптомов при острой ВИЧ-инфекции. D. L. Braun et al. выделили 17 типичных для ОВИ симптомов и признаков [114]. По их данным, лихорадка регистрировалась у 88 % больных, недомогание/усталость – у 60 %, фарингит – у 51 %, сыпь – у 47 %, лимфаденопатия – у 45 %, потеря веса – у 39 %, головная боль – у 37 %, диарея – у 35 %, ночные поты – у 34 %, миалгия – у 28 %, тошнота – у 26 %, артралгия – у 22 %, кашель – у 16 %, рвота – у 12 %, афтозный стоматит – у 12 %, неврологические симптомы – у 11 %, генитальные язвы – у 3 %, повышение сывороточных трансаминаз – у 61 %, тромбоцитопения – у 37 %. C. S. Wong et al. выявляли лихорадку в 91 % случаев, сыпь – в 56 %, диарею – в 53 %, лимфаденопатию – в 41 %, головную боль – в 24 %, миалгию – в 44 %, артралгию – в 29 %, потерю веса – в 26 %, анорексию – в 21 %, фарингит – в 26 %, кашель – в 24 %, рвоту – в 18 %, тонзиллит – в 12 %, менингизм – в 6 % случаев [69].

Hoeningl M. et al. (2016) при обследовании 90 мужчин с острой ВИЧ-инфекцией, идентифицировавших себя как мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МКМ), установили наличие симптомов у 84 из них, и только у 6 человек острая фаза протекала бессимптомно. Наиболее часто наблюдаемыми признаками болезни были усталость (53 человека; 59 % обследованной популяции), лихорадка (51; 57 %), миалгия (48; 53 %), головная боль (41; 46 %), ночная потливость (35; 39 %), фарингит (32; 36 %) и желудочно-кишечные симптомы (29; 32 %).

Таким образом, по мнению авторов, одними из наиболее частых клинических симптомов у больных острой ВИЧ-инфекцией является лихорадка, экзантема, диарея, лимфаденопатия, миалгия.

Редкими проявлениями острой ВИЧ-инфекции являются разнообразные неврологические проявления. E. Fortin et al. описывают двусторонний неврит

зрительного нерва при острой ВИЧ-инфекции [113]. М. А. Ferrada et al. – лимбический энцефалит и рабдомиолиз [109]. D. L. Braun et al. отмечали тяжелый энцефалит, герпетический менингит, парезы (например, лицево-плечевой), длительное головокружение, острое психическое расстройство, дистальные парестезии, афазию [114], Г. А. Прянишникова – асептический менингит, менингоэнцефалит, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию или синдром Гийена – Барре, дистальную сенсорную полинейропатию, нейропатию лицевого нерва [51]. Н. А. Беляков и соавт. указывают на возможность выявления раннего ВИЧ-обусловленного поражения головного мозга у ряда больных, начиная с острой фазы заболевания [8].

При диагностике инфекции в эти сроки предоставляется уникальная возможность для раннего начала антиретровирусной терапии (АРТ) с целью уменьшения вирусной нагрузки, предотвращения развития прогрессирующего иммунодефицита, купирования клинических проявлений и ограничения дальнейшего распространения инфекции в популяции. Поэтому актуальной задачей здравоохранения является совершенствование лабораторного скрининга на ВИЧ-инфекцию. Однако, диагностика острой ВИЧ-инфекции представляет определенные сложности ввиду отсутствия у нее патогномоничных симптомов, возможных отрицательных результатов иммуноблота в первые недели болезни, и часто остается нераспознанной врачами.

1.6 Проблемы лабораторной диагностики острой ВИЧ-инфекции

Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции имеет важное значение для профилактики ее распространения и лечения. На долю «недавно инфицированных» (менее полугода от даты верификации диагноза) приходится от 2 % до 89 % выявленных случаев ВИЧ-инфекции [95, 127, 154, 173]. Острая ВИЧ-инфекция (ОВИ) характеризуется высоким содержанием вируса в крови, генитальных выделениях и, соответственно, значительным риском передачи вируса половым путем [51, 154]. Вероятность передачи ВИЧ-1 человеку наиболее

тесно связана с вирусной нагрузкой в крови. При увеличении вирусной нагрузки у человека, инфицированного ВИЧ-1, в 10 раз, ожидается, что риск передачи увеличится в 2,5 раза [71, 152].

Раннее назначение АРТ позволяет не допустить развития оппортунистических инфекций, существенно продлить жизнь ВИЧ-инфицированного, улучшить качество жизни больного и профилактировать дальнейшую передачу инфекции [7, 14, 78, 82].

Скрининговые программы, основанные на тестировании на антитела к ВИЧ в пунктах оказания медицинской помощи, позволяют надежно идентифицировать лиц с установленной инфекцией, эти тесты не обнаруживают острой ВИЧ-инфекции [71, 152, 175].

Регламентирующим документом для использования в РФ, согласно которому определяются алгоритмы скрининга ВИЧ-инфекции, являются Санитарные правила «Профилактика ВИЧ-инфекции». Данные алгоритмы представляются таким образом: «Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит определение антител/антигенов к ВИЧ с помощью ИФА. В качестве подтверждающих результатов наличия ВИЧ-инфекции применяются тесты: иммунный, линейный блот» [53].

С момента принятия данных документов, определяющих скрининг ВИЧ-инфекции, прошло уже 10 лет. Это большой срок, так как быстро меняется эпидемиологическая ситуация, совершенствуется лабораторная диагностика, и становится все более ясно, что выявление больных на острой стадии является чрезвычайно важным. Международные нормативные документы последних лет рекомендуют в случаях подтверждения диагноза острой ВИЧ-инфекции незамедлительное начало лечения [139].

Решению проблемы способствовало использование первичных иммуноанализов на основе антигена ВИЧ-1 Р24 [91]. Однако исследования показали, что чувствительность обнаружения антигена Р24 для острой ВИЧ-инфекции не может превышать 80 % [129, 161]. Тесты четвертого поколения, которые выявляют как антиген р24, так и антитела к ВИЧ, способны

верифицировать острую ВИЧ-инфекцию и сократить «вирус-положительное-антитело-отрицательное окно» до 2–3 недель, а выявление РНК ВИЧ в плазме методом ПЦР сокращает данный срок до 7 дней [51, 71, 152].

Общепризнанным стандартом подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции у больного в РФ является тест «иммунный блот» [14, 21]. Однако, многие авторы отмечают, что иммуноблот при острой ВИЧ-инфекции у поступивших в фазе «серологического окна» оказывается сомнительным или отрицательным [51, 60, 148, 165]. В случаях диагностики острой фазы инфекции он дает запоздалые положительные результаты: антитела к ВИЧ выявляются только через 5 недель и позже после инфицирования. При этом методом ИФА антитела к ВИЧ обнаруживаются, а иммуноблотом ВИЧ-инфекция не подтверждается, и нередко данная ситуация расценивалась как отсутствие ВИЧ-инфекции, а ИФА считался ложноположительным. Сроки появления лабораторных маркеров ВИЧ у больных индивидуальны, но чаще всего с помощью современных методик рибонуклеиновая кислота (РНК) ВИЧ в крови методом ПЦР выявляется раньше всего – через 1,5–2 недели после инфицирования, белок p24 в крови – через 2,5–3 недели, антитела – через 3–4 недели [13, 97]. Эксперты в области ВИЧ-инфекции учитывают данное соотношение сроков выявления заболевания, ВОЗ предлагает одновременное применение иммуноферментных (ИФА) и иммунохемилюминесцентных (ИХЛА) тестов при тестировании пациентов в странах с распространенностью ВИЧ менее 5 %, в том числе в РФ, в данных рекомендациях отсутствует указание на обязательное использование иммунного блота [158].

Европейские рекомендации также включают в алгоритм скрининга ИФА и ИХЛА – тесты, а на референсном этапе как альтернативу подтверждающего иммунного блота – метод ПЦР крови на определение РНК ВИЧ [106].

В 2013 г. CDC и Ассоциация лабораторий общественного здравоохранения США изменили алгоритм тестирования на ВИЧ для скрининга острой ВИЧ-инфекции с помощью иммуноанализа четвертого поколения на ВИЧ [90, 91]. В случае положительного результата выявления антител к ВИЧ в ИФА

следует провести тест на дифференцировку антител к ВИЧ-1/ВИЧ-2. Если есть сомнительный или отрицательный результат второго теста, выполняется тест на амплификацию нуклеиновой кислоты ВИЧ-1 для подтверждения раннего заражения [90, 179].

По нормативам Центра по контролю и профилактике заболеваемости в США, начиная с 2014 г., анализ нуклеиновых кислот ВИЧ (а не иммунный блот) является заключительным этапом в процедуре подтверждения диагноза «ВИЧ-инфекция» [139].

Что касается мнения профессионального сообщества, то работы, демонстрирующие возможность поставить лабораторный диагноз острой ВИЧ-инфекции ранее, чем выявится положительный иммуноблот, с помощью иммуноферментных тестов 4-го поколения и анализа нуклеиновых кислот ВИЧ неоднократно публиковались как в РФ, так и за рубежом [10, 11, 20, 35, 135].

В 2016 г. утверждено постановление Главного санитарного врача РФ о внесении изменений в действующие Санитарные правила и нормы по профилактике ВИЧ-инфекции. Ряд внесенных поправок представляются существенными для лабораторной диагностики ВИЧ. В частности, скрининговый алгоритм изложен следующим образом: «Стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции служит одновременное определение антител к ВИЧ 1, 2 и антигена р25/24 ВИЧ с помощью диагностических тестов ИФА и ИХЛА, разрешенных к применению в РФ в установленном законом порядке. Для подтверждения результатов ВИЧ-инфекции применяются подтверждающие тесты (иммунный, линейный блот). У детей первого года жизни и лиц, находящихся в инкубационном периоде, для подтверждения диагноза и своевременного назначения АРТ может быть использовано определение РНК или ДНК ВИЧ молекулярно-биологическими методами» [54].

Однако, до настоящего времени в практической деятельности при диагностике ВИЧ-инфекции врачи полагаются только на рутинное тестирование антител, а специфическое тестирование на острую ВИЧ-инфекцию проводится только для лиц с симптомами заболеваний, протекающих с лихорадкой,

экзантемой, лимфаденопатией и другими проявлениями инфекционных болезней.

Вместе с тем, ранняя постановка диагноза на стадии острой ВИЧ-инфекции чрезвычайно важна, так как лечение больных в этой стадии наиболее эффективно. Острая ВИЧ-инфекция динамична в первый месяц инфекции, когда вирус быстро размножается до того, как организм способен выработать эффективный иммунный ответ против него [71, 152]. Исследования Leyre L. et al. показали, что хотя при острой ВИЧ-инфекции инфицируется большой пул клеток (до сероконверсии инфицирование происходит, преимущественно, в лимфоузлах, лимфоидной ткани кишечника, затем в других компартментах), однако большинство из этих ранних мишеней быстро исчезает после начала АРТ [68].

Инфицированные клетки в периоде постпиковой виремии, т.е. в последующие стадии после острой ВИЧ-инфекции, обладают большей способностью к сохранению. Как было указано выше, ВИЧ сохраняется в скрытой форме в небольшом резервуаре долгоживущих CD4⁺ Т-клеток памяти [131, 151], который считается основным препятствием для ликвидации вируса [67]. Таким образом, когда происходит инфицирование долгоживущих клеток, это приводит к персистенции ВИЧ, и кишечные CD4 Т-клетки в значительной степени истощаются, что запускает порочный круг воспаления и активации иммунной системы [84].

Данные Archin N. M. et al., (2012), Strain M. C. et al., (2005), Williams J. P. et al. (2014) подтверждают роль ранней АРТ в сдерживании резервуара ВИЧ и истощения CD4. Когда лечение начинается в течение первого месяца после инфицирования, можно добиться заметного снижения провирусной ДНК ВИЧ [74]. В когорте больных уровни провирусной ДНК были значительно ниже, когда АРТ была начата через 15 дней по сравнению с 3 месяцами после заражения [136]. При хронической ВИЧ-инфекции, несмотря на успешную АРТ, размер резервуара ВИЧ остается большим и стабильным [124, 126].

1.7 Лечение острой ВИЧ-инфекции

Разработанная для борьбы с ВИЧ-инфекцией антиретровирусная терапия (АРТ) стала одним из самых ярких достижений за всю историю медицины. Благодаря АРТ ВИЧ-инфекция из болезни с неизбежным смертельным исходом превратилась в управляемое хроническое заболевание. Антиретровирусная терапия не приводит к полной элиминации вируса из организма, но улучшает качество жизни пациентов, увеличивает ее продолжительность, снижает контагиозность больных. В результате на популяционном уровне использование АРТ снижает не только смертность от ВИЧ-инфекции, но и заболеваемость ею. [64]. На сегодняшний день раннее начало АРТ – единственное вмешательство, которое оказывает измеримое и воспроизводимое влияние на размер резервуара ВИЧ у людей [130]. Антиретровирусная терапия на самой ранней стадии острой ВИЧ-инфекции может свести к минимуму формирование латентного резервуара ВИЧ [155]. Все другие подходы оказали минимальное влияние на задержку реактивации ВИЧ, сохранение низкой вирусной нагрузки после прекращения АРТ [80, 134, 160].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Первым препаратом для успешного лечения ВИЧ-инфекции, который прошел клиническое испытание в 1986 г., был азидотимидин (AZT), в настоящее время известный как зидовудин. Он является нуклеозидным ингибитором обратной транскрипции (НИОТ) РНК ВИЧ. Вскоре обнаружилось, что в монотерапии быстро возникает лекарственная устойчивость ВИЧ к AZT. Резистентность к AZT может передаваться вместе с ВИЧ людям, никогда не принимавшим данный препарат, поэтому он используется редко как один из компонентов высоко активной антиретровирусной терапии (ВААРТ). С 1991 г. Агентством Министерства здравоохранения США (FDA) одобрены к применению еще два НИОТ – диданозин и зальцитабин, а с 1992 г. началось комбинированное успешное использование зальцитабина с зидовудином в лечении больных с далеко зашедшей стадией ВИЧ и признаками прогрессирующего разрушения

иммунной системы [56]. Ламивудин с 1993 г. используется у больных ВИЧ-инфекцией), относится к группе НИОТ, активен в отношении штаммов, устойчивых к зидовудину, а при применении в комбинации с ним у больных, ранее не леченных им, замедляет развитие устойчивости к зидовудину. Обладает более высоким терапевтическим индексом, по сравнению с зидовудином – слабее угнетает клетки-предшественники костного мозга, а также оказывает меньший цитотоксический эффект на лимфоциты периферической крови, а также на моноцитарно-макрофагальные клеточные линии. Незначительно влияет на метаболизм клеточных дезоксинуклеотидов и содержание ДНК в митохондриях неповрежденных клеток. Ламивудин активен по отношению к вирусу гепатита В. Он успешно используется в схемах лечения больных ВИЧ-инфекцией ввиду хорошей переносимости и эффективности, что позволяет добиться комплаенса. С 2001 г. для лечения ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита В активно используется тенофовир (TDF) – препарат из группы НИОТ. Его активный метаболит – тенофовир дифосфат ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, а также ДНК-полимеразу. В 1995 г. одобрены другие классы антиретровирусных препаратов – ингибиторов протеазы (ИП), а также – нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).

Препаратами из группы ННИОТ, разрешенными к применению в РФ, являются эфавиренз, невирапин, этравирин, рилпивирин. Практически все антиретровирусные средства, используемые в России при лечении больных ВИЧ-инфекцией, производятся зарубежными фармкомпаниями. Элсульфавирин (ЭЛПИДА) является Российским препаратом АО «Исследовательского института химического разнообразия» из группы ННИОТ. Обладает широким спектром антивирусной активности к различным штаммам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим ННИОТ.

В 2014–2016 гг. в РФ проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности элсульфавирина (ESV) – нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) второго

поколения – в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у взрослых с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ [63, 73]. Использование данного препарата в схемах комбинированной терапии в течение двух лет показало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима. Хорошая переносимость и безопасность лечения заключалась в отсутствии серьезных нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата и случаев отмены лечения из-за нежелательных явлений. В 2017 г. эльсульфавирин зарегистрирован для лечения больных ВИЧ-инфекцией в России и включен в «Национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в качестве режима первой линии АРТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ [52]. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности к различным вариантам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим препаратам класса ННИОТ. Последнее способствует эффективному применению эльсульфавирина в лечении пациентов, ранее не получавших АРТ, а также больных, встретившихся с вирусологическим неуспехом терапии.

В последующих работах А. В. Кравченко и соавт. (2020) отмечена хорошая переносимость ESV в дозе 20 мг как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени. Все нежелательные явления (НЯ) были легкой степени тяжести, в абсолютном большинстве случаев не были связаны с приемом ESV и не требовали назначения корректирующей терапии. При сочетании ESV и рифампицина у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ + туберкулез) были зарегистрированы лишь НЯ легкой и средней степени тяжести. Не было отмечено серьезных НЯ, а также НЯ, приведших к досрочному завершению исследования.

В доступной литературе мы не нашли данных по использованию эльсульфавирина в комплексном лечении больных острой ВИЧ-инфекцией.

Ингибиторы протеазы (ИП). С 1998 года начато активное применение препаратов из группы ИП в сочетании с нуклеозидными аналогами,

обладающими антиретровирусной активностью, что позволило добиться устойчивого подавления репликации вируса и существенно повысить барьер лекарственной устойчивости [111]. Наряду с высокой эффективностью, препараты из группы ИП ВИЧ первого поколения характеризуются широким спектром нежелательных явлений, среди которых наиболее часто встречаемые – это нарушение липидного профиля (дислипидемия), расстройства ЖКТ, повышение кардиоваскулярного риска [156]. На сегодняшний день, с целью снижения риска нежелательных явлений, разработаны новые препараты из группы ингибиторов протеазы ВИЧ. Дарунавир (DRV) был последним одобренным ИП и широко использовался для лечения ВИЧ как у наивных, так и у опытных пациентов из-за его высокого генетического барьера и эффективности [163]. Ингибиторы протеазы остаются важным классом АРТ главным образом из-за их высокого барьера к резистентности.

Ингибиторы интегразы (ИИ). Почти через 2 десятилетия после введения новых соединений, таких как ингибиторы протеазы и ННИОТ, Ралтегравир представлен на американском рынке в качестве первого ингибитора интегразы (INSTIs) с новым механизмом действия. Ингибиторы интегразы предотвращают включение вирусной ДНК в хромосому хозяина. В настоящее время широко применяются 3 основных препарата данной группы – Ралтегравир, Элвитегравир, Долутегравир, каждый из которых имеет свои уникальные характеристики. Ингибиторы интегразы ВИЧ высоко эффективны и могут быстро снижать уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ, что особенно важно у пациентов с поздно выявленной ВИЧ-инфекцией и у ВИЧ-инфицированных беременных женщин, где препараты из группы ингибиторов интегразы применяются с целью снижения риска перинатального инфицирования [146].

Антагонисты CCR5 рецепторов. Маравирок является единственным антагонистом CCR5, одобренным для использования в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией. Он избирательно связывается с человеческим рецептором CCR5 на клеточной мембране, блокируя таким образом взаимодействие ВИЧ gp120 и рецептора CCR5 для CCR5-тропного ВИЧ. Однако он не блокирует другой

рецептор «вирусного входа» CXCR4. Перед назначением данного препарата необходимо проводить тестирование на вирусный тропизм, чтобы подтвердить, что вирус пациента использует только ко-рецептор CCR5 для входа в клетку. Тестирование на тропизм также следует проводить у пациентов, которым не удается достичь вирусной супрессии при приеме режима на основе Маравирок. Основными нежелательными явлениями при приеме препарата является гепатотоксичность и ортостатическая гипотензия [24].

Ингибиторы слияния (фузии) – ингибитор слияния энфувиртид предотвращает конформационные изменения, необходимые для слияния вируса и клеточной мембраны. Из-за его уникального механизма действия нет перекрестной резистентности с другими антиретровирусными препаратами, поэтому энфувиртид используется у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью ВИЧ. Энфувиртид доступен только в инъекционной форме и должен вводиться в виде подкожной инъекции два раза в день. Почти у всех пациентов есть местные реакции в ответ на введение препарата, проявляющиеся в виде боли, эритемы, уплотнения, узелков, экхимозов.

Новые препараты из группы АРТ. На сегодняшний день одним из перспективных направлений в разработке новых антиретровирусных препаратов являются пролонгированные инъекционные формы. Среди них препарат Ленакапавир – ингибитор капсида ВИЧ-1. Ленакапавир разрушает капсид ВИЧ, многомерную оболочку, которая необходима для репликации вируса на нескольких этапах жизненного цикла вируса. Ленакапавир проявляет активность против ВИЧ-1 всех подтипов и ВИЧ-2, синергетически взаимодействует с основными классами препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), не обладает перекрёстной резистентностью к другим антиретровирусным лекарственным средствам, включая ингибиторы созревания [93].

К 2000 г. появились результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией комбинацией из трех разнонаправленных антиретровирусных препаратов (с разным механизмом действия, включая ингибиторы интегразы – ИИ), которые

демонстрировали длительное снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Так появилась ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия, которая используется и в настоящее время. Этот термин относится к любой АРТ из трех и более препаратов, способной подавить репродукцию ВИЧ до неопределяемой в ПЦР вирусной нагрузки и поддерживать такое состояние длительно (в течение многих месяцев и лет) [3]. Полностью элиминировать ВИЧ из организма ВААРТ не может: отмена ВААРТ вновь приводит к повышению вирусной нагрузки. Поэтому ВААРТ назначается пожизненно. Если при появлении АРТ основным приоритетом в лечении было достижение эффективности даже в ущерб безопасности и удобству режима приема препаратов, то к настоящему времени требования к ней расширены. Добавились: приемлемая стоимость, хорошая переносимость и удобство приема, высокий барьер к резистентности ВИЧ-1 [64].

Приверженность пациентов к лечению является важной проблемой при использовании ВААРТ. Пациент должен правильно следовать всем рекомендациям врача по применению схем лечения. Схем АРТ в настоящее время много, используется 5 классов препаратов, которых уже более 20, арсенал лекарственных средств против ВИЧ с каждым годом увеличивается. Большинство комбинаций близки по своей эффективности. Однако, чем меньше таблеток получает пациент, чем меньше кратность приема и зависимость от приема пищи или жидкости, тем лучше пациент выполнит схему назначенного врачом лечения. Развитие резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам определяется, в значительной мере, пропусками приема назначенных препаратов. ВААРТ при ВИЧ-инфекции назначается пожизненно, в связи с этим эффективность лечения может снижаться за счет появления резистентных к терапии форм ВИЧ-1.

Для достоверной оценки эффективности препаратов в отношении российских вариантов ВИЧ-1 в качестве модели вируса должны быть использованы геноварианты ВИЧ-1, широко распространенные в России. Недавно возникшая рекомбинантная форма CRF63_02A6 ВИЧ-1 за последние годы распространилась в РФ и в настоящее время является доминирующим вариантом,

выявляемым среди ВИЧ-инфицированных лиц в Сибирском федеральном округе: Новосибирской, Томской, Омской, Кемеровской областях, Красноярском и Алтайском крае. Д. П. Зыряновой и соавт. [30] получены изоляты CRF63_02A6 ВИЧ-1, один из которых содержит мутации, снижающие чувствительность к применяемым ингибиторам обратной транскриптазы вируса, и инфекционные молекулярные клоны на основе вариантов CRF63_02A6 ВИЧ-1, имеющих сродство к корецепторам CCR5 и CXCR4. Инфекционные изоляты и молекулярные клоны CRF63_02A6 протестированы в качестве моделей для оценки эффективности антиретровирусных препаратов на примере препарата «Эфавиренз». Для резистентного к ННИОТ 12RU6987 ВИЧ-1 подавления репликации для исследованных концентраций «Эфавиренза» не отмечалось, что подтверждает снижение чувствительности 12RU6987 ВИЧ-1 к «Эфавирензу» не менее чем в 10 000 раз. Установлено, что изолированные штаммы CRF63_02A6 ВИЧ-1 и созданные на основе CRF63_02A6 ВИЧ-1 молекулярные клоны являются взаимодополняющими для оценки эффективности разрабатываемых препаратов, направленных на подавление ВИЧ-1, в том числе вирусов, резистентных к ННИОТ.

Другие методы лечения ВИЧ-инфекции

На базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» разработана вакцина «КомбиВИЧвак», которая на сегодняшний день проходит клинические испытания. «КомбиВИЧвак» представляет собой комбинацию двух искусственных иммуногенов, один из которых – белок ТВІ. Вакцина сконструирована в виде вирусоподобных частиц. Сыворотки мышей, иммунизированных «КомбиВИЧвак», эффективно подавляют репликацию вируса на культуре клеток, инфицированных вирусом ВИЧ-1, причём на том же уровне, что и сыворотки, полученные от ВИЧ-инфицированного человека. Кандидатная вакцина «КомбиВИЧвак» обладает рядом уникальных свойств: она объединяет В- и Т-клеточные иммуногены в одной конструкции, индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, а эпитопы, входящие в состав её полиэпитопных иммуногенов, являются консервативными и представлены разными белками

ВИЧ-1 [45].

РЕЗЮМЕ

Диагностика острой ВИЧ-инфекции является нерешенной проблемой во всем мире. Она достаточно сложна, но также и чрезвычайно важна, потому что в периоде острой ВИЧ-инфекции вирусная нагрузка у пациентов наиболее высока. Известно, что увеличение вирусной нагрузки в 10 раз приводит к повышению риска передачи инфекции в 2,5 раза. Из этого следует, что при острой ВИЧ-инфекции возрастает риск передачи инфекции именно половым путем. Молодые здоровые люди интенсивно распространяют данное заболевание. Верификация острой ВИЧ-инфекции составляет от 2 до 89 %, что зависит от качества обследования пациентов. Если прицельно обследовать больных с подозрением на ВИЧ-инфекцию, то и процент диагностики будет высоким, а если осуществлять рутинную диагностику, то соответственно и подтверждение диагноза будет низким.

Для этиологической расшифровки многих синдромов, выявляемых в инфекционных и других стационарах, необходимо надежное тестирование на ВИЧ. Необходимо осуществлять клинические исследования в комплексе с фундаментальными, так как это будет наиболее экономически эффективным способом обеспечения точного диагноза больным и принятия решения о рациональной терапии. Новые методы генотипирования ВИЧ могут оказаться высокоинформативными в выявлении рекомбинантных штаммов вируса, то есть его генетического разнообразия, что важно с эпидемиологических и клинических позиций, поскольку при возникновении новых геновариантов с другими свойствами, в том числе и резистентных к противовирусным препаратам, логично ожидать повышения заболеваемости с большей манифестацией клинических проявлений, быстрым прогрессированием болезни, неэффективностью ее терапии.

Клинические особенности течения острой ВИЧ-инфекции, вызванной новым субтипом CRF63_02A6 ВИЧ-1, по сравнению ВИЧ-1 субтипом А до

настоящего времени не изучены. Опыт лечения острой ВИЧ-инфекции, которая стала регистрироваться в РФ только в последние годы, в доступной литературе не представлен, что указывает на актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и протокол исследования

Настоящая работа выполнялась в 2017–2019 гг. на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, проф. Е. И. Краснова).

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) г. Новосибирска (главный врач больницы – канд. мед. наук Л. Л. Позднякова). От каждого больного было получено информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Всем пациентам проводилось дотестовое и послетестовое консультирование по ВИЧ (согласно СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции»). Изучена эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017–2019 гг., определена динамика заболеваемости и доля острой ВИЧ-инфекции среди пациентов с впервые установленным диагнозом.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- а) возраст 18 лет и старше;
- б) наличие острой ВИЧ-инфекции, доказанное иммуноферментными (ИФА, иммуноблоттинг) и молекулярными методами (ПЦР ДНК ВИЧ);
- в) подписанное больным добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- а) отказ от обследования;
- б) нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в Центре СПИД;

в) наличие других заболеваний, приводящих к развитию иммунодефицита (в т. ч. первичный иммунодефицит, длительный прием цитостатических препаратов, аутоиммунные заболевания)

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн работы, состоящий из нескольких направлений (Рисунок 1).

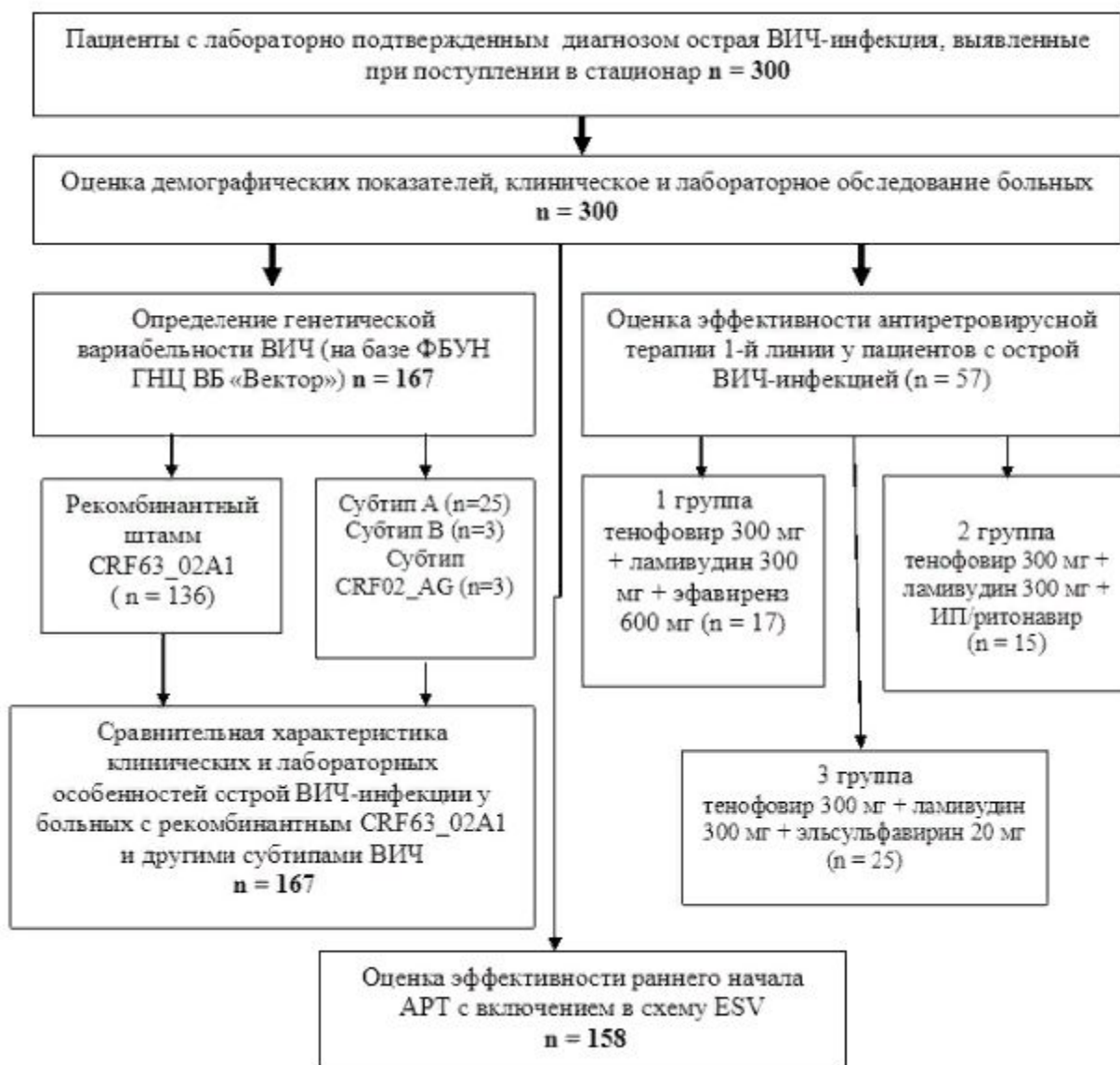


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Общепризнанным стандартом подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции у больного в РФ является тест «иммунный блот» (ИБ), который при острой

ВИЧ-инфекции в первые недели болезни в фазе «серологического окна» оказывается сомнительным или отрицательным. В случаях диагностики острой инфекции он дает запоздалые положительные результаты: антитела к ВИЧ выявляются только через 5 недель и позже после инфицирования. При этом методом ИФА антитела к ВИЧ обнаруживаются, а иммуноблотом ВИЧ-инфекция не подтверждается, и нередко данная ситуация расценивается как отсутствие ВИЧ-инфекции, а ИФА считается ложноположительным. В регламентирующих документах до 2019 г. не было соответствующих указаний, как поступать с данной категорией ИФА-положительных пациентов. ПЦР-метод с определением РНК ВИЧ в крови не являлся обязательным для диагностики ВИЧ-инфекции в таких случаях. Чаще всего диагноз ВИЧ-инфекции не выставлялся, и больные с нераспознанной острой ВИЧ-инфекцией с отрицательным или сомнительным ИБ на учет в Центр СПИД не попадали, АРТ не получали. При этом они имели высокую вирусную нагрузку и являлись опасными источниками ВИЧ-инфекции. На основании вышеизложенного, еще до утверждения в 2019 г. Клинических рекомендаций Минздрава России «ВИЧ – инфекция у взрослых», в октябре 2017 г., т. е. после объединения Центра по профилактике и борьбе со СПИД с ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1», был издан приказ № 295 «Об организации ранней диагностики ВИЧ-инфекции», где был утвержден алгоритм обследования и лечения больных с острой ВИЧ-инфекцией. С октября 2017 г. на базе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» все пациенты, поступающие в стационар, тестировались на ВИЧ-инфекцию в соответствии с разработанным алгоритмом.

Алгоритм для лабораторной верификации острой ВИЧ-инфекции:

1 этап: Определение суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ + антигена p24 с помощью ИФА в сыворотке крови (автоматический иммуноферментный анализатор «FreedomEVOlyzer 200», тест-система Murex HIV Ag/Ab Combination и Genscreen Ultra HIV Ag/Ab). При получении положительного результата анализ проводился с той же сывороткой двукратно. При получении хотя бы еще одного положительного результата, сыворотка направлялась на иммунный блоттинг.

2 этап: Для подтверждения специфичности первичного положительного результата использовали метод иммунного блоттинга (тест система NEW LAV BLOT, производитель Биорад Франция). При отрицательном или сомнительном результате ИБ и положительном результате на комбинированной тест системе АТ/АГ ИФА, проводился забор крови у пациента для исследования методом ПЦР на РНК ВИЧ.

3 этап: Обнаружение генетического материала ВИЧ с помощью ПЦР. Для количественного определения РНК ВИЧ использовали автоматические станции для пробоподготовки образцов (COBAS® AmpliPrep/Instrument); для амплификации и количественной детекции (COBAS® TaqMan®). Данный тест способен выявлять концентрацию РНК ВИЧ-1 в широком диапазоне, в том числе достоверно определяет РНК ВИЧ-1 в линейном интервале 20 – 10 000 000 копий РНК/мл.

Таким образом, при получении положительного результата ИФА АТ/АГ, отрицательного или сомнительного ИБ и последующего обнаружения методом ПЦР РНК ВИЧ в крови, а также данных эпидемиологического анамнеза и клинического осмотра врачом-инфекционистом устанавливался диагноз «Острая ВИЧ-инфекция». В последующем, согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10, диагноз дополнительно подтверждался методом ИБ.

Пациенты были отобраны в исследование методом сплошной выборки. *На первом этапе определены основные эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у госпитализированных взрослых в НСО в 2017–2019 гг.* В исследование включено 300 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 81 года. Обследованы 162 мужчины (54 %) и 138 женщин (46 %). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НСО ГИКБ № 1. Наряду с верификацией диагноза острой ВИЧ-инфекции всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Оно включало оценку клинических симптомов в динамике, анализ гемограммы, биохимическое исследование, определение содержания CD4+ лимфоцитов в крови (Малтитест MultitestCD3/8/45/4 withTruCountTubes производства Becton,

Dickinson and Company Biosciences, USA). Определение стадии ВИЧ-инфекции осуществлялось с учетом классификации В. И. Покровского (2001).

На втором этапе для определения генетической variability ВИЧ в образцах крови у 167 из 300 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией проводилось исследование ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса. Проведена сравнительная характеристика клинических проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции, вызванной новым субтипом у 136 больных острой ВИЧ-инфекцией, по сравнению с таковыми у 25 больных с «классическим» ВИЧ-1 субтипом А. Вследствие малого количества больных с «азиатским» субтипом В (3 человека) и субтипом 02_AG (3 человека) их объединили с 25 пациентами острой ВИЧ-инфекцией, вызванной субтипом А. Таким образом, группа сравнения представлена 31 больным с ВИЧ-1 субтипом А и редкими генетическими вариантами.

На третьем этапе проводилась оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией. Для решения вопроса о формировании приверженности к АРТ пациентов мы проанализировали несколько схем «стартовой» терапии, понимая, что основной причиной прекращения начатой терапии являются развивающиеся у больных нежелательные явления на принимаемые препараты. Было сформировано 3 группы пациентов: 1 группа из 17 человек получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + эфавиренз 600 мг; 2 группа из 15 пациентов получали альтернативную схему 1 ряда тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ингибиторы протеаз, бустированные ритонавиром; 3 группа из 25 человек получали схему, включавшую тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + элсульфавирин 20 мг. Полученные более эффективные результаты терапии в группе пациентов, получающих в качестве третьего препарата в АРТ элсульфавирин. В связи с этим, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией выбрана наиболее предпочтительная схема АРВТ: тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, элсульфавирин 20 мг. Прием препаратов однократный в сутки. На терапию на этапе стационара взято 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. В течение двух

лет проводилась оценка динамики клинико-лабораторных показателей у больных острой ВИЧ-инфекцией при раннем назначении данной схемы АРТ.

2.2 Общеклинические методы

Обследование больных включало:

- 1) сбор жалоб при опросе;
- 2) сбор анамнеза болезни с уточнением предполагаемого срока от момента заражения ВИЧ-инфекцией до начала клинических проявлений и госпитализации в стационар;
- 3) сбор анамнеза жизни с уточнением характера сопутствующих соматических заболеваний;
- 4) уточнение эпидемиологического анамнеза с учетом риска заражения ВИЧ-инфекцией. При опросе выяснялись район Новосибирской области, где проживает пациент, сроки, в которые больной подвергся заражению ВИЧ и обстоятельства заражения (длительность и кратность употребления наркотических веществ и т. д.);
- 5) объективный осмотр больного проводился с использованием общепринятых методов обследования органов и систем, позволяющих выявить отдельные симптомы и синдромы болезни;
- 6) определение стадии ВИЧ-инфекции осуществлялось с учетом классификации В. И. Покровского (2001) в зависимости от продолжительности заболевания, степени изменения общего состояния и выраженности основных симптомов болезни. Оценивали клинические симптомы на догоспитальном этапе и в стационаре на фоне проводимой терапии.

2.3 Лабораторные методы исследования

Общеклиническое исследование

Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Оно включало оценку клинических симптомов в динамике, анализ гемограммы, биохимическое исследование.

Исследование общего анализа крови проводилось на гематологическом анализаторе Dirui 6800 (Китай), общего анализа мочи – на анализаторе мочи Lauga (Эрба, Чехия), биохимические тесты выполнены на анализаторе Furuno CA 400, используя наборы реактивов Вектор-Бест (Россия). Исследование системы гемостаза на коагулометре СА 660 (Систекс) (Таблица 1).

Таблица 1 – Биохимические тесты, использованные в работе, и их референсные значения

Показатель	Метод	Референсные значения	Единицы измерения
АЛТ	кинетический УФ	0–40	ед/л
АСТ	кинетический УФ	0–38	ед/л
Общий билирубин	Иендрашика модифицированный	0–20,5	мкмол/л
ГГТП	кинетический УФ	0–50	ед/л
ЩФ	кинетический УФ	70–270	ед/л
Общий белок	биуретовый	65–85	г/л
Альбумин	бромкризильный зеленый	35–50	г/л
Мочевина	кинетический УФ	2,5–8,3	ммол/л
Креатинин	метод Яффе	53–115	мкмол/л
Фибриноген	Клоттинговый	0–4	г/л
СРБ	Латексный	0–5,0	мг/л
ПТИ	Клоттинговый	85–110	%

При изменении показателей и/или появлении клинических признаков, указывающих на патологию печени, кровь больных исследовалась на маркеры вирусных гепатитов В и С методом ИФА.

2.3.1 Молекулярно-генетические и серологические методы исследования на ВИЧ и вторичные заболевания

Работа по генотипированию ВИЧ-1 выполнена в рамках Государственного задания 2/16 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»).

Для определения генотипа ВИЧ-1 вирусную РНК изолировали из 200 мкл плазмы крови с использованием наборов Реал-Бест ДельтаМаг (Вектор-Бест, Россия). Амплификацию проводили с применением лиофилизированных наборов МастерМиксРТ (Вектор-Бест, Россия) и лабораторного набора праймеров, которые позволяли получить для каждого клинического образца фрагмент гена *pol* ВИЧ-1, кодирующий область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1 300 нт). Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводили на автоматическом секвенаторе 3 130 × 1 (Applied Biosystems, США). Расшифрованные фрагменты ВИЧ-1 собирали с помощью программы Sequencher 4.1 software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (Los Alamos HIV-1 database) с применением программ Clustal W Multiple alignment и Bio Edit software 7.2.5. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighbor-joining method, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры [166].

По показаниям проводились бактериологические, серологические, молекулярно-биологические и инструментальные исследования для диагностики вторичных заболеваний и вирусных гепатитов А, В и С, ЦМВ и ВЭБ-инфекции.

Лабораторные исследования выполнялись при личном участии автора на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» в иммуноферментной лаборатории (заведующий ИФА лабораторией Мельникова О. В.) и ПЦР-лаборатории (заведующий ПЦР-лабораторией Воротова М. В.). На базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (заведующий лабораторией ретровирусов канд. биол. наук

Гашникова Н. М.) проводилось генотипирование ВИЧ.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили, используя программы Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых параметрических показателей (M) и среднюю ошибку (m). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни (U -критерий) и Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую значимость различий (p) для качественных показателей определяли с помощью χ^2 Пирсона. Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний ТТФ (Точный критерий Фишера) для получения значения достигнутого уровня значимости p . Для определения шансов благоприятного исхода вычисляли ОШ (отношение шансов), их 95 % доверительные интервалы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017–2019 гг. ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ БОЛЬНЫХ В ОСТРОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Эпидемиологическая ситуация в Новосибирской области по ВИЧ-инфекции в 2017–2019 гг. оставалась неблагоприятной, продолжалось распространение вируса иммунодефицита человека среди населения и увеличение кумулятивного числа инфицированных [37, 38, 39].

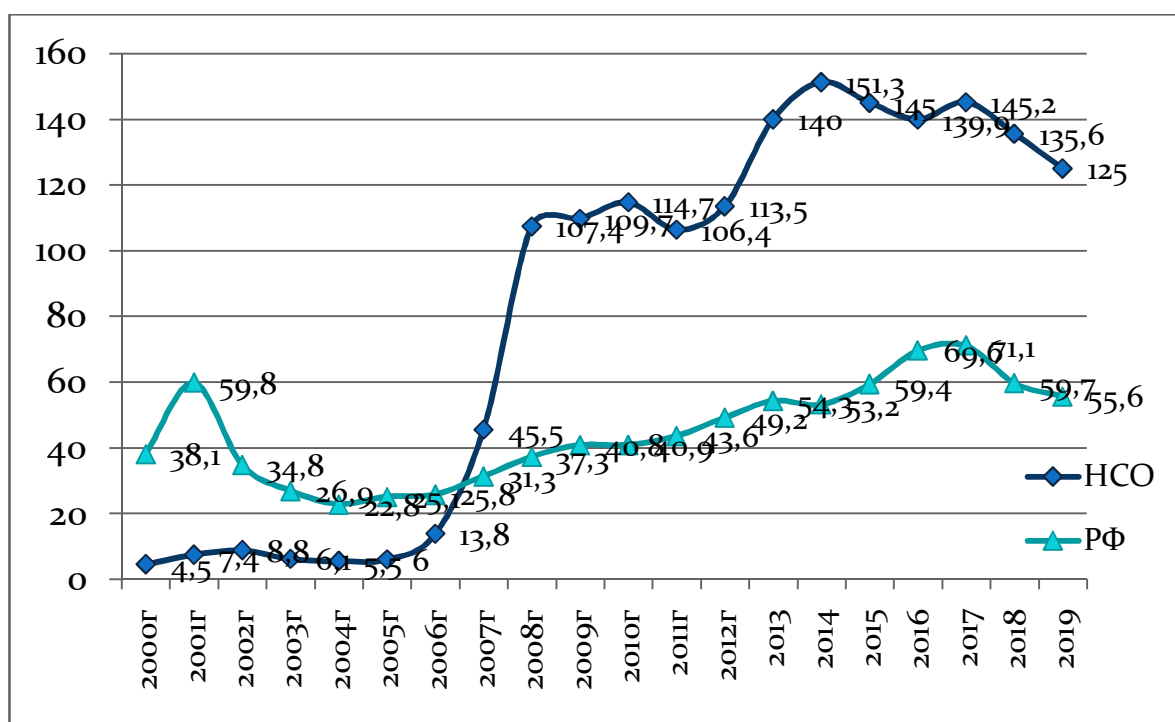


Рисунок 2 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ и Новосибирской области за 10 лет (показатель на 100 тыс. населения)

Несмотря на то, что с 2018 г. впервые за много лет наметилась тенденция к стабилизации ситуации в виде снижения количества впервые выявленных ВИЧ-инфицированных (в 2017 г. – 4 011; в 2018 г. – 3 770; в 2019 г. – 2 540). Однако за такой короткий период времени мы не можем сделать заключение о стабилизации заболеваемости в Новосибирской области по ВИЧ-инфекции (Рисунок 2). Традиционно заболеваемость в регионе остается одной из самых

высоких и превышает среднероссийский показатель, практически, в 2 раза, и средний показатель заболеваемости по СФО на 7 % (в 2019 г.) (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией по регистрации новых случаев за 2017–2019 гг. по Новосибирской области, РФ и Сибирскому Федеральному Округу

Показатели	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Зарегистрировано ВИЧ-инфицированных (абс.)	4 011	3 770	2 540
Показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) по регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции	145,2	135,6	125,0
Заболеваемость по РФ (на 100 тыс. населения)	60,53	59,7	55,6
Средняя заболеваемость по СФО (на 100 тыс. населения)	123,3	113,0	97,74

По сравнению с общероссийскими показателями, эпидемиологическая ситуация с ВИЧ-инфекцией остается неблагоприятной.

За последние 3 года отмечается значительный рост полового пути инфицирования ВИЧ-инфекцией (Рисунок 3).

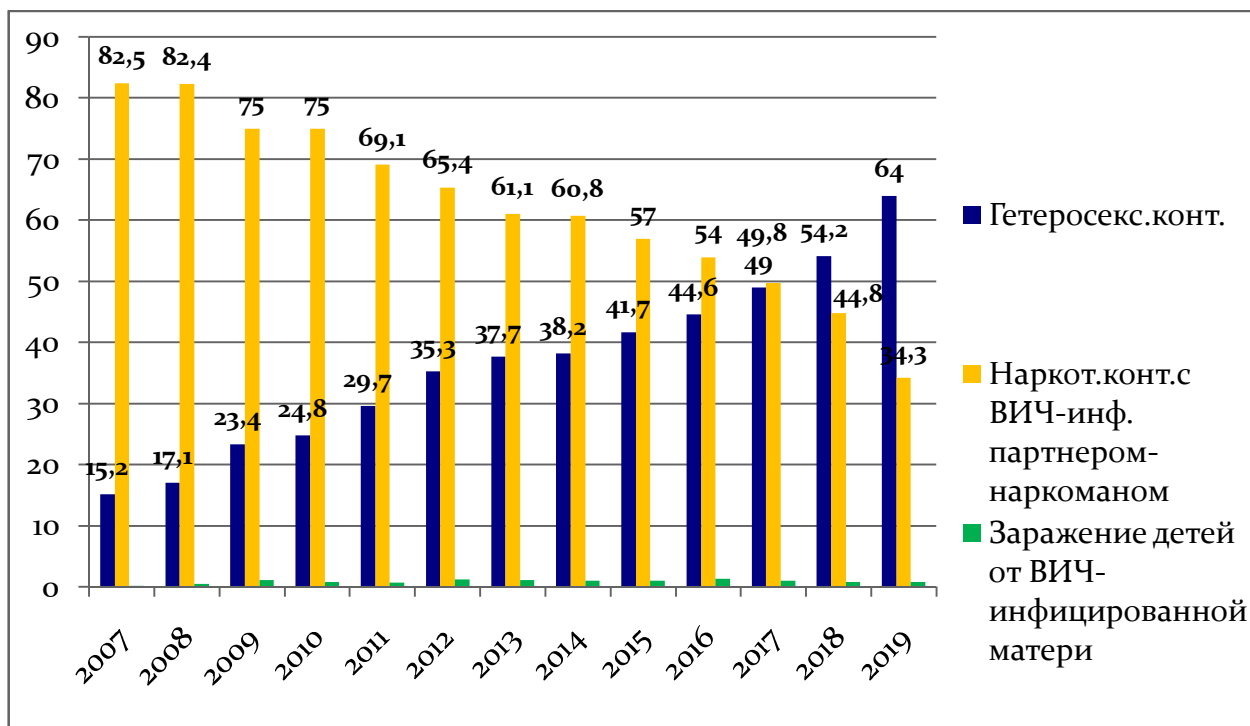


Рисунок 3 – Особенности эпидемического процесса в Новосибирской области с учетом путей передачи ВИЧ-инфекции (показатель на 100 тыс. населения)

Если до 2017 г. в эпидемическом процессе традиционно преобладал парентеральный путь передачи (при совместном немедицинском внутривенном употреблении наркотиков и других психоактивных веществ с ВИЧ-положительным партнером), и ВИЧ-инфекция считалась «болезнью наркоманов», то в 2017 г. доли парентерального и полового пути оказались равнозначными (48,9 % – половой, 50 % – парентеральный), а с 2018 г. половой путь передачи ВИЧ-инфекции стал доминировать над парентеральным (в 2018 г. – 54,2 %, в 2019 г. – 64,7 %) (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика путей передачи ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017–2019 гг.

Пути передачи	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Парентеральный путь	2 001 (50 %)	1 689 (44,8 %)	872 (34,3 %)
Половой путь	1 959 (48,9 %)	2 044 (54,2 %)	1 643 (64,7 %)
Вертикальный путь	43 (1,1 %)	31 (0,8 %)	21 (0,8 %)
Грудное вскармливание	11 (25,5 %)	3 (9,7 %)	4 (19 %)

Данный факт свидетельствует о преодолении барьера распространения инфекции в уязвимых группах и выходе ее в общую популяцию, затрагивая социально адаптированную часть населения. Рост показателя удельного веса ВИЧ-инфицированных среди работающих в течение последних трех лет подтверждает эту закономерность (Таблица 4). С 2011 г. данный показатель увеличился в 4,2 раза (в 2011 г. – 9,5 %; в 2019 г. – 40,3 %).

Таблица 4 – Распределение ВИЧ-инфицированных по социальным группам в динамике за 2017–2019 гг.

Категории обследованных	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Неработающие	1 836 (45,8 %)	1 989 (53 %)	1 147 (45,1 %)
Работающие	1 633 (40,7 %)	1 288 (34,1 %)	1 025 (40,3 %)
ГУФСИН России по Новосибирской области	300 (7,5 %)	277 (7,3 %)	217 (8,5 %)

В возрастной структуре населения продолжает удерживаться устойчивая тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией у наиболее репродуктивной и трудоспособной его части (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение ВИЧ-инфицированных по возрастам в динамике за 2017–2019 гг.

Годы	2017		2018		2019	
Возрастные группы (лет)	Абс. число	Уд. вес группы %	Абс. число	Уд. вес группы %	Абс. число	Уд. вес группы %
0–14	43	1,1	33	0,9	26	1,0
15–19	48	1,2	37	1,0	28	1,1
20–24	221	5,5	192	5,1	112	4,4
25–29	614	15,3	485	12,9	314	12,4
30–34	926	23,1	874	23,2	506	19,9
38–39	938	23,4	898	23,8	597	23,5
40–44	610	15,2	565	15,0	416	16,4
45–49	284	7,1	312	8,3	255	10,0
50 и старше	326	8,1	371	9,8	286	11,2
Анонимы	1	0,03	3	0,07	—	—
Всего	4 011	100,0	3 770	100,0	2 540	100,0

Продолжает регистрироваться заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди детей до 17 лет. В 2017 г. выявлено 58 новых случаев ВИЧ-инфекции, в 2018 г. – 40, в 2019 г. – 40, регистрируется половой путь заражения среди подростков. За анализируемые три года отмечена тенденция к некоторому снижению заболеваемости подростков – на 32,8 % с показателя 10,47 в 2017 г. до уровня 6,91 на 100 тыс. населения в 2018 и 2019 гг.

Последние 3 года в НСО остается стабильным количество ВИЧ-инфицированных женщин, забеременевших и родивших детей (в 2017 г. – 639, в 2018 г. – 699, в 2019 г. – 695), при этом кумулятивно 92 из них не состояли на учете в Центре СПИДа и не получали АРВТ (Таблица 6). Впервые выявлены по 109 коду (код обследования на ВИЧ-инфекцию по беременности) в 2017 г. 273 женщины, что составило 6,8 % от всех выявленных, в 2018 г. – 218 (5,8 %), в 2019 г. – 159 (4,6 %).

Таблица 6 – Динамика по беременности и родам у ВИЧ-инфицированных женщин в 2017–2019 гг.

Обследованные группы	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Беременные ВИЧ-позитивные женщины (всего)	639	699	695
Из них не состояли на учете в Центре СПИДа	30 (5,7 %)	34 (6,0 %)	28 (5,3 %)
Новорожденные от ВИЧ позитивных матерей	535	561	526

В 2017 г. диагноз ВИЧ-инфекции установлен новорожденным детям в 1,1 % случаев (43 ребенка), из них инфицировались при грудном вскармливании 11 детей. В 2018 г. ВИЧ-инфекция среди новорожденных зарегистрирована в 0,8 % случаев – 31 ребенок, из них инфицировались при грудном вскармливании 3 ребенка. В 2019 г. ВИЧ-инфекция новорожденным установлена в 0,8 % случаев – 21 ребенку, из них инфицировались при грудном вскармливании 4 ребенка. Кумулятивное количество детей от 0 до 17 лет с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция за весь период наблюдения – 664 больных, из них детей от 0 до 14 лет – 445 человек, подросткового возраста (15–17 лет) – 219. Одним из целевых показателей Государственной Стратегии по предотвращению распространения ВИЧ-инфекции является охват трехэтапной химиопрофилактикой ВИЧ-инфицированных матерей и их новорожденных для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду. Известно, что при снижении вирусной нагрузки менее 1 000 копий/мл к родам риск передачи ВИЧ-инфекции значительно снижается и составляет менее 1 %, а при достижении неопределяемой вирусной нагрузки, практически, сведен к нулю. Но остается проблемным контингент социально адаптированных женщин, которые на протяжении всей беременности состояли на учете в женской консультации, регулярно обследовались, в том числе на ВИЧ-инфекцию, с получением негативных результатов, но были инфицированы половыми партнерами в 3 триместре беременности, прошли в родах в «серонегативном окне», и, соответственно, не получили вместе с новорожденным ни одного этапа химиопрофилактики, или были инфицированы в послеродовом периоде и

передали ВИЧ-инфекцию ребенку через грудное вскармливание. В 2017–2019 гг. кумулятивно 18 детей были заражены ВИЧ-инфекцией через грудное вскармливание. Своевременные и правильные действия медицинских работников при возможных маловыраженных или стертых клинических проявлениях острой ВИЧ-инфекции у женщин или их половых партнеров позволила, хотя бы, в части случаев избежать инфицирования детей.

Одной из главных проблем остается поздняя диагностика ВИЧ-инфекции. В 2017 г. из 4 011 впервые выявленных пациентов у 2 294 (57,2 %) установлена поздняя стадия заболевания. В 2018 г. из 3 770 пациентов на поздней стадии выявлены 2 126 (56,4 %), в 2019 г. данный показатель несколько снизился, но остается значительным – из 3 488 заболевших соответственно 941 человек (27 %).

Несмотря на прогресс в развитии АРТ – создание высоко эффективных, с высоким барьером резистентности препаратов, имеющих низкий уровень побочных реакций, наличие комбинаций препаратов в «одной таблетке», остается высоким уровень смертности от ВИЧ-инфекции. Кумулятивно за 3 года в НСО умерло 4 578 человек, при этом большая половина из них по причине сочетанной инфекции ВИЧ + туберкулез. С диагнозом «СПИД» за 3 года умерло 816 больных, из них 85 человек были впервые взяты на учет на поздних сроках болезни – в последний год жизни, когда и была выявлена ВИЧ-инфекция (Таблица 7). Число умерших только в 2019 г. на фоне проводимой АРТ составило 638 человек (55,5 %).

Таблица 7 – Динамика летальности от ВИЧ-инфекции в Новосибирской области за 2017–2019 гг.

Группы умерших больных	2017 г.	2018 г.	2019 г.
Умерло (абс.)	1 048	2 380	1 150
ВИЧ + ТБС	729 (69,6 %)	1 029 (43,3 %)	629 (54,7 %)
СПИД	333 (31,8 %)	302 (12,7 %)	181 (15,3 %)
Из них взяты на учет в поздние сроки ВИЧ-инфекции	42 (4 %)	14 (0,6 %)	29 (2,5 %)

Позднее назначение АРТ больным с 4 стадией ВИЧ-инфекции в большинстве случаев кардинально не влияло на продолжительность жизни пациентов. Это связано с выраженным иммунодефицитом, приводящим к необратимому истощению пула CD4 лимфоцитов. Назначение АРТ в острой стадии ВИЧ-инфекции или субклинической 3 стадии увеличивает продолжительность жизни и улучшает ее качество.

В связи с вышеизложенным перспективной является диагностика ВИЧ-инфекции в острой стадии.

По причине ее «многоликости» и отсутствия патогномоничных симптомов до начала данного клинического исследования в Новосибирской области ВИЧ-инфекция в острой стадии регистрировалась крайне редко. Так, в 2013 г. в НСО было зарегистрировано всего 33 случая за год, в 2014 г. – 35, в 2015 и 2016 гг. – по 26 случаев за год. 24 октября 2016 г. в Новосибирске произошло объединение Центра СПИД с ГБУЗ НСО ГИКБ № 1. В связи с этим появилась возможность объединения в одном лечебном учреждении амбулаторной и стационарной помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с организацией преемственности передачи актуальной информации о пациентах между стационарным и амбулаторным этапами оказания медицинской помощи. Мы обратили внимание на сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции. Фактически, она была запоздалой, либо отсутствовала, т. к. не было соответствующих указаний в регламентирующих документах, определяющих рациональную тактику обследования и дальнейшего ведения данной категории больных.

Тактика врачей по регламентирующим документам была следующей: когда у пациента на каком-либо этапе обследования выявлялся положительный ИФА на ВИЧ, ему при отрицательном или сомнительном результате иммунного блоттинга рекомендовалось явиться в Центр СПИД для повторного обследования на ВИЧ-инфекцию через 2–3 недели. При положительном результате иммуноблота ставился диагноз ВИЧ-инфекции, и происходила ее регистрация с присвоением эпидемиологического номера в медицинской карте. После ретроспективного

отслеживания пациентов с положительным результатом ИФА и отрицательным или сомнительным анализом иммуноблота, прошедших через стационар в 2016 г. и первой половине 2017 г., направленных нами до объединения в Центр СПИД, оказалось, что только 20 % (6 человек из 30 направленных пациентов) явились в сроки от 1 до 6 месяцев после выписки из стационара для дообследования в Центр СПИДа, где им диагноз был подтвержден. Еще 4 пациента, что составило 13 %, встали на учет в данном учреждении в последующие 4 года, остальные не встали на учет. Необходимость максимально ранней постановки диагноза острой ВИЧ-инфекции и раннего начала АРТ данной категории пациентов, прежде всего по эпидемиологическим показаниям, была очевидной. Однако, на тот момент не существовало регламентирующих документов Минздрава России, позволяющих регистрировать ВИЧ-инфекцию на стадии отрицательного результата иммуноблота. Поэтому на территориальном уровне 12.10.2017 в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» был издан приказ № 295 «Об организации ранней диагностики ВИЧ-инфекции», где определено обязательное обследование на ВИЧ всех пациентов, поступающих в стационар и представлен алгоритм обследования больных с острой ВИЧ-инфекцией, включающий в себя:

- 1) обследование пациентов поликлиник и стационара на ВИЧ методом ИФА;
- 2) при положительном результате ИФА проводится тест на ВИЧ методом иммуноблотинга (ИБ);
- 3) при отрицательном или сомнительном результате ИБ исследование крови на РНК ВИЧ методом ПЦР (у госпитализированных пациентов), либо постановка из имеющейся крови реакции на p24 (на амбулаторном этапе);
- 4) при положительном результате ПЦР консультация психолога, врача Центра СПИДа и максимально раннее, на 2-3 день от постановки диагноза начало АРТ;
- 5) в случае амбулаторного обследования при положительном результате p24, немедленное направление пациента в Центр СПИДа для дообследования на

РНК ВИЧ, проведения консультации и назначения АРТ.

С октября 2017 г. на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» все пациенты, поступающие в стационар, тестировались на ВИЧ-инфекцию в соответствии с представленным алгоритмом. По результатам данного обследования, с октября 2017 г. зарегистрировано 35 случаев острой ВИЧ-инфекции, а в 2018 г. это число составило 137, в 2019 г. возросло до 162 случаев. В следующей главе представлена эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика 300 манифестных случаев острой ВИЧ-инфекции у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар в течение указанных 3 лет.

Помимо этого, на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД проводилось исследование сывороток крови пациентов из других ЛПУ на антитела к ВИЧ. В случаях положительного результата ИФА и отрицательного – иммуноблота с 2018 г. осуществлялось дополнительное исследование на белок p24. В 2018 г. по 102 коду (обследование пациентов, употребляющих психоактивные вещества) выявлено 14 положительных результатов ИФА, из них у 9 человек выявлен p24. По 104 коду (обследование больных с заболеваниями, передающимися половым путем) из 33 положительных результатов ИФА у 18 выявлен p24. По 109 коду (обследование беременных) из 107 беременных с положительным ИФА p24 был выявлен у 10 человек. По 113 коду (обследование по клиническим показаниям) из 159 положительных результатов методом ИФА у 115 выявлен ранний белок p24. Из 470 положительных ИФА, обследуемых по 118 коду (прочий контингент, в том числе лица, идущие на инвазивные вмешательства), положительный p24 выявлен у 159 человек. Из 37 человек, обследуемых по 200 коду (мигранты, в т. ч. дети) и имеющих положительные результаты ИФА, у 2 выявлен ранний белок p24.

Таким образом, в 2018 г. в соответствии с представленным алгоритмом обследования нами было выявлено среди населения города и области 200 человек с острой ВИЧ-инфекцией на стадии 2А (из них 10 беременных) и 115 человек на стадии 2Б (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты скринингового обследования на ВИЧ пациентов в ЛПУ НСО в 2018 г.

КОД	ИФА	+p24
102	14	9
104	33	18
108	17	0
109	107	10
112	10	1
113	159	115
118	470	159
120	9	1
200	37	2

По полученным результатам в соответствующие медицинские учреждения были направлены «сигнальные извещения» с рекомендациями немедленного направления данных пациентов в Центр по профилактике и борьбе со СПИД. В течение двух недель в Центр СПИД явились 34 пациента, из них 10 беременных. Последним после окончательного подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции, стадии 2А, была своевременно начата химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду. 9 пациентам с 2А стадией и 15 пациентам с 2Б острой ВИЧ-инфекции, была назначена АРТ, регистрация диагноза у данных пациентов осуществлялась по мере получения положительного результата иммуноблотинга. Эти пациенты не вошли в данное клиническое исследование. За последующие 6 месяцев в Центре СПИД из всех выявленных по указанным кодам встали на учет 181 пациент, что в совокупности составило 68,2 %. При регистрации после полного клинико-лабораторного обследования им был поставлен диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 3 субклиническая.

Таким образом, в НСО продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции. В структуре данной нозологической формы в НСО очевидна определенная доля больных острой ВИЧ-инфекцией, особенности которой требуют изучения. Диагностика ВИЧ-инфекции на ранней стадии заболевания до 2018 г. в НСО, как и в РФ в

целом, осуществлялась достаточно редко. В 2019 г. Минздравом России утверждены «Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых», где прописан алгоритм обследования пациентов с подозрением на острую ВИЧ-инфекцию, в том числе включая ИФА-антиген p24 и ПЦР РНК ВИЧ. Согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10, диагноз дополнительно должен подтверждаться методом иммуноблоттинга [54].

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Среди 300 обследованных пациентов с острой ВИЧ-инфекцией преобладали лица молодого, трудоспособного и сексуально-активного возраста (18–40 лет) – 79,3 % (9 больных в возрасте до 20 лет, 99 – в возрасте от 21 до 30 лет, 130 – в возрасте от 31 до 40 лет) (Рисунок 4). Женщин среди обследованных было 46 % (138), мужчин 54 % (162). Следует также отметить выявление лиц старше 40 лет и даже более 60 лет (2,3 %), что определяет настороженность на диагностику ВИЧ-инфекции в любом возрасте.

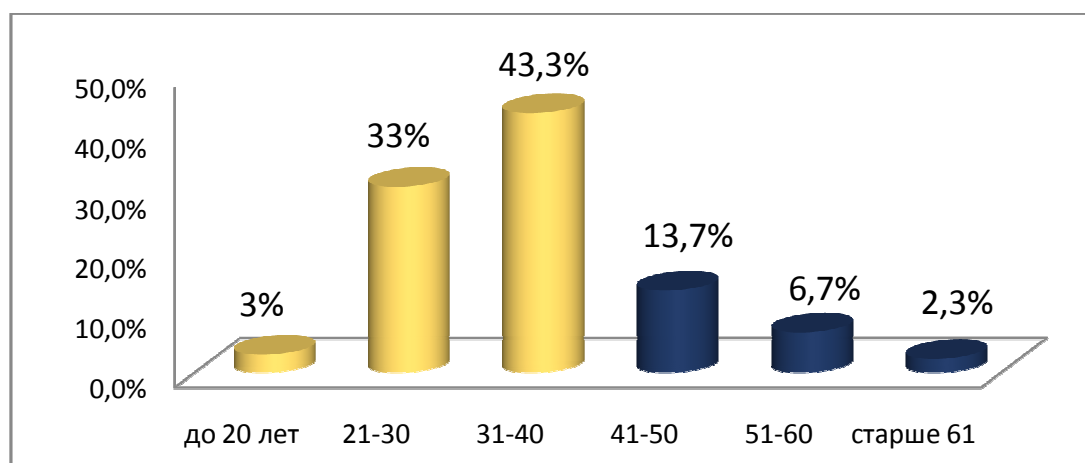


Рисунок 4 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом возраста

При анализе путей инфицирования установлено, что половой путь чаще регистрировался у женщин – 77,0 % (106) по сравнению с 41,0 % (66) у мужчин ($p < 0,001 \chi^2$), а парентеральный путь (инъекционные потребители психоактивных веществ) – чаще у мужчин (54 – 33,0 % против 7 – 5,0 % у женщин) ($p < 0,001 \chi^2$). Для 18,0 % (25) женщин и 26,0 % (42) мужчин не удалось выяснить путь инфицирования (Рисунок 5).

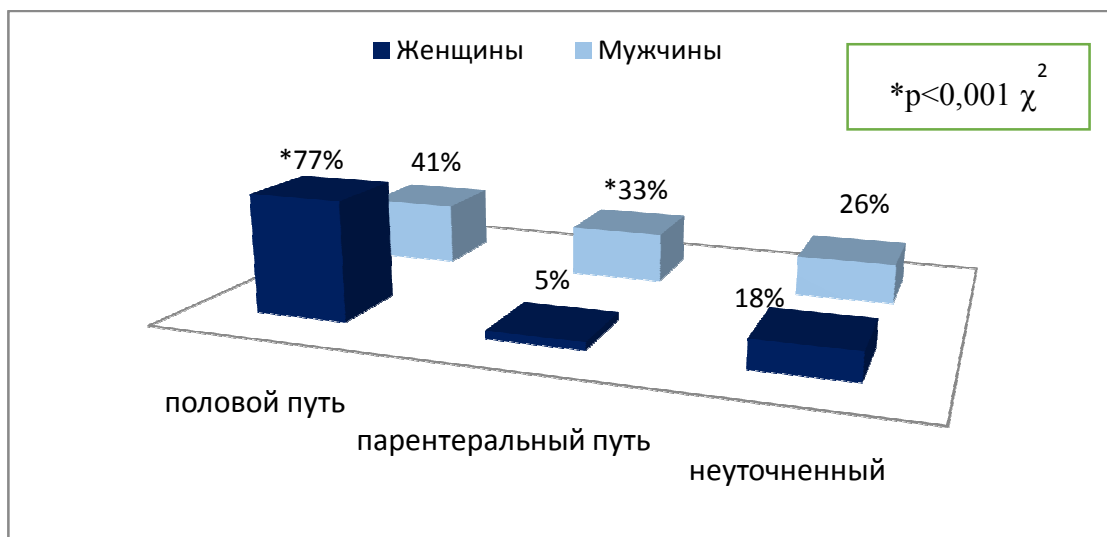


Рисунок 5 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией в зависимости от пути инфицирования

Более половины пациентов – 57,0 % (171) госпитализировались до 5 суток от начала болезни, у остальных сроки госпитализации были поздними и варьировали от 6 до 27 дней (в среднем, $8 \pm 6,2$).

Среди основных симптомов, имеющих у пациентов при госпитализации, наиболее часто встречались: лихорадка, катаральный, экзантемы, гастроэнтеритический и суставной в виде артралгий (Рисунок 6).

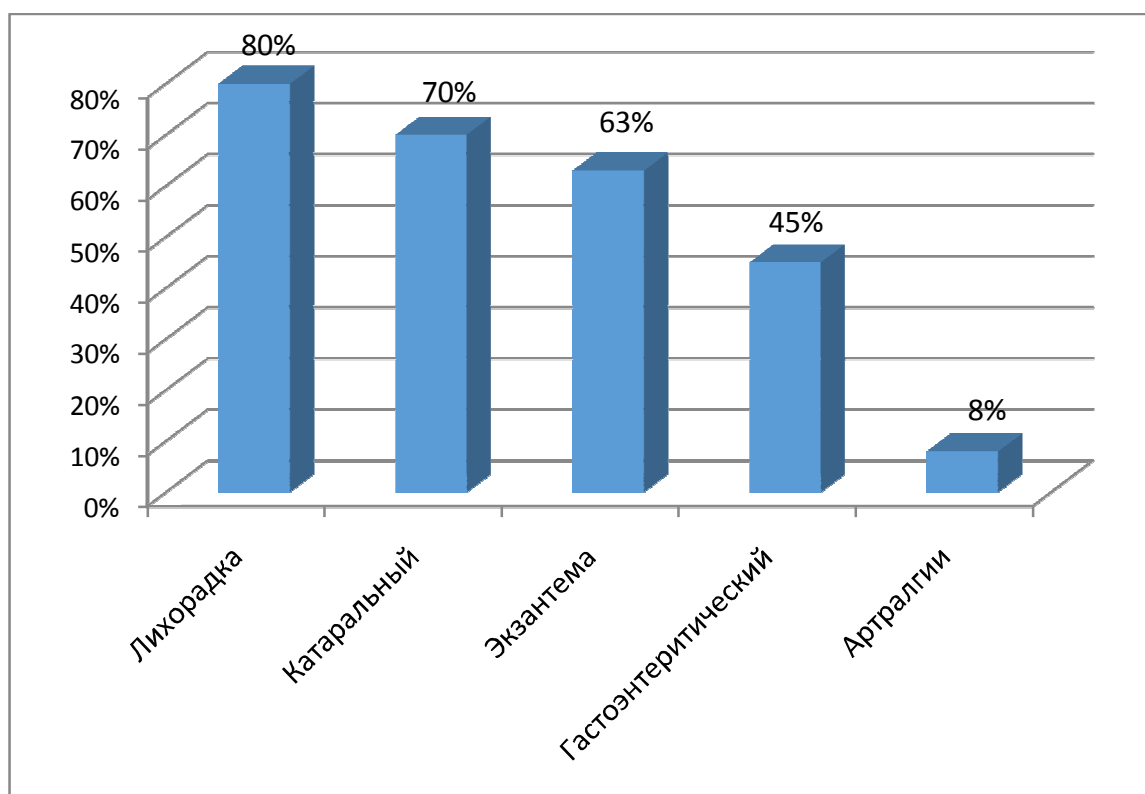


Рисунок 6 – Частота основных синдромов при госпитализации больных с острой ВИЧ-инфекцией (в процентах)

Наиболее частым клиническим симптомом у больных острой ВИЧ-инфекцией оказалась лихорадка, наблюдавшаяся в 296 случаях (98,7 %). Ее продолжительность варьировала от 2 до 32 дней (в среднем – $(8,6 \pm 2,9)$ суток). В случаях отсутствия вторичных заболеваний средняя длительность лихорадки составляла $(5,9 \pm 0,8)$ дня, то есть была той продолжительности, которая обычно наблюдается при гриппе, обычных ОРВИ – не выходит «за рамки» классически протекающих инфекций. Высокая лихорадка регистрировалась у 84,0 % (248), умеренная – у 14,0 % (42), и у незначительной доли – 2 % больных она была субфебрильная (6). Выраженный интоксикационный синдром сопровождал лихорадку у подавляющего большинства больных (80 % – 237 пациентов) (Рисунок 7).

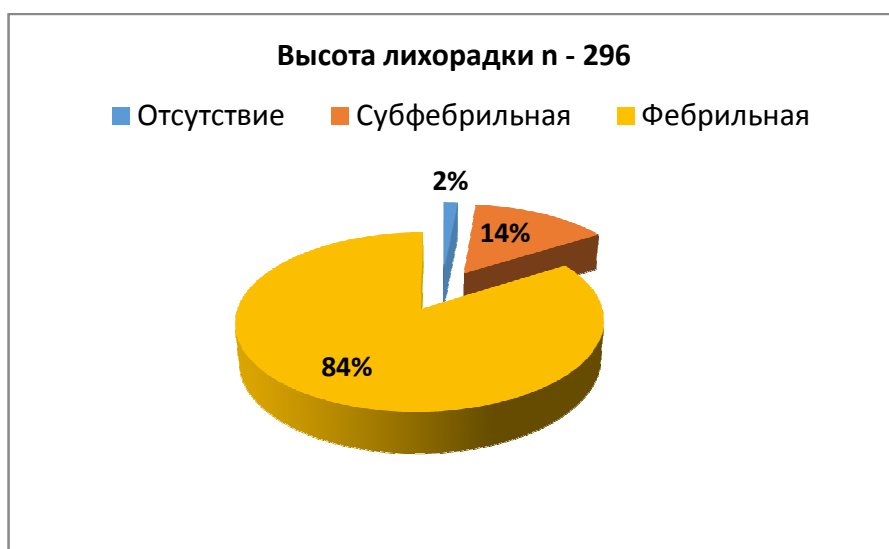


Рисунок 7 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом выраженности лихорадки (в процентах)

Катаральный синдром наблюдался у 210 пациентов (70 %). У 130 больных (48 %) катаральный синдром проявлялся фарингитом, пациенты предъявляли жалобы на боли в горле, клинически имела место яркая гиперемия зева, у больных с выраженными проявлениями экзантемы на мягком и твердом небе на фоне гиперемии выявлялась энантема. У 31 пациента (11,5 %) симптомы фарингита сочетались с ринитом в виде нарушения носового дыхания, а у 27 пациентов (10 %) с наличием катарального конъюнктивита. У 60 пациентов поражение носоглотки проявлялось в виде острого тонзиллита в виде гиперемии и увеличения миндалин 1-2 степени, у половины из них в лакунах миндалин имел место гнойный налет. У 46 пациентов (17 %) катаральный синдром проявлялся частым сухим или влажным кашлем. У 10 % (21) диагностирован афтозный стоматит.

Третьим по частоте клиническим проявлением болезни была экзантема (62,7 % – 188 больных). Сыпь появлялась с 1 по 9 день заболевания, преимущественно на лице и зоне декольте, с последующим распространением на верхнюю половину туловища и верхние конечности. По характеру элементов регистрировалась пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема, она была

неправильной формы, различных размеров (у одних больных мелкая, у других, наоборот, крупная), в 75 % случаев (141) характеризовалась как яркая, обильная, в остальных случаях была бледная, редкая. Сыпь не имела тенденции к сгущению, не сопровождалась кожным зудом и шелушением, не поддавалась действию антигистаминных препаратов, сорбентов, кортикостероидов. Средняя длительность экзантемного синдрома составляла $(8,5 \pm 0,6)$ дней.

Полилимфаденопатия диагностирована более, чем у трех четвертей больных (81,0 % – 243). Сочетание лихорадки с полилимфаденопатией, острым тонзиллитом, наличием атипичных лимфоцитов и моноцитов в крови (мононуклеозоподобный синдром) наблюдалось у 16 % пациентов (48). Диарейный синдром продолжительностью от 1 до 15 дней (средняя длительность составила $(4,6 \pm 0,6)$ суток, т. е. как при обычной острой кишечной инфекции) регистрировался у 41,0 % больных (123). Гепатомегалия и гепатоспленомегалия выявлялись редко – у 9 % пациентов (27), у которых диагностирован хронический гепатит В и/или С.

Наиболее часто отмечались следующие сочетания симптомов:

- 1) лихорадка + экзантема – у 61 пациента (20,3 %);
- 2) лихорадка + лимфаденопатия – у 58 человек (19,3 %);
- 3) лихорадка + лимфаденопатия + экзантема – у 108 пациентов (36 %);
- 4) лихорадка + лимфаденопатия + гепатомегалия + экзантема – у 17 больных (5,7 %);
- 5) лихорадка + гепатомегалия – у 6 человек (2 %);
- 6) лихорадка + экзантема + гепатомегалия – у 2-х пациентов (0,7 %).

В клинике преобладало сочетание лихорадки, экзантемы и лимфаденопатии (Рисунок 8).

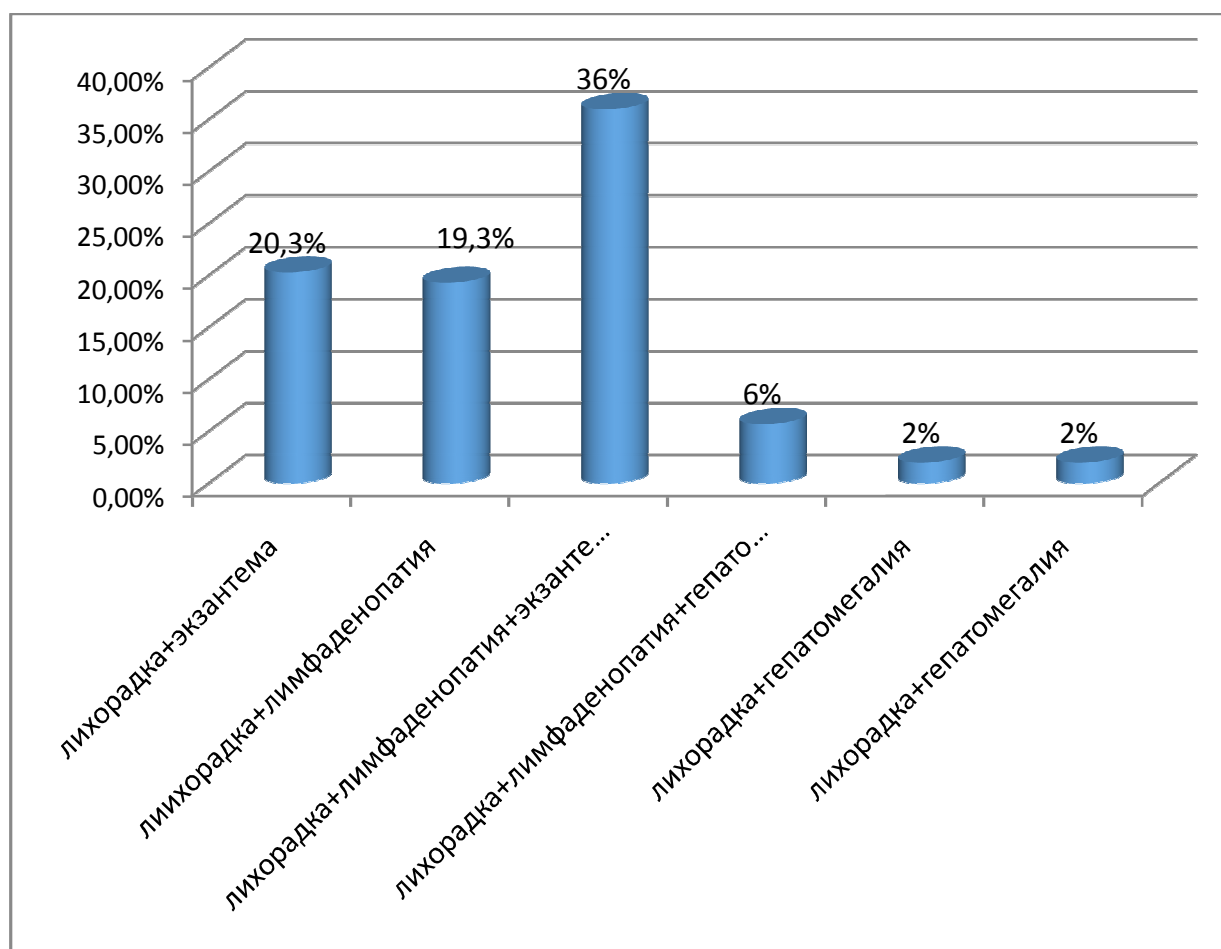


Рисунок 8 – Частота встречаемости основных симптомов при госпитализации пациентов острой ВИЧ-инфекцией в инфекционный стационар

Ни одному больному на догоспитальном этапе не был поставлен диагноз острой ВИЧ-инфекции. Все они направлялись в приемное отделение ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» с диагнозами: псевдотуберкулез (35,0 % – 105), инфекционный мононуклеоз (14,8 % – 44), аллергический дерматит (17,0 % – 51), острая кишечная инфекция (12,6 % – 38), ОРВИ или грипп (20,6 % – 62) (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом ошибочно установленных диагнозов при направлении в стационар (в процентах)

При этом у половины больных (50,3 %), поступающих с диагнозами аллергического дерматита, кишечных инфекций, ОРВИ и гриппа, верифицировать диагноз острой ВИЧ-инфекции позволили только результаты лабораторного обследования, так как проявления и продолжительность имеющихся у них лихорадочного, катарального и диарейного синдромов, экзантемы, не выходили за рамки типичных заболеваний. Если бы данный контингент «диагностических» больных не подвергался обязательному обследованию на ВИЧ, острая фаза заболевания не только не была бы установлена, но даже и не была заподозрена. Такая ситуация и складывалась в течение многих лет, в Новосибирской области – до 2017 г., пока не произошло объединения Центра СПИД с Городской инфекционной клинической больницей № 1. Острая ВИЧ-инфекция до этого времени регистрировалась редко, в виде единичных случаев, в основном, в момент обследования по эпидемиологическим показаниям.

У 20,3 % пациентов (61) выявлены вторичные и сочетанные с ВИЧ-инфекцией заболевания: из них в 3,3 % случаев – сепсис (2), в 3,3 % – серозный менингит (2), в 18 % – реактивация герпетической инфекции (ЦМВ-инфекции – у 3, Herpes Zoster – у 3, и ВЭБ-инфекции у 5 больных), в 31 % случаев развилась внебольничная пневмония стрептококковой и стафилококковой этиологии (19 человек), в 36 % – грибковая инфекция в виде орофарингеального

кандидоза и кандидоза пищевода (22). В 8,2 % случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией впервые выявлен очаговый и инфильтративный туберкулез легких (5). Анамнестически у пациентов не было информации о наличии туберкулеза до манифестации острой ВИЧ-инфекции. По данным Е. С. Елисеевой и соавт. [57], в Приморском крае в 2017 и 2018 гг. выявлено 3 больных с инфильтративной формой туберкулеза легких в стадиях IIБ и В при значительном снижении уровня CD4. Авторы указывают на возможную активацию латентного туберкулеза с появлением ВИЧ-инфекции и важность проблемы коморбидности при данных заболеваниях.

Изменения со стороны гемограммы при поступлении больных в стационар в виде лейкопении установлены у половины пациентов (50,0 % – 150), тромбоцитопении – у 72,6 % (218), сочетанное снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов наблюдалось у 47,7 % (143). Наличие лимфопении регистрировалось у 96 пациентов (32 %), лимфоцитоза – у 99 (33,0 %), атипия клеток лимфоидного ряда – у 36 (12 %) (Рисунок 10).

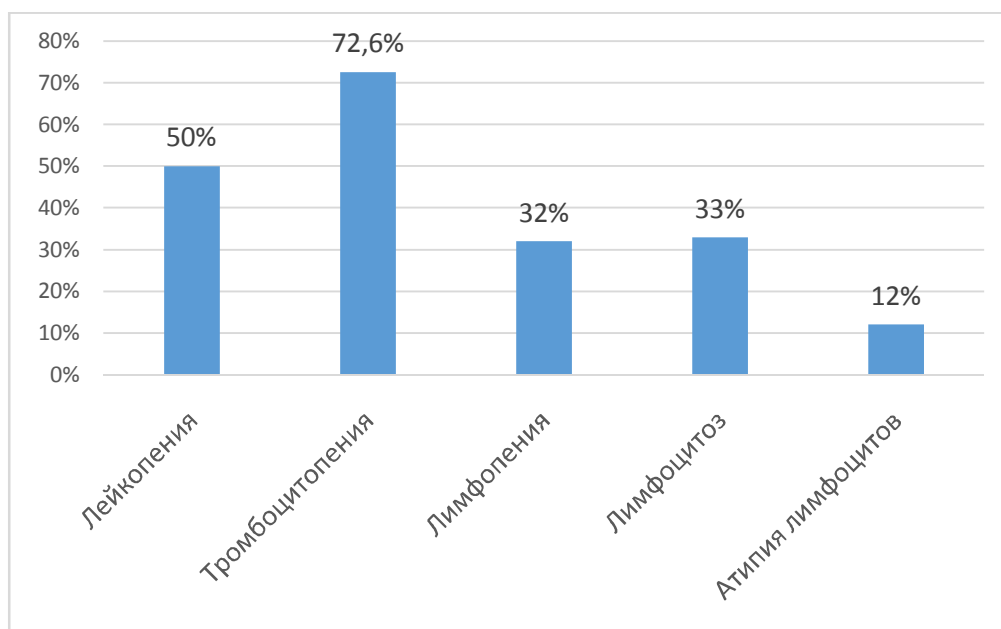


Рисунок 10 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом изменений в гемограмме (в процентах)

У всех больных острой ВИЧ-инфекцией выявлена высокая вирусная нагрузка – от 23 000 до более 10 000 000 копий/мл. При этом у 60,3 % (181) она составляла более 1 000 000 копий/мл, у 38,0 % (114) – более 10 000 000 копий/мл. (Рисунок 11).

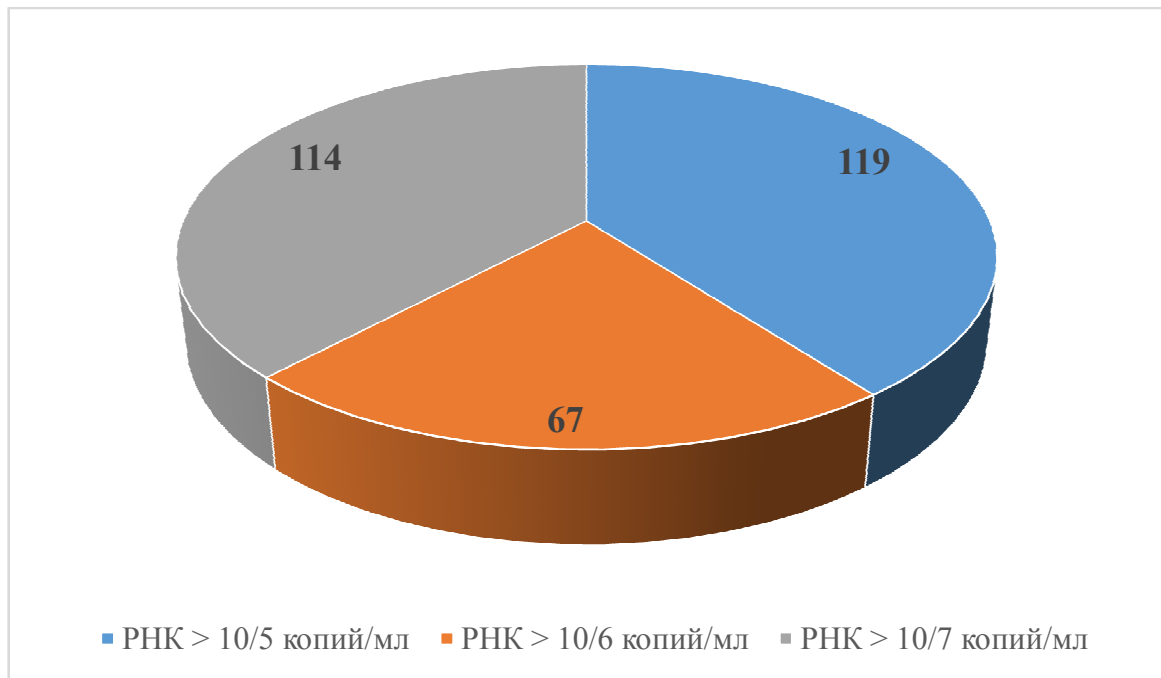


Рисунок 11 – Распределение пациентов острой ВИЧ-инфекцией по уровню вирусной нагрузки

Значения РНК ВИЧ достаточно вариабельны и зависят от сроков забора крови на анализ от времени инфицирования. Учитывая, что пациенты поступали в стационар с клинически манифестной формой острой ВИЧ-инфекции, и проанализировав сроки госпитализации (большая часть пациентов – 265 (88,3 %) поступила в первые 10 дней заболевания, а 184 (61,3 %) – в первые 5 дней), мы можем резюмировать: забор крови на вирусную нагрузку ВИЧ осуществлялся приблизительно в одинаковые сроки заболевания не позднее 3 дня госпитализации сразу после получения результатов ИФА и иммуноблота, а значит полученные результаты являются сопоставимыми.

Количество CD4+ было снижено до уровня менее 350 клеток в 47,7 %

случаев (143) (Рисунок 12).

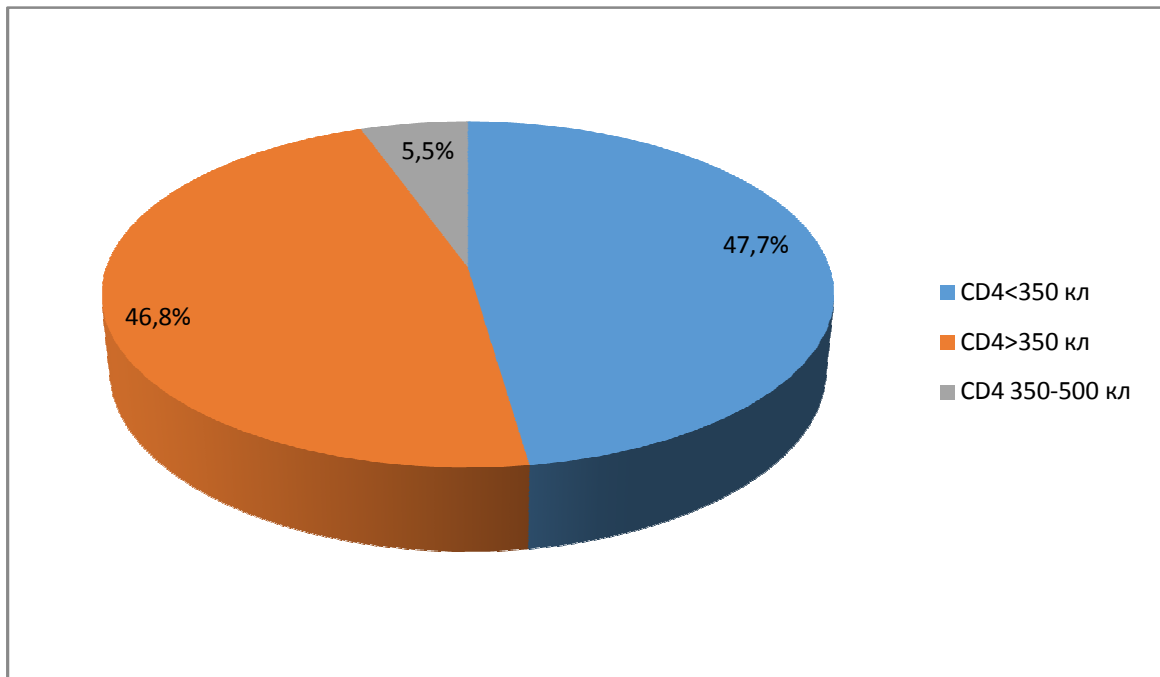


Рисунок 12 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом изменений в иммунном статусе

Таким образом, верификация диагноза острой ВИЧ-инфекции позволила впервые регистрировать данную малоизученную нозологическую форму у взрослых жителей Новосибирской области, изучить их клиническую и эпидемиологическую характеристику, рекомендовать рациональные подходы к диагностике и лечению больных.

История болезни № 1

Пациентка Б.О.Г., 44 года, не работающая, поступила 05.03.2019 с подозрением на острую кишечную инфекцию, гастроэнтерит средней степени тяжести. Предъявляла жалобы на головокружение, слабость, двукратный жидкий стул без патологических примесей. Из анамнеза – больна с 01.03.2019, заболевание связывает с употреблением жареных котлет и пива (300 мл), через 5–6 часов остро появились боли в животе, тошнота, рвота, жидкий стул до 7 раз, температура повысилась до 40 °С. К врачу не обращалась, лечилась

самостоятельно, принимала парацетамол, но-шпу, лоперамид, без эффекта. Вызвала скорую помощь, доставлена в стационар. Из анамнеза жизни – разведена, беременностей – 5, роды – 1, аборт – 4, курение с 18 лет, алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических препаратов отрицает, случайные связи без предохранения не отрицает. Объективно состояние средней тяжести, обусловлено умеренно выраженным интоксикационным и дегидратационным синдромами, температура $37,3^{\circ}\text{C}$, АД 90/60, ЧСС 100 в мин, ЧДД 18 в мин. Слизистые полости рта сухие, кожа бледная со скудной бледно-розовой пятнистой сыпью на лице, груди, шее. Гиперемия задней стенки глотки, регионарные лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Язык суховат, обложен белым налетом, кончик малиновый. Живот мягкий, болезненность при пальпации в околопупочной области, сигма эластична. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, эластична, селезенка не пальпируется, симптом Ортенера отрицательный.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра поставлен клинический диагноз – Острая кишечная инфекция, гастроэнтерит средней степени тяжести. Лабораторно в общем анализе крови нормоцитоз (лейкоциты $4,83 \times 10^9/\text{л}$, без сдвига в формуле, тромбоциты $236 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,87 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 119 г/л). В биохимии крови АЛТ 59 ед/л, АСТ 127 ед/л, ГГТ 234 ед/л, ЩФ 768 ед/л, в общем анализе мочи белок 0,1 г/л, лейкоциты сплошь в поле зрения, эритроциты 12–15 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты 9 000 в мл, эритроциты 750 в мл. В копрограмме лейкоциты 8–10 в поле зрения, крахмал внутриклеточно и внеклеточно+, клетчатка переваренная+. Реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозным антигеном отрицательная. Прокальцитонин 0,03 нг/мл. В связи с повышенной активностью аминотрансфераз определялись маркеры вирусных гепатитов. Методом ИФА HBsAg и IgMHBcor отрицательные, выявлены положительные антитела к HCV. Методом ПЦР в сыворотке крови выявлена РНК HCV, что позволило поставить диагноз: Хронический гепатит С, слабо

выраженной степени активности, фиброз 0-1 ст. методом фиброэластометрии (5,8 кПа). От 06.03.2019 ИФА на ВИЧ положительный, иммуноблот (ИБ) от 07.03.2019 отрицательный. В связи с положительным результатом ИФА и отрицательным результатом ИБ взят ПЦР на РНК ВИЧ. Результат получен 11.03.2019 – РНК ВИЧ $8,94 \times 10^6$ копий/мл. По результатам иммунограммы CD4 – 441 клеток/мл. По результатам УЗИ органов брюшной полости гепатоптоз, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, хронический холецистит на фоне деформации желчного пузыря. В эпигастральной области визуализируются единичные лимфоузлы 14×8 мм. На основании результатов обследования 11.03.2019 выставлен окончательный клинический диагноз: Острая ВИЧ-инфекция стадия 2Б. Сопутствующий диагноз: Хронический гепатит С слабо выраженной степени активности, фиброз 0-1 ст. С поступления больной проводилась дезинтоксикационная и регидратационная терапия инфузионно и регос, энтеросорбция. С 08.03.2019 отмечалось купирование диарейного синдрома и стойкая нормотермия. С 12.03.2019, в течение суток после постановки диагноза, в стационаре начата антиретровирусная терапия по схеме: тенофовир + ламивудин + атазанавир, бустированный ритонавиром, которую пациентка переносила удовлетворительно. Перед началом АРТ с пациенткой проведена беседа психолога для повышения приверженности к терапии. 15.03.2019 больная была выписана с рекомендациями явки в Центр СПИД, одновременно информация о пациентке и ее выписной эпикриз был направлен в Центр СПИД по защищенному каналу связи для поставки на диспансерный учет. Через 3 недели больная явилась в Центр СПИД на консультацию специалиста для контроля и продолжения лечения. По результатам обследования отмечалось снижение вирусной нагрузки, она составляла 3 000 копий/мл. Пациентка была поставлена в регистр вирусных гепатитов для решения вопроса о плановой противовирусной терапии хронического гепатита С.

Таким образом, клинически манифестное течение острой ВИЧ-инфекции продолжалось 7 дней и проявлялось фебрильной лихорадкой, выраженным интоксикационным и диарейным синдромом. В данном клиническом случае

острую ВИЧ-инфекцию пришлось дифференцировать с острой кишечной инфекцией, а также с кишечной формой иерсиниоза. Проведения дополнительного исследования для исключения иерсиниоза потребовал также факт повышения активности ферментов печени и выявленная на УЗИ гепатомегалия. Повышенная активность аминотрансфераз, ГГТП и ЩФ, а также диффузные изменения эхоструктуры печени методом УЗИ свидетельствовали о течении хронического гепатита С слабо выраженной степени активности, фазы репликации вируса, впервые выявленного. Анализируя данный клинический случай, хочется отметить, что лихорадочный и диарейный синдромы купировались на фоне патогенетической терапии до начала АРТ. В случае отсутствия рутинного обследования на ВИЧ-инфекцию диагноз острой ВИЧ-инфекции не был бы распознан на ранней стадии и не была бы своевременно назначена АРТ.

ГЛАВА 5 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

5.1 Молекулярно-генетическое разнообразие выделенных ВИЧ-изолятов

С целью определения генетической вариабельности ВИЧ 167 пациентам проведено исследование ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса. В 15 % (25) случаев выявлен ВИЧ-1 субтипа А, который был ранее характерен для нашего региона [170]. В 1,8 % случаев (3) установлен субтип В, в 1,8 % (3) – CRF02_AG. У 81,4 % больных (136) выявлен рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1 (Рисунок 13).

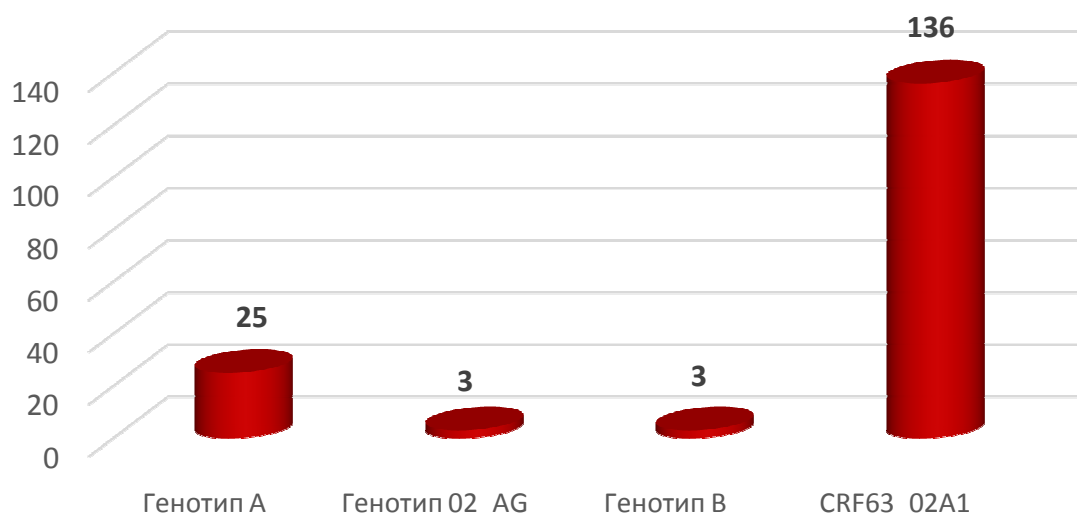


Рисунок 13 – Распределение обследованных больных острой ВИЧ-инфекцией в зависимости от выявленного генотипа вируса

Субтип В наиболее распространён в Северной и Южной Америке, Западной Европе, Австралии, Юго-Восточной Азии и Японии, где его доля в общей генетической структуре ВИЧ-1 варьирует от 27,4 до 78,2 %, по данным зарубежных авторов. Одним из распространенных генотипов в мире является CRF02_AG (02_AG), который чаще регистрируется в странах Африки и Юго-Восточной Азии [117, 162].

С 2008 года наблюдается активное распространение рекомбинантного субтипа CRF63_02A1 на территориях регионов Сибирского Федерального округа [66, 81]. У пациентов с рекомбинантным ВИЧ CRF63_02A1, по сравнению с больными, инфицированными субтипом А вируса, заболевание сопровождалось более выраженными клиническими проявлениями.

5.2 Сравнительная характеристика острой ВИЧ-инфекции, вызванной разными генетическими вариантами ВИЧ-1

Проведен сравнительный анализ основных клинических симптомов, характерных для острой ВИЧ-инфекции у 136 больных с рекомбинантным вирусом CRF63_02A1 и 31 больного с другими генетическими вариантами ВИЧ-1 (субтип А, В и CRF02_AG (02_AG)).

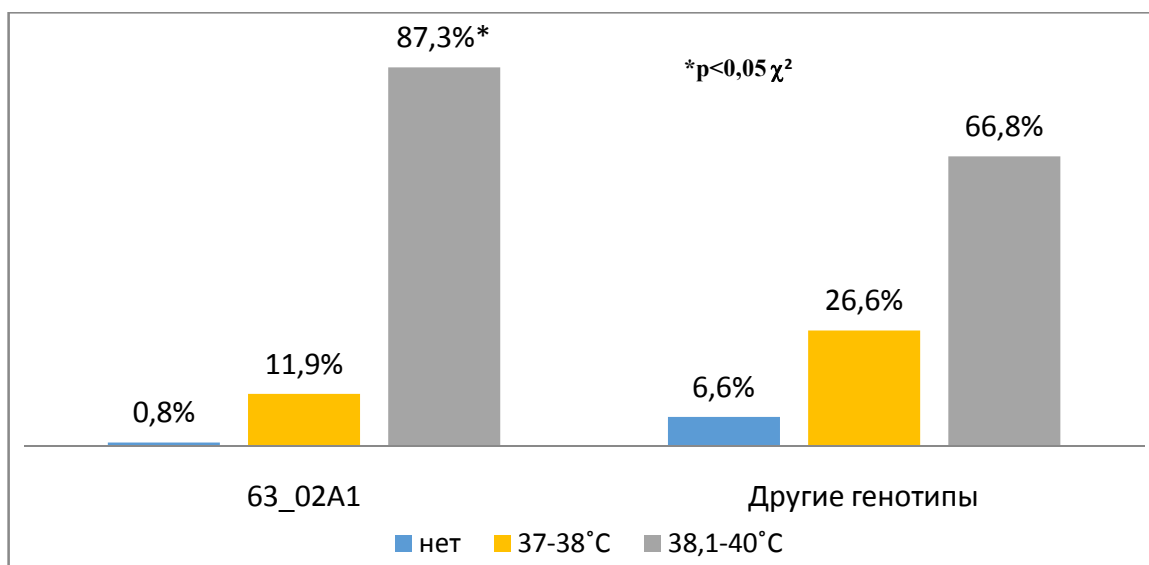


Рисунок 14 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом высоты лихорадки в зависимости от генетического варианта ВИЧ-1

Установлено, что у больных, инфицированных рекомбинантным вирусом CRF63_02A1, чаще регистрировалась фебрильная лихорадка (87,3 % – 120 абс.)

по сравнению с другими генотипами (66,8 % – 21 абс.), $p < 0,05$ χ^2 Точный критерий Фишера (двусторонний) (Рисунок 14).

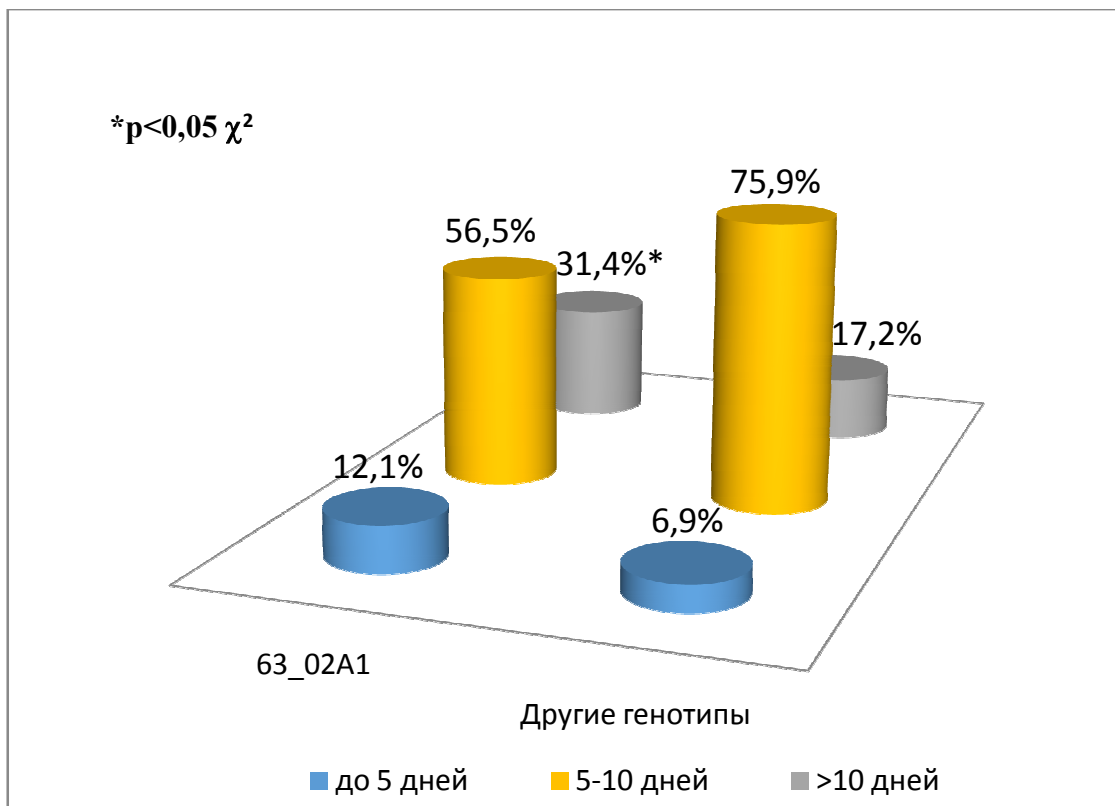


Рисунок 15 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом генетического варианта ВИЧ-1 и длительности лихорадки

У пациентов, инфицированных ВИЧ-1 CRF63_02A1 чаще наблюдалась длительная лихорадка более 10 суток (31,4 % – 43 абс.) по сравнению с больными, инфицированными другими субтипами ВИЧ-1 (17,2 % – 5 абс.) $p = 0,048$, χ^2 с поправкой Йетса (Рисунок 15).

Генерализованная лимфаденопатия с увеличением трех и более групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, паховых) выявлена у 43,4 % (59) больных острой ВИЧ-инфекцией с рекомбинантным вирусом 63_02A, что значительно чаще, чем у пациентов с другими генотипами ВИЧ-1 (1,5 % – 1 абс.), $p < 0,001$ χ^2 с поправкой Йетса (Рисунок 16).

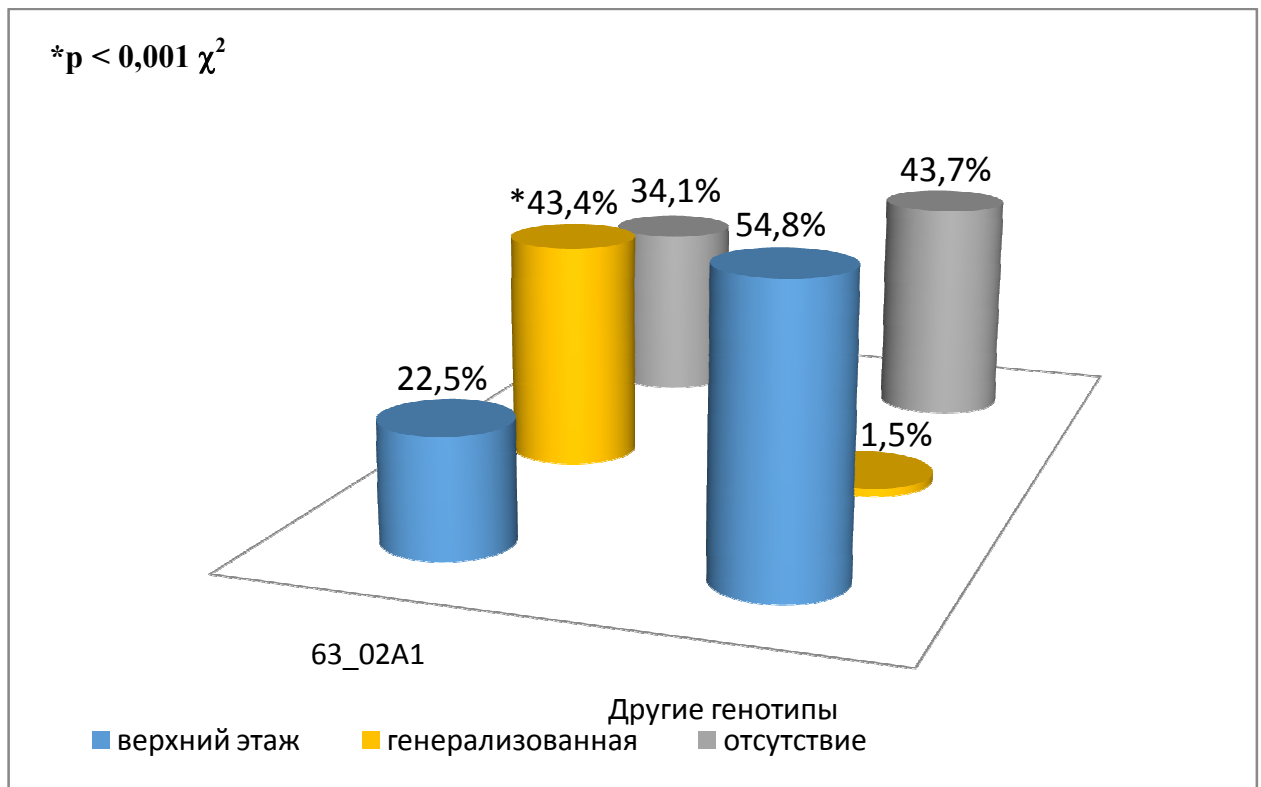


Рисунок 16 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией
с учетом генетического варианта ВИЧ-1
и распространенности поражения лимфатических узлов

Синдром экзантемы, характерный для острой ВИЧ-инфекции, чаще регистрировался у пациентов, инфицированных субтипами А, В и ВИЧ-1 02_AG (85,8 % – 27 из 31 абс.) по сравнению с больными, у которых был выявлен ВИЧ-1 CRF63_02A1 (54,2 % – 74 из 136 абс.) $p < 0,001 \chi^2$ (Рисунок 17). Экзантема при острой ВИЧ-инфекции, как уже указывалось ранее, бывает яркой пятнистой или пятнисто-папулезной, распространенной по туловищу, конечностям, чаще возникает на лице. Экзантема, сочетающаяся с лихорадкой, является наиболее важным клиническим признаком острой ВИЧ-инфекции. У 45,8 % (62) больных с ВИЧ-1 CRF63_02A1 отсутствовала экзантема, что значительно затрудняло диагностику ВИЧ-инфекции в острой стадии, вызванной новым рекомбинантным вирусом 63_02А.

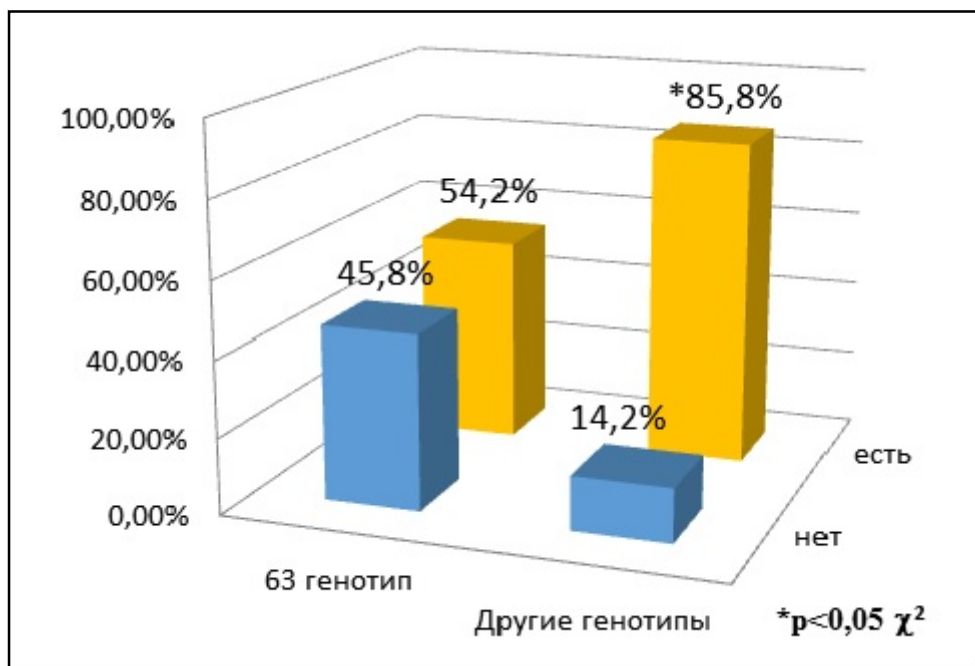


Рисунок 17 – Частота встречаемости экзантемы у больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом генетического варианта вируса

В результате анализа уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ, исследованной при поступлении в стационар пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, установлено, что у больных с рекомбинантным ВИЧ-1 CRF63_02A1 чаще регистрировался высокий уровень РНК вируса (более 10 000 000 копий/мл) – 66,9 % (91 из 136 абс.), по сравнению с другими генетическими вариантами ВИЧ-1 (20,64 % – 6 из 31 абс.), $p < 0,001 \chi^2$ с поправкой Йетса (Рисунок 18).

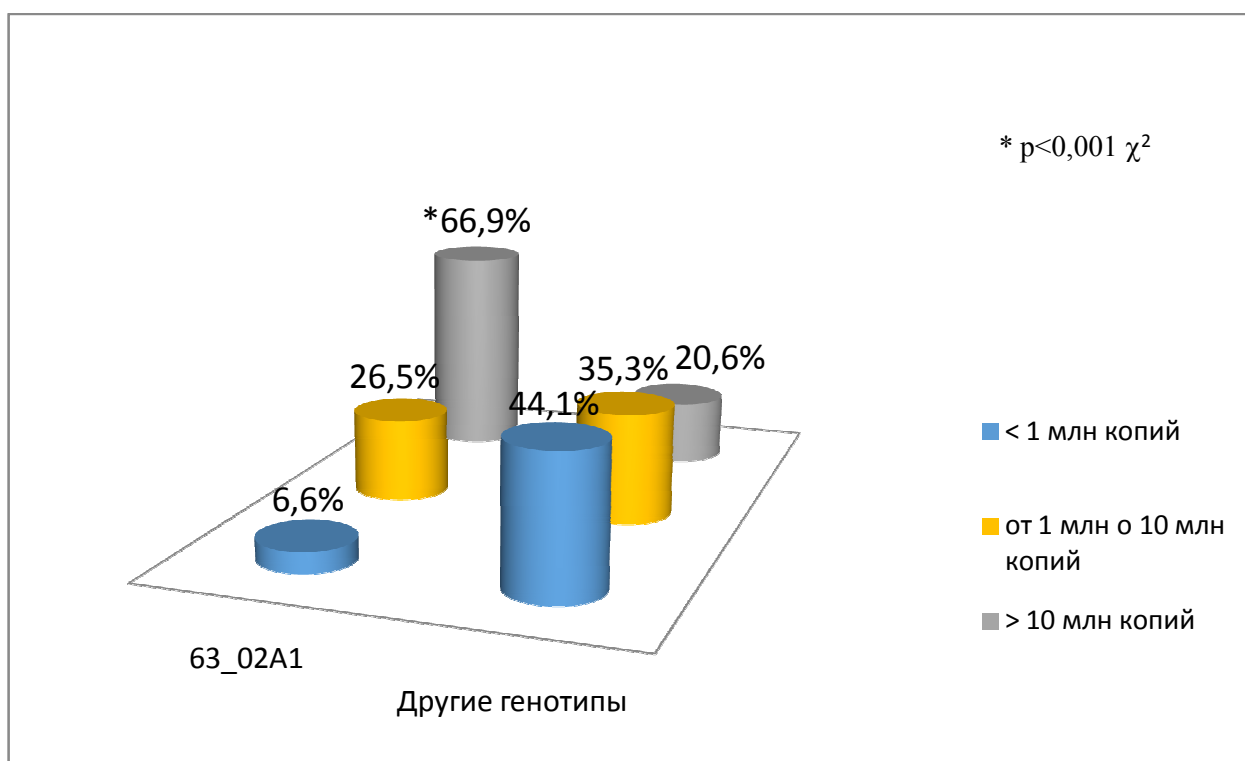


Рисунок 18 – Распределение сравниваемых групп больных с различными генетическими вариантами ВИЧ-1 по уровню «вирусной нагрузки»

У пациентов, инфицированных рекомбинантным CRF63_02A1 субтипом ВИЧ-1, чаще регистрировался выраженный иммунодефицит (СД4 200–349 клеток в мкл – в 54,4 % случаев (74 из 136 абс.), по сравнению с больными, инфицированными другими геновариантами ВИЧ – 25 % (8 из 31 абс.), $p = 0,008$ χ^2 с поправкой Йетса) (Рисунок 19).

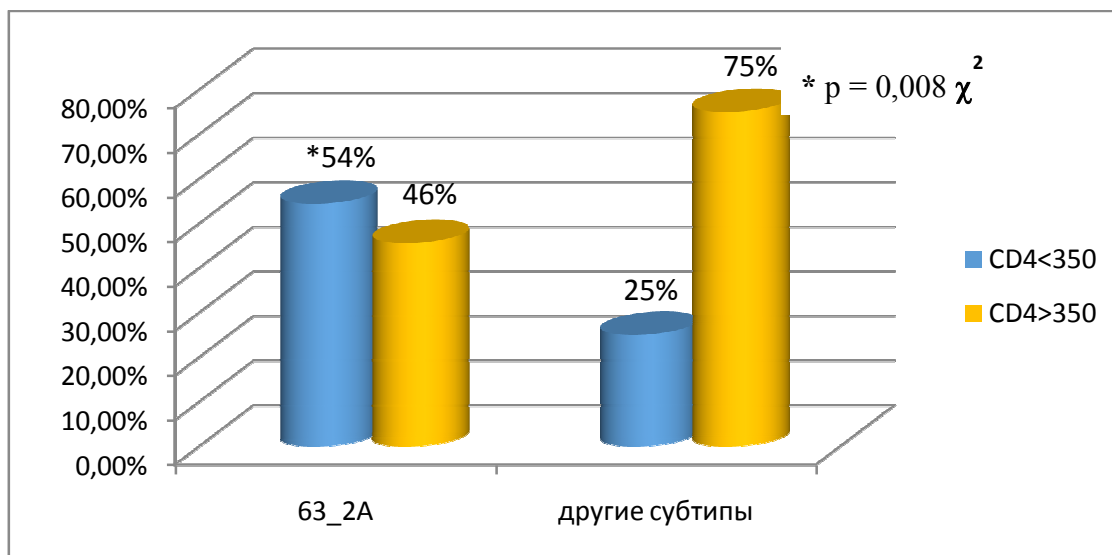


Рисунок 19 – Распределение сравниваемых групп больных по выраженности иммунодефицита в зависимости от генетического варианта ВИЧ-1

У 61 из 167 пациентов выявлены вторичные заболевания (установлена стадия 2В). У 80,3 % больных (49 из 61 абс.) был выявлен вирус CRF 63_02A1, у 12 – субтип А (19,3 %) и у 4 – субтип В и CRF 02_AG (всего у 19,7 % – 16 абс.). При анализе структуры вторичных заболеваний установлено, что при субтипах А, В и CRF 02_AG чаще регистрируются поражения слизистой оболочки полости рта (бактериальный стоматит или кандидоз) – у 50 % (8 из 16 абс.) против 38,7 % (19 из 49 абс.) и поражения желудочно-кишечного тракта 56,3 % (9 из 16 абс.) против 36,7 % (18 из 49 абс.); а у пациентов с CRF63_02A1 чаще диагностировалось поражение легких в виде внебольничной пневмонии стрептококковой и стафилококковой этиологии и очаговых форм туберкулеза легких – у 32,6 % (16 из 49) против 12,5 % (2 из 16) (Рисунок 20). Туберкулез, как известно, не относится к вторичным заболеваниям, а является сочетанным с ВИЧ-инфекцией, или ВИЧ-индикаторным, или коморбидным, или частым спутником ВИЧ-инфекции [22], но, тем не менее, он явился впервые выявленным специфическим поражением легких у 4 больных 1 подгруппы и у 1 – второй. Вероятно, до появления острой ВИЧ-инфекции туберкулез у данных больных являлся латентной инфекцией, активация произошла на этапе острой стадии при

появлении иммунодефицита при уровне CD4 ниже 350 кл/мл. О. Н. Леонова и соавт. провели обобщающий анализ по РФ, сделанный по материалам учета в различных регионах, и пришли к выводу, что в числе десяти лидеров среди СПИД-индикаторных болезней можно выделить туберкулез различной локализации, который по частоте развития и диагностики намного опережает другие заболевания (60 %) [8, 27].

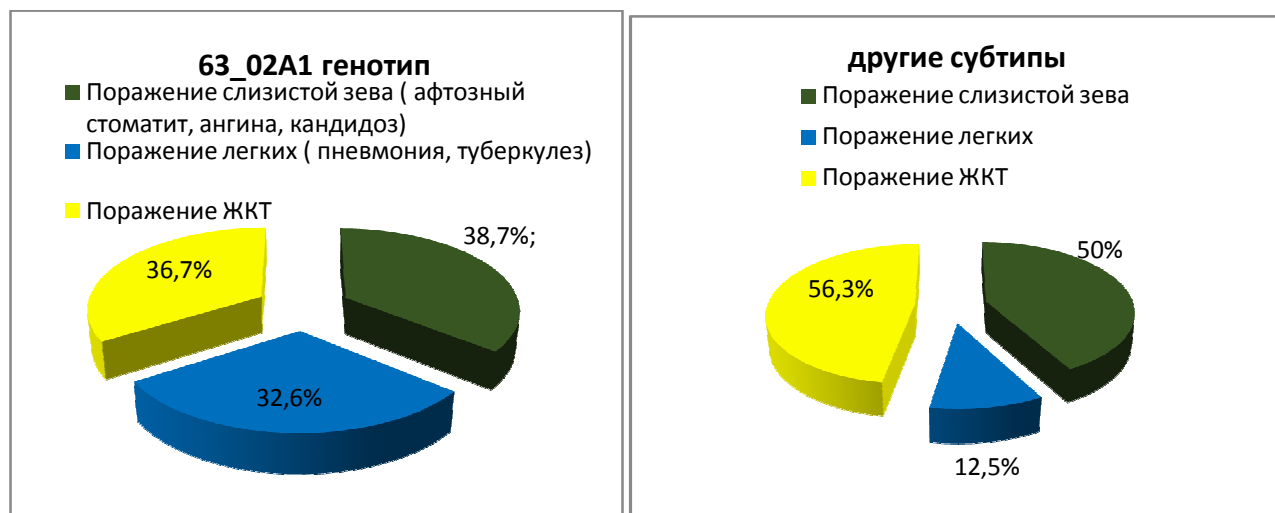


Рисунок 20 – Частота клинических проявлений при 2В стадии острой ВИЧ при инфекции различными генетическими вариантами вируса

Таблица 9 – Сравнительная характеристика выраженности клинических проявлений и результатов лабораторных показателей у больных острой ВИЧ-инфекцией, вызванной CRF63_02A1 ВИЧ-1 и другими генотипами ВИЧ

Признак	CRF63_02A1 n = 136	Другие генотипы n = 31	Примечание* Достоверность отличий
Высота лихорадки			
Отсутствие	0,8 % – 1	6,6 % – 2	—
37–38,0 °С	11,9 % – 15	26,6 % – 8	—
38,1–40 °С	87,3 % – 120*	66,8 % – 21	$p < 0,05 \chi^2$

Продолжение таблицы 9

Признак	CRF63_02A1 n = 136	Другие генотипы n = 31	Примечание* Достоверность отличий
Длительность лихорадки			
до 5 дней	12,1 % – 16	6,9 % – 2	—
5–10 дней	56,5 % – 77	75,9 % – 24	—
> 10 дней	31,4 % – 43*	17,2 % – 5	p = 0,048, χ^2
Поражение лимфатических узлов			
Верхний этаж	22,5 % – 31	54,8 % – 17	—
Генерализованная	43,4 % – 59*	1,5 % – 1	p < 0,001 χ^2
Отсутствие	34,1 % – 46	43,7 % – 13**	—
Экзантема			
Имеется	54,2 % – 74	85,8 % – 27*	p < 0,001 χ^2
Отсутствует	45,8 % – 62	14,2 % – 4	—
Вторичная и ВИЧ-ассоциированная патология			
	(n = 49)	(n = 16)	
Поражение слизистой ротоглотки	38,7 % – 19	50 % – 8	—
Поражение легких (пневмония, туберкулез)	32,6 % – 16*	12,5 % – 2	p = 0,048, χ^2
Поражение ЖКТ	36,7 % – 18	56,3 % – 9	—
Количество РНК ВИЧ			
< 1 млн коп/мл	6,6 % – 9	44,1 % – 14	—
от 1 млн до 10 млн коп/мл	26,5 % – 36	35,3 % – 11	—
> 10 млн коп/мл	66,9 % – 91*	20,6 % – 6	p < 0,001 χ^2
Уровень CD4			
< 350 кл/мл	54,4 % – 74*	25 % – 8	p = 0,008 χ^2
> 350 кл/мл	45,6 % – 62	75 % – 23	—

Из данных таблицы 9 следует, что острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF 63_02A1, отличается более выраженной клинической манифестацией, по сравнению с обусловленной другими генетическими вариантами А, В и 02_AG: у пациентов с рекомбинантным штаммом вируса выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выявляется

генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в процесс всех групп лимфоузлов, реже наблюдается экзантема, при наличии вторичных и ВИЧ-ассоциированных заболеваний чаще поражаются легкие, вирусная нагрузка превышает 6 log, а у 2/3 пациентов составляет более 7 log; более чем у половины больных регистрируется выраженный иммунодефицит со снижением CD4 ниже 350 кл/мл.

ГЛАВА 6 ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ В КОМПЛЕКС СРЕДСТВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА

В доступной литературе мы не нашли данных по использованию элсульфавирина в комплексном лечении больных острой ВИЧ-инфекцией.

Пациентам, вовлеченным в исследование, антиретровирусная терапия (АРТ) назначалась в течение первой недели от момента установления диагноза «острая ВИЧ-инфекция» до получения положительного результата иммуноблота (ИБ). Тактика срочного начала АРТ отличалась от рутинной в стационаре, когда пациент выписывался после купирования основных клинических симптомов с дальнейшими рекомендациями через 2–3 недели посетить Центр по профилактике и борьбе со СПИД для повторного обследования методом ИФА и ИБ. Отсутствие клинических симптомов и активных жалоб пациентов, многие из которых расценивают свое состояние перед выпиской как «удовлетворительное», приводит к формированию «низкой» приверженности к АРТ и диспансерному наблюдению. Согласно данным проведенного ретроспективного анализа установлено, что только 20 % пациентов, выписанных ранее из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 с диагнозом острая ВИЧ-инфекция, обратились за медицинской помощью в Центр по профилактике и борьбе со СПИД. Тактика срочного начала АРТ включала в себя обязательную консультацию психолога перед началом АРТ, целью которой являлось формирование высокой приверженности пациента к диспансерному наблюдению и лечению, а также снижение уровня психо-эмоционального напряжения и тревожности. С целью обеспечения преемственности и непрерывности лечения после выписки больных из стационара ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 информация о них по защищенному каналу передавалась в поликлинику Центра по профилактике и борьбе со СПИД с последующей сверкой явок. Данный алгоритм ведения больных с острой ВИЧ-инфекцией позволил существенно увеличить охват диспансерным наблюдением и АРТ в данной категории пациентов.

Одним из важных факторов, влияющих на приверженность пациентов к АРТ, является переносимость лекарственных препаратов и развитие нежелательных явлений.

В соответствии с целями и задачами исследования было сформировано 3 группы пациентов. В 1 группу вошли 17 человек, которые получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, эфавиренз 600 мг (далее – TDF + 3TC + EFV); во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получающих альтернативную схему первого ряда тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, лопинавир/ритонавир 200 + 50 мг (далее – TDF + 3TC + Lpv/r) трем пациентам в качестве третьего препарата был назначен аназанапир 300 мг; 3 группа из 25 человек получали схему, включавшую тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, элсульфавирин 20 мг (далее – TDF + 3TC + ESV). По уровню исходной вирусной нагрузки РНК ВИЧ пациенты трех групп были сопоставимы (Таблица 10).

Таблица 10 – Исходная «вирусная нагрузка» РНК ВИЧ перед началом АРТ по группам пациентов

Схема АРВТ	Количество больных	ВН > 10 ⁷ коп/мл	ВН от 10 ⁷ , до 10 ⁶ коп/мл	ВН < 10 ⁶ коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	8 (47,1 %)	7 (41,2 %)	2 (11,7 %)
TDF + 3TC + Lpv/r	15	7 (46,7 %)	5 (33,3 %)	3 (20 %)
TDF + 3TC + ESV	25	12 (48 %)	8 (32 %)	5 (20 %)

У всех больных через 1 месяц АРВТ отмечен вирусологический ответ в виде снижения уровня вирусной нагрузки (далее – ВН) на 2 log и более. В 1 группе пациентов, получавших схему TDF + 3TC + EFV, неопределяемая ВН (< 100 копий/мл) отмечалась у 3 из 17 пациентов (17,6 %), 1 000 копий/мл зарегистрировано у 4 (23,5 %), ВН от 3 log до 5 log наблюдалась в 58,9 % (10).

В 2 группе больных, получавших схему TDF + 3TC + Lpv/r, у 33,3 % (5 пациентов) вирусная нагрузка не определялась (< 100 копий/мл), в 33,3 % (5) – регистрировалась менее 3 log, и в 33,4 % (5) регистрировалась в диапазоне 3 log – 5 log.

Установлено, что в 3 группе из 25 пациентов, получавших схему TDF + 3TC + ESV, снижение уровня ВН до неопределяемой (< 100 копий/мл) наблюдалось у большей доли пациентов (52 %, 13 из 25 абс.) по сравнению с 1 группой, получавших схему TDF + 3TC + EFV (17,6 % – 3 из 17 абс.); $P = 0,041 \chi^2$ с поправкой Йетса. У остальных пациентов (48 % – 12 из 25 абс.) ВН не превышала 1 000 копий/мл (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка эффективности АРТ через 1 месяц у обследованных групп пациентов

Схема АРВТ	Количество	ВН < 100 коп/мл	ВН от 100, до 1 000 коп/мл	ВН от 1 001 до 100 000 коп/мл
TDF + 3TC + EFV	17	3 (17,6 %)	4 (23,5 %)	10 (58,9 %)
TDF + 3TC + Lpv/r	15	5 (33,3 %)	5 (33,3 %)	5 (33,4 %)
TDF + 3TC + ESV	25	13 (52 %)*	12 (48 %)	0 (0 %)
Примечание – * $P = 0,041 \chi^2$ с поправкой Йетса.				

Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсульфавирина, в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эталонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсульфавирина. Полученные нами более эффективные результаты терапии в группе пациентов, получающих в качестве третьего препарата в АРТ элсульфавирин, свидетельствуют о низком проценте побочных реакций и, как следствие, высокой приверженности пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах, и, возможно, влияло на эффективность терапии. При анализе побочных реакций в трех исследуемых группах нами выявлены следующие нежелательные явления: в 1 группе из 17 пациентов, получающих в качестве третьего препарата эфавиренз, у 7 человек отмечалась головная боль, у 3 из них бессонница, у 2 – неприятные сновидения. У 10 пациентов на старте терапии отмечались диспепсические явления в виде тошноты и диарейного синдрома; из них 5 пациентам потребовалась коррекция лечения в виде замены

третьего препарата. Во 2 группе из 15 человек, получающих ингибиторы протеаз, у 11 с первых дней приема АРТ развилась тошнота, у 7 из них рвота и частый жидкий стул с болевым синдромом по ходу кишечника. У 4 из этих пациентов калетра была заменена на долутегравир. В 3 группе из 25 пациентов, получающих элсульфавирин, у 2 больных в первые 3 дня имел место дискомфорт в животе, необходимости в замене третьего препарата в данной группе пациентов не было.

Анализируя вышесказанное, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией мы выбрали наиболее предпочтительную схему АРТ: тенофовир 300 мг, ламивудин 300 мг, элсульфавирин 20 мг. Прием препаратов однократный в сутки. На терапию было взято 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Перед началом терапии вирусная нагрузка в 86 % (136) превышала 10^6 копий/мл и в 14 % (22) случаев составляла менее 6 log. После выписки из стационара не дошли до Центра по профилактике и борьбе со СПИД, т. е. были исключены из исследования 7 пациентов, что составило 4,4 %. Продолжали лечение 151 человек. На старте терапии 6 человек отмечали дискомфорт в животе, тошноту и послабление стула, купировавшиеся на первой неделе приема АРТ. По результатам 4 недель наблюдения у всех пациентов отмечено снижение вирусной нагрузки более 2 log, при этом в 64,3 % (у 97 пациентов) она составила 3 log, а в 22,5 % (34) – стала неопределяемой (< 100 копий/мл).

После 4 недели терапии у 4 пациентов развились побочные реакции в виде развития кожного зуда и бессонницы в двух случаях и повышенного выпадения волос у 2 пациентов.

На 12 неделе выбыло 4 пациента: 1 по причине перевода на схему, содержащую ингибитор интегразы долутегравир в связи с развившимися нежелательными явлениями на проводимую терапию в виде кожного зуда и бессонницы, и 3 пациента были сняты с учета в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в связи с переездом в другие регионы. Пациентам с жалобами на повышенное выпадение волос проводилась симптоматическая терапия, АРТ была продолжена в прежнем объеме в связи с достигнутыми результатами – снижение

вирусной нагрузки до 1 000 копий/мл. Таким образом, на 12 неделе терапии обследованы 147 пациентов. Вирусологическая ремиссия, соответствующая неопределяемой вирусной нагрузке (< 100 копий/мл), была достигнута у 67,7 % пациентов (100), у 28,9 % (42) вирусная нагрузка составляла 3 log, у оставшихся 3,4 % (5) пациентов вирусная нагрузка не превышала 4 log.

На 24 неделе терапии продолжали терапию и были обследованы 144 пациента, в связи с заменой элсульфавирина на долутегравир у 3 пациентов с ранее развившимися побочными реакциями в связи не купированием данных реакций. Вирусологическая ремиссия была достигнута в 82,6 % (119) случаях, у 13,2 % (19) пациентов вирусная нагрузка составляла менее 3 log, у 4,2 % пациентов (6) вирусная нагрузка, по-прежнему, составляла 4 log, троим из этих больных была изменена схема терапии на ингибитор интегразы долутегравир на 24 неделе, и троим – в течение последующих 12 недель наблюдения.

На 36 неделе терапии проведено обследование всем 138 продолжившим лечение пациентам. В 100 % случаев достигнута вирусологическая ремиссия (< 100 коп/мл), (в том числе у 6,8 % больных с заменой элсульфавирина на долутегравир), которая сохранялась на 48, 72 и 96 неделях наблюдения.

У 10 пациентов, переведенных на АРТ, содержащую долутегравир: 4 – по причине нежелательных явлений (в 2 случаях с развитием кожного зуда и бессонницы и в 2 случаях – повышенного выпадения волос) и 6 – по причине неэффективности на 24 неделе терапии схемой, включающей элсульфавирин, через 12 недель терапии долутегравиром также достигнута вирусологическая ремиссия.

Выбыли из исследования в связи с прекращением посещения Центра СПИД и отсутствия с ними связи 6,3 % (10 пациентов), из них 3 человека уехали из Новосибирской области с прикреплением в Центр по профилактике и борьбе со СПИД другого региона.

История болезни № 2

Пациент Б. Р. Е., 30 лет, работает менеджером, обратился в стационар 30.10.2018 самостоятельно с жалобами на слабость, лихорадку, артралгии, сыпь. Из анамнеза выяснено, что больной занимается спортом, женат, случайные половые связи отрицает, курение, прием алкоголя отрицает. Болен в течение 10 дней с появления озноба, ломоты в теле, головной боли, лихорадки до 39 °С. Обратился к участковому терапевту, назначены жаропонижающие, антибактериальные препараты, индукторы интерферона. На фоне проводимой терапии улучшения состояния не наступило, пациент продолжал работать, в связи с чем принимал большое количество нестероидных противовоспалительных препаратов – колдакт по 2-3 капсулы в день, колдрекс по 3 порошка в сутки, аспирин 2-3 таблетки в день. С 27.10.2018 на фоне продолжающейся лихорадки появилась мелкоточечная бледная сыпь на лице, затем на туловище. Обратился к дерматологу. Был выставлен диагноз: «Аллергический дерматит», в лечении назначены сорбенты, десенсебилизирующая терапия. На фоне терапии сыпь начала регрессировать, лихорадка снизилась до субфебрильных цифр. Самочувствие несколько улучшилось. Но с 29.10.2018 у пациента появился жидкий стул, в связи с чем он 30.10.2018 обратился в ГИКБ № 1. Диагноз приемного покоя: «Псевдотуберкулез, смешанная форма». Объективно состояние средней степени тяжести, обусловлено умеренно выраженным интоксикационным синдромом. Температура 37,5 °С, АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 74 в мин, ЧДД 16 в мин. Кожные покровы бледные, на груди, животе, в меньшей степени, на спине визуализируется пятнистая бледно-розовая сыпь с элементами различных размеров от точечной до 1 см в диаметре, без четкой локализации и без склонности к слиянию и сгущению. Слизистая зева гиперемирована. Пальпируются увеличенные до 1 см, эластичные и подвижные, безболезненные подчелюстные, передне- и заднешейные лимфоузлы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

Параклинически в общем анализе крови выявлена лейкопения $1,8 \times 10^9/\text{л}$, без относительного сдвига в формуле. Уровень эритроцитов и тромбоцитов в пределах нормы (эритроциты $5,17 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 153 г/л, тромбоциты $239 \times 10^9/\text{л}$). Все показатели биохимического анализа крови без изменений. Реакция непрямой гемагглютинации с псевдотуберкулезным антигеном отрицательная. Методом ПЦР РНК гриппа не найдена, методом ИФА IgM и IgG на краснуху отрицательные, выявлены высокоавидные IgG к цитомегаловирусной инфекции и IgGNA, VCAВЭБ. В копрограмме лейкоциты 8–10 в поле зрения, крахмал внутриклеточно и внеклеточно+, клетчатка переваренная. От 30.10.2018 ИФА на ВИЧ положительный, иммуноблот отрицательный. Учитывая полученные результаты, 31.10.2018 пациенту взят анализ ПЦР на РНК ВИЧ, получен результат $1,00 \text{ E} + 07$ копий/мл. По результатам иммунограммы от 01.11.2018 CD4 – 341 клеток/мл.

На основании результатов обследования поставлен окончательный диагноз: «Острая ВИЧ-инфекция, стадия 2Б». Пациент был мотивирован на начало АРТ по причине планируемой беременности жены. 01.11.2018 назначена АРТ по схеме – тенофовир + ламивудин + эльсультфавирин. Переносимость терапии удовлетворительная. После 4 недель терапии вирусная нагрузка составляла 2 800 копий/мл, на 12 неделе – 126 копий/мл, с 24 недели не определялась. Проведена беседа с психологом совместно с супругой. В течение 6 мес. супруга трехкратно была обследована на ВИЧ, результат отрицательный. Через год после начала АРТ у супруги наступила беременность, которая протекала без осложнений и закончилась рождением здорового доношенного ребенка. На протяжении 2 лет наблюдения у пациента отмечалась стойкая вирусологическая ремиссия на фоне продолжающейся АРТ.

В данном клиническом случае ранняя диагностика острой ВИЧ-инфекции и своевременное начало АРТ с включением в схему лечения элсультфавирина способствовали быстрому вирусологическому ответу и достижению вирусологической супрессии спустя 6 месяцев от начала терапии. Данная тактика ведения пациента чрезвычайно важна с эпидемиологической точки зрения, т. к.

способствовала сохранению здоровья жены и наступлению у нее беременности в периоде неопределяемой у больного вирусной нагрузки. Результатом правильно выбранного методологического подхода в обследовании и лечении пациента явилось рождение здорового ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагностика острой ВИЧ-инфекции достаточно сложна, так как клинические проявления острой ВИЧ-инфекции неспецифичны и маскируются под различные инфекционные заболевания. Вследствие этого, ее выявление возможно только при максимальном охвате обследованием на ВИЧ населения, обращающегося в лечебные учреждения. Верификация острой ВИЧ-инфекции составляет от 2 до 89 %, что зависит от качества обследования пациентов. Если ограничиваться применением общепринятого обследования методом ИФА, то, соответственно, и подтверждение диагноза будет низким. При углубленном обследовании больных с подозрением на ВИЧ-инфекцию процент ее выявления будет значительным. Из-за высокого уровня вирусемии в остром периоде инфекции пациенты являются потенциальным источником ее распространения с вовлечением в эпидемический процесс социально адаптированного населения, так как известно, что увеличение вирусной нагрузки в 10 раз приводит к повышению риска передачи инфекции в 2,5 раза. Этот факт создал предпосылки для доминирования по значимости полового пути передачи ВИЧ-инфекции, что способствует выходу ее из традиционных групп риска и распространению заболевания в различных социальных группах. Заболевание у большей части пациентов выявляется в поздней стадии, что приводит к неэффективности назначаемой АРТ и значительной доле летальных исходов. При своевременной диагностике острой ВИЧ-инфекции предоставляется уникальная возможность для раннего начала АРТ с целью уменьшения вирусной нагрузки, предотвращения прогрессирующего иммунодефицита, купирования клинических проявлений и ограничения дальнейшего распространения инфекции в популяции. Поэтому актуальной задачей здравоохранения является совершенствование лабораторного скрининга на ВИЧ-инфекцию в различных лечебно-профилактических учреждениях и лечения в острой стадии болезни.

В Новосибирской области до 2017 г. не было широкой регистрации случаев острой ВИЧ-инфекции. Так, в 2013 году в НСО было зарегистрировано всего

33 случая за год, в 2014 г. – 35, в 2015 и 2016 гг. – по 26 случаев за год. Ее диагностика представляет определенные сложности ввиду отсутствия у острой ВИЧ-инфекции патогномоничных симптомов, возможных отрицательных результатов иммуноблота в первые недели болезни, и часто она остается нераспознанной врачами. Однако в данной стадии заболевания при высокой вирусной нагрузке больные высоко контагиозны, что способствует распространению ВИЧ-инфекции в популяции.

Общепризнанным стандартом подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции у больного в РФ является тест «иммунный блот». [14, 21]. Иммуноблот при острой ВИЧ-инфекции у поступивших в фазе «серологического окна» оказывается сомнительным или отрицательным [51, 60, 148, 165]. В случаях диагностики острой фазы инфекции он дает запоздалые положительные результаты: антитела к ВИЧ выявляются только через 5 недель и позже после инфицирования. При этом методом ИФА антитела к ВИЧ обнаруживаются, а иммуноблотом ВИЧ-инфекция не подтверждается, и нередко данная ситуация расценивается как отсутствие ВИЧ-инфекции, а ИФА считается ложноположительным. В регламентирующих документах до 2019 г. не было соответствующих указаний на то, как поступать с данной категорией ИФА-положительных пациентов. ПЦР-метод с определением РНК ВИЧ в крови не являлся обязательным для диагностики ВИЧ-инфекции в таких случаях. Чаще всего диагноз ВИЧ-инфекции на амбулаторном этапе не выставлялся, и больные с нераспознанной острой ВИЧ-инфекцией с отрицательным или сомнительным иммуноблотом на учет в Центр СПИД не попадали, АРТ не получали, впоследствии забывали об эпизоде возникшего у них заболевания с лихорадкой. При этом они имели высокую «вирусную нагрузку», в большинстве случаев были молодыми и сексуально активными, нередко употребляющими наркотики внутривенно, и поэтому являлись опасными источниками ВИЧ-инфекции. В. В. Покровский и соавт. указывали, что «на практике ВИЧ-инфекция у таких больных выявляется через много лет после первичных проявлений, и поэтому больные не могут вспомнить короткий эпизод манифестации острой фазы болезни, не всегда вызывающий временную потерю

трудоспособности и принимаемый за банальное респираторное заболевание или аллергию» [9]. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции является важным противоэпидемическим мероприятием.

На основании вышеизложенного, еще до утверждения в 2019 г. Клинических рекомендаций Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых», в октябре 2017 г. в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» был издан приказ № 295 «Об организации ранней диагностики ВИЧ-инфекции», где был утвержден алгоритм обследования и лечения больных с острой ВИЧ-инфекцией.

Он включал:

- 1) обследование пациентов поликлиники и стационара на ВИЧ методом ИФА с определением антител к ВИЧ;
- 2) при положительном результате проводится тест на ВИЧ методом иммуноблотинга (ИБ);
- 3) при отрицательном или сомнительном результате ИБ взятие крови на РНК ВИЧ методом ПЦР (у пациентов, госпитализированных в стационар), либо постановка из имеющейся крови реакции на p24 (при амбулаторном обследовании);
- 4) при положительном результате ПЦР консультация врача Центра СПИДа и немедленное начало АРТ до выписки из стационара;
- 5) при выявлении раннего белка p24 в образце крови, доставленной из поликлиники, немедленное направление пациента в центр СПИДа для проведения консультации и назначения АРТ.

Лабораторное подтверждение инфицирования ВИЧ в остром периоде предполагает выявление раннего антигена вируса p24, поскольку противовирусные антитела, определение которых обычно проводят для диагностики ВИЧ-инфекции, на этой стадии еще не идентифицируются. ИФА проводится в лаборатории с венозной кровью и может выявить антитела к ВИЧ и p24 антиген с 18 до 45 дня после инфицирования ВИЧ.

В последующем, согласно требованиям СанПИН 3.1.5.2826-10, диагноз

дополнительно должен подтверждаться методом иммуноблоттинга.

С октября 2017 г. на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» все пациенты, поступающие в стационар, тестировались на ВИЧ-инфекцию в связи с «многоликостью» ее клинических проявлений. По ретроспективным результатам данного обследования отмечался рост случаев острой ВИЧ-инфекции в НСО за 3 года: в 2017 г. зарегистрировано 35 случаев, в 2018 г. это число возросло до 137, а в 2019 г. составило 162 случая. Тогда как общее число случаев выявленной ВИЧ-инфекции в НСО в эти годы составило 4 011, 3 770 и 2 540 соответственно.

Цель настоящего исследования – установить эпидемиологические, клинико-лабораторные особенности и молекулярно-генетическое разнообразие острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению.

Первая задача исследования включала определение эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции.

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (ГИКБ № 1) Новосибирска в 2017–2019 гг. В исследование было включено 300 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 81 года. Обследованы 162 мужчины (54 %) и 138 женщин (46 %). Диагноз острой ВИЧ-инфекции верифицировали на основании положительных результатов ИФА на антитела к ВИЧ при отрицательном или сомнительном результате иммуноблота, а также определения в крови количественного содержания РНК ВИЧ методом ПЦР (вирусной нагрузки, ВН). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НСО ГИКБ № 1.

Острая ВИЧ-инфекция у взрослых в НСО в большинстве случаев возникала у молодых людей от 18 до 40 лет (79,3 %) при инфицировании преимущественно половым путем (57,3 %), с высокой долей женщин (46 %), в основном, репродуктивного возраста, протекала в среднетяжелой форме (98,4 %) с большой частотой фебрильной лихорадки (98,7 %) длительностью ($8,6 \pm 2,9$) суток, яркой

обильной экзантемы (62,7 %), генерализованной лимфаденопатии (61,0 %), диареи (41 %), артралгий (8 %). Реже встречались головная боль, потливость, похудание.

Отмечались следующие сочетания лихорадки с другими симптомами:

- 1) лихорадка + экзантема – у 61 пациента (20,3 %);
- 2) лихорадка + лимфаденопатия – у 58 человек (19,3 %);
- 3) лихорадка + лимфаденопатия + экзантема – у 108 пациентов (36 %);
- 4) лихорадка + лимфаденопатия + гепатомегалия + экзантема – у 17 больных (5,7 %);
- 5) лихорадка + гепатомегалия – у 6 человек (2 %);
- 6) лихорадка + экзантема + гепатомегалия – у 2-х пациентов (0,7 %).

Острый ретровирусный синдром весьма разнообразен, нет каких-то патогномоничных симптомов, по которым можно поставить диагноз острой ВИЧ-инфекции. Ее клинические проявления маскируются под различные инфекционные заболевания (ОРВИ, псевдотуберкулез, инфекционный мононуклеоз, острую кишечную инфекцию и т. д.), и, вследствие этого, ее выявление возможно только при широком обследовании на ВИЧ-инфекцию всех обращающихся в лечебные учреждения пациентов.

Наши результаты согласуются с данными А. В. Мирошниченко (2005), И. В. Сергеевой и соавт. (2015), Г. А. Прянишниковой (2016); П. Г. Филиппова и соавт. (2018); Е. В. Сандаковой и соавт. (2018). Чаще всего симптомы острой ВИЧ-инфекции напоминают банальную вирусную инфекцию с лихорадкой, недомоганием, высыпаниями на коже и слизистой оболочке полости рта, диареей и лимфаденопатией. Ни одному больному на догоспитальном этапе не был поставлен диагноз острой ВИЧ-инфекции. При этом у половины больных (50,3 %), поступающих с диагнозами аллергического дерматита, кишечных инфекций, ОРВИ и гриппа, верифицировать диагноз острой ВИЧ-инфекции позволили только результаты лабораторного обследования, так как проявления и продолжительность имеющихся у них лихорадочного, катарального и диарейного синдромов, экзантемы не выходили за рамки типичных для выше указанных

заболеваний. Если бы данный контингент «диагностических» больных не подвергался обязательному обследованию на ВИЧ, острая фаза заболевания не только не была бы установлена, но даже и не заподозрена. По данным Ю. И. Буланькова и соавт. (2020, 2021), в Вооруженных Силах РФ с 2019 г. проводится скрининговое обследование на ВИЧ-инфекцию всех военнослужащих 1 раз в 3 года, что позволило в 85 % случаев от всех выявленных случаев установить заболевание на стадиях 2 и 3 и своевременно назначить АРТ, которая предупреждала прогрессирование болезни и наступление летальных исходов. По мнению авторов, необходимы новые организационные подходы к выявлению и лечению инфицированных. По нашему мнению, больным среди гражданского населения, обращающимся в различные медицинские учреждения в связи с наличием лихорадки, особенно в сочетании с экзантемой или лимфаденопатией, необходимо проводить обследование для исключения острой ВИЧ-инфекции. Оптимально проведение ежегодного обследования на ВИЧ-инфекцию людей в популяции старше 18 лет (минимально 1 раз в год), что станет возможным при его включении в диспансеризацию. В настоящее время дискутируется вопрос о включении данного обследования в объем диспансеризации. В приказе Минздрава НСО от 25.10.2019 № 3429 «О дополнительных мерах по увеличению охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию в государственных медицинских организациях НСО» – п. 1.4 даны рекомендации «Предлагать обследование на ВИЧ-инфекцию лицам, проходящим диспансерное наблюдение и профилактические осмотры». Кроме того, Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) запланирована задача для здравоохранения достичь к 2020 г. показателя 90–90–90. Это значит, что 90 % ВИЧ-инфицированных лиц должны непременно знать о своем статусе, 90 % из информированных лиц с ВИЧ должны принимать антиретровирусную терапию (АРТ), и среди принимающих АРТ пациентов 90 % должны иметь не определяемую вирусную нагрузку [1].

Из числа 300 обследованных больных с острой ВИЧ-инфекцией стадия 2Б регистрировалась у 79,7 % пациентов. У 20,3 % пациентов (61) выявлены вторичные и сочетанные с ВИЧ-инфекцией заболевания: из них в 3,3 % случаев –

сепсис (2), в 3,3 % – серозный менингит (2), в 18 % – реактивация герпетической инфекции (ЦМВ-инфекции – у 3, Herpes Zoster – у 3, и ВЭБ-инфекции у 5 больных), в 31 % случаев развилась внебольничная пневмония стрептококковой и стафилококковой этиологии (19 человек), в 36 % – грибковая инфекция в виде орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода (22). В 8,2 % случаев, т. е. у 5 больных острой ВИЧ-инфекцией впервые выявлен очаговый и инфильтративный туберкулез легких. Анамнестически у пациентов не было информации о наличии туберкулеза до манифестации острой ВИЧ-инфекции. По данным Е. С. Елисеевой и соавт. [57], в Приморском крае в 2017 и 2018 гг. выявлено 3 больных с инфильтративной формой туберкулеза легких в стадиях ПБ и В при значительном снижении уровня CD4. Л. Ф. Скляр и соавт. указывают на возможную активацию латентного туберкулеза с появлением ВИЧ-инфекции и важность проблемы коморбидности при данных заболеваниях [28]. О. Н. Леонова и соавт. провели обобщающий анализ по РФ, сделанный по материалам учета в различных регионах, и пришли к выводу, что в числе десяти лидеров среди СПИД-индикаторных болезней можно выделить туберкулез различной локализации, который по частоте развития и диагностики намного опережает другие заболевания (60 %) [8, 27].

Из лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции, выявляемых при поступлении больных в стационар, необходимо отметить лейкопению (50 %), тромбоцитопению (72,6 %), причем сочетание данных двух проявлений выявлялось у половины пациентов. У каждого третьего больного наряду с лихорадкой выявлялись лимфопения, либо лимфоцитоз с атипией лимфоцитов, т. е. проявления моноклеозоподобного синдрома. Наши данные согласуются с исследованиями А. В. Мирошниченко (2005), который при острой ВИЧ-инфекции описывал в 40–50 % случаев анемию, лейкопению, лимфоцитопению, тромбоцитопению с ранним транзиторным угнетением CD4, вторичные заболевания наблюдал у 28,7 % больных.

Снижение CD4 менее 350 клеток (т. е. проявление выраженного иммунодефицита) установлено у 47,7 % лиц. Известно, что при острой

ВИЧ-инфекции иммунодефицит является транзиторным, т. е. временным, его сопровождает высокая «вирусная нагрузка» (100 %). У 60 % вирусная нагрузка составила больше 1 000 000 копий/мл, из них у 37 % она была больше 10 000 000 копий/мл. Поэтому большинство больных острой ВИЧ-инфекцией представляют эпидемическую опасность для окружающих в бытовых условиях, при «незащищенных» половых контактах, а также в случаях искусственной передачи ВИЧ.

Таким образом, благодаря настоящим исследованиям расширены возможности лабораторной диагностики острой ВИЧ-инфекции в инфекционном стационаре. При отсутствии внедрения метода ПЦР крови в обследование больных с подозрением на острую ВИЧ-инфекцию им до 2017 г. обычно выставлялся ошибочный диагноз, что влекло за собой, в конечном итоге, прогрессирование заболевания и дальнейшее распространение ВИЧ-инфекции в популяции.

С учетом высокой изменчивости ВИЧ, влияющей на эпидемиологию, клиническую картину ВИЧ-инфекции и эффективность терапии, интерес представляет изучение распространения мутаций и рекомбинаций вируса в различных регионах РФ, в том числе и в Новосибирской области. Этот вопрос абсолютно не изучен при острой ВИЧ-инфекции в НСО. Вместе с тем, в РФ существует территориальная специфика эпидемии ВИЧ-инфекции. Есть территории, где доминирует классический субтип А (например, в Центральной России) с относительно стабильным уровнем заболеваемости и течением болезни, отличающимся от такового в других регионах. В тех областях РФ, куда, практически, одновременно были «завезены» генетические варианты А и В ВИЧ-1, возникли А-В рекомбинантные вирусы. Сибирь является уникальной территорией, где эпидемия ВИЧ имеет свои особенности: с 2008 г. отмечается значительное повышение уровня заболеваемости и изменение клинической картины ВИЧ-инфекции с преобладанием тяжелых форм. «Всплеск» ВИЧ-инфекции в Сибири произошел в то время, когда на ее территории начал распространяться рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1. Новосибирская область

является регионом с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и преобладанием в последние годы нового рекомбинантного вируса CRF63_02A ВИЧ-1. Однако у больных острой ВИЧ-инфекцией изучения молекулярно-генетической характеристики вируса иммунодефицита до настоящего времени не проводилось.

Второй задачей исследования явилась оценка молекулярно-генетического разнообразия вируса иммунодефицита человека у обследованных пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Для этого 167 больным проведен анализ ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса. Работа по генотипированию ВИЧ-1 выполнена в рамках Государственного задания 2/16 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

На территории Новосибирской области у больных острой ВИЧ-инфекцией установлено генетическое различие циркулирующих изолятов ВИЧ-1: в 2017–2019 гг. доминировал новый рекомбинантный субтип CRF63_02A – у 81,4 % заболевших; «классический» субтип А, ранее характерный для данного региона – у 15 %; редко выявлялись субтип В (1,8 %) и рекомбинантный субтип CRF02_AG (1,8 %).

Изучение рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий [32, 58], представляет большой научный и практический интерес. Так в регионах мира с тенденцией к снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией преобладают основные генетические варианты ВИЧ-1, тогда как в регионах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией наблюдается увеличение распространенности различных рекомбинантных форм возбудителя [169].

О. А. Пасечник (2018) представил систематический обзор по исследованию распространенности субтипов ВИЧ у больных данной инфекцией в регионах РФ и стран Содружества независимых государств (СНГ). В метанализ включены 22 исследования, которые показали, что в подгруппе Сибирского федерального округа (СФО) обобщенная распространенность рекомбинантных форм составила 33,2 % с высокой гетерогенностью. В Томской области в 2013–2015 гг. из 61 обследованного ВИЧ-инфицированного у 55 выявлен CRF63_02A ВИЧ-1 и

у 3 URF63_A1; в Кемеровской области из 53 протестированных больных у 38 выявлен ВИЧ-1 CRF63_02A и у 11 URF63_A1 [150]. Более ранние исследования, проведенные А. Г. Казачинской и соавт. в 2010–2013 гг. показали, что таких рекомбинантных форм в территориально близком Новосибирске в те годы еще не было, доминировал CRF02_AG/A (из 250 обследованных у 189). Сравниваемые данные наводят на мысль, что CRF63_02A ВИЧ-1 распространился в НСО из Томской и Кемеровской областей, а в последние из Китая, где он и появился. Л. В. Максименко и соавт. [116] указывают, что в большинстве регионов Сибири с 2012 г. распространился новый генетический вариант CRF63_02A ВИЧ-1, доля которого среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции к 2020 г. достигает 75–85 %.

Клинические особенности течения инфекции, вызванной новым рекомбинантным вирусом ВИЧ-1 CRF63_02A, по сравнению ВИЧ-1, обусловленной другими генетическими вариантами, до настоящего времени не были изучены. Вместе с тем, высокая степень генетической изменчивости ВИЧ-1 вследствие рекомбинаций и мутаций чрезвычайно важна с клинко-эпидемиологической точки зрения, появление рекомбинантных штаммов может способствовать утяжелению клинических форм ВИЧ-инфекции, быстрому прогрессированию заболевания, высокой трансмиссии, резистентности к антиретровирусной терапии, а также создает проблемы в лабораторной диагностике и проведении вирусологического мониторинга [46, 88, 150].

Третьей задачей исследования явилось установление клинко-лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом вируса субтипа 63_02A. В доступной литературе мы не нашли сведений об особенностях течения острой ВИЧ-инфекции с учетом молекулярно-генетического ее разнообразия, что свидетельствует о новизне данных исследований. Нами установлено, что на территории НСО с 2017 г. наблюдается распространение рекомбинантного штамма ВИЧ-1 субтипа 63_02A, который характеризуется более клинически манифестным течением острой ВИЧ-инфекции, чем обусловленной классическим генотипом А и другими, редко

выявляемыми генетическими вариантами. Так, у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, вызванной рекомбинантным штаммом ВИЧ-1 63_02А, выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выражена генерализованная лимфаденопатия, но реже экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражаются легкие, вирусная нагрузка чаще превышает 6 log, а у 2/3 пациентов составляет более 7 log, чаще регистрируется снижение CD4 ниже 350 кл/мл, чем у больных с острой ВИЧ-инфекцией, обусловленной другими выявленными генетическими вариантами ВИЧ-1.

Лечение больных ВИЧ-инфекцией проводится в соответствии с мировыми и российскими клиническими рекомендациями и протоколами, согласно которым назначение АРТ показано всем пациентам, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений вторичных заболеваний, количества CD4+-лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки [6, 101].

Пациентам антиретровирусная терапия (АРТ) назначалась в течение первой недели от момента установления диагноза острая ВИЧ-инфекция, до получения положительного результата иммуноблота (ИБ). Тактика срочного начала АРТ отличалась от рутинной в стационаре, когда пациент выписывался после купирования основных клинических симптомов, с дальнейшими рекомендациями через 2–3 недели посетить Центр по профилактике и борьбе со СПИД для повторного обследования методом ИФА и ИБ. Отсутствие клинических симптомов и активных жалоб пациентов, многие из которых расценивают свое состояние перед выпиской как «удовлетворительное», приводит к формированию низкой приверженности к АРТ и диспансерному наблюдению. Тактика срочного начала АРТ включала в себя обязательную консультацию психолога перед началом АРТ, целью которой являлось формирование высокой приверженности пациента к диспансерному наблюдению и лечению, а также снижение уровня психо-эмоционального напряжения и тревожности. С целью обеспечения преемственности и непрерывности лечения, после выписки больных из стационара ГБУЗ НСО «ГИБ № 1», информация о них по защищенному каналу передавалась в поликлинику Центра по профилактике и борьбе со СПИД с

последующей сверкой явок. Данный алгоритм ведения больных с острой ВИЧ-инфекцией позволил существенно увеличить охват диспансерным наблюдением и АРТ в данной категории пациентов.

Четвертой задачей явилась оценка динамики клинико-лабораторных показателей у больных острой ВИЧ-инфекцией при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсульфавирина.

Первоначально был проведен анализ течения острой ВИЧ-инфекции у больных при различных схемах терапии. Из общего числа больных были выделены 3 группы. В 1 группу вошли 17 человек, которые получали предпочтительную схему первой линии: тенофовир, ламивудин, эфавиренз (далее – TDF + 3TC + EFV); во 2-ю группу вошли 15 пациентов, получающих альтернативную схему первого ряда тенофовир, ламивудин, ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром (далее – TDF + 3TC + ИП); 3 группа из 25 человек получали схему, включавшую тенофовир, ламивудин, элсульфавирин (далее – TDF + 3TC + ESV). По уровню исходной вирусной нагрузки РНК ВИЧ пациенты трех групп были сопоставимы.

У всех больных через 1 месяц АРТ отмечен вирусологический ответ в виде снижения уровня вирусной нагрузки (ВН) на 2 log и более. В 1 группе пациентов, получавших схему TDF + 3TC + EFV, неопределяемая ВН (< 100 копий/мл) отмечалась у 3 из 17 пациентов (17,6 %), 1 000 копий/мл зарегистрировано у 4 (23,5 %), ВН от 3 log до 5 log наблюдалась у 10 (58,9 %) человек.

В 2 группе больных, получавших схему TDF + 3TC + Lpv/r, у 33,3 % (5 пациентов) вирусная нагрузка не определялась (< 100 копий/мл), в 33,3 % (5) – регистрировалась менее 3 log, и в 33,4 % (5) регистрировалась в диапазоне 3 log – 5 log.

Установлено, что в 3 группе из 25 пациентов, получавших схему TDF + 3TC + ESV, снижение уровня ВН до неопределяемой (< 100 копий/мл) наблюдалось у большей доли пациентов (52 %, 13 из 25 абс.), по сравнению с 1 группой, получавших схему TDF + 3TC + EFV (17,6 % – 3 из 17 абс.); $P = 0,041 \chi^2$ с поправкой Йетса. У остальных пациентов (48 % – 12 из 25) уровень РНК ВИЧ не

превышал 1 000 копий/мл.

Учитывая результаты проводимых сравнительных клинических исследований по эффективности элсульфавирина, в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эталонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсульфавирина. Полученные нами более эффективные результаты терапии в группе пациентов, получающих в качестве третьего препарата в АРТ элсульфавирин, свидетельствуют о низком проценте побочных реакций и, как следствие, высокой приверженности пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах и влияло на эффективность терапии.

Анализируя вышесказанное, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией мы выбрали наиболее предпочтительную схему АРТ: тенофовир, ламивудин, элсульфавирин. Прием препаратов однократный в сутки.

На терапию было взято 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Перед началом терапии вирусная нагрузка в 86 % (136) превышала 10^6 копий/мл и в 14 % (22) случаев составляла менее 6 log. После выписки из стационара не дошли до Центра СПИД, т. е. выбыли из исследования 7 пациентов, что составило 4,4 %. Продолжали лечение 151 человек. На старте терапии 6 человек отмечали дискомфорт в животе, тошноту и послабление стула, купировавшиеся на первую неделю приема АРТ. По результатам 4 недель наблюдения у всех пациентов отмечено снижение вирусной нагрузки более 2 log, при этом в 64,3 % (у 97 пациентов) она составила 3 log, а в 22,5 % (34) – стала неопределяемой (< 100 копий/мл).

После 4 недели терапии у 4 пациентов развились побочные реакции в виде развития кожного зуда и бессонницы в двух случаях и повышенного выпадения волос у 2 пациентов.

На 12 неделе выбыло 4 пациента: 1 по причине перевода на схему, содержащую ингибитор интегразы долутегравир в связи с развившимися нежелательными явлениями на проводимую терапию в виде кожного зуда и бессонницы, и 3 пациента были сняты с учета в Центре СПИД в связи с переездом

в другие регионы. Пациентам с жалобами на повышенное выпадение волос проводилась симптоматическая терапия, АРТ была продолжена в прежнем объеме в связи достигнутыми результатами – снижение вирусной нагрузки до 1 000 копий/мл. Таким образом, на 12 неделе терапии обследованы 147 пациентов. Вирусологическая ремиссия, соответствующая неопределяемой вирусной нагрузке (< 100 копий/мл), была достигнута у 67,7 % пациентов (100), у 28,9 % (42) ВН составляла 3 log, у оставшихся 3,4 % (5) пациентов ВН не превышала 4 log.

На 24 неделе терапии продолжали терапию и были обследованы 144 пациента. Элсульфавирин заменен на долутегравир у 3 пациентов с ранее развившимися побочными реакциями в связи не купированием данных реакций. Вирусологическая ремиссия была достигнута в 82,6 % (119) случаях, у 13,2 % (19) пациентов вирусная нагрузка составляла менее 3 log, у 4,2 % пациентов (6) вирусная нагрузка, по-прежнему, составляла 4 log, троим из этих больных была изменена схема терапии на ингибитор интегразы долутегравир на 24 неделе, и троим – в течение последующих 12 недель наблюдения.

На 36 неделе терапии проведено обследование всем 138 продолжившим лечение элсульфавирином пациентам. В 100 % случаев достигнута вирусологическая ремиссия (< 100 коп/мл), которая сохранялась на 48, 72 и 96 неделях наблюдения.

У 10 пациентов, переведенных на АРТ, содержащую долутегравир: 4 – по причине нежелательных явлений (в 2 случаях с развитием кожного зуда и бессонницы и в 2 случаях – повышенного выпадения волос) и 6 – по причине неэффективности проводимой терапии через 12 недель терапии долутегравиром также достигнута вирусологическая ремиссия.

Таким образом, вирусологическая ремиссия через 36 недель терапии достигнута у 100 % больных, продолживших лечение (в том числе у 6,8 % больных с заменой элсульфавирина на долутегравир), и сохранялась в течение последующего года наблюдения.

Выбыли из исследования в связи с прекращением посещения Центра по

профилактике и борьбе со СПИД и отсутствия с ними связи 6,3 % (10 пациентов), из них 3 человек уехали из Новосибирской области с прикреплением в Центр по профилактике и борьбе со СПИД другого региона.

Наши данные по высокой вирусологической и иммунологической эффективности лечения российским препаратом элсультавирином в сочетании с двумя НИОТ согласуются с результатами исследования А. В. Кравченко и соавт. (2018). Доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 48 недель составила 81,6 %, через 96 недель – 83,9 % и 91 % (без учета пациентов, выбывших по не связанным с лечением причинам). Авторами не выявлено мутаций резистентности ВИЧ к препаратам. Прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов через 48 недель составил 187,5 клеток/мкл, через 96 недель – 251,0 клеток/мкл. Подтверждена хорошая переносимость и безопасность лечения в течение второго года исследования: не выявлено каких-либо новых значимых данных в отношении безопасности, негативно влияющих на соотношение польза/риск, не зарегистрировано случаев отмены лечения из-за нежелательных явлений. На протяжении 96 недель не зарегистрированы серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, аллергические реакции. Элсультавирин включен в «Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» в качестве режима первой линии АРТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ. В последующих работах А. В. Кравченко и соавт. (2020) отмечена хорошая переносимость ESV в дозе 20 мг как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени. Все нежелательные явления (НЯ) были легкой степени тяжести, в абсолютном большинстве случаев не были связаны с приемом ESV и не требовали назначения корректирующей терапии. При сочетании ESV и рифампицина у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ + туберкулез) были зарегистрированы лишь НЯ легкой и средней степени тяжести. Не было отмечено серьезных НЯ, а также НЯ, приведших к досрочному завершению исследования.

Предпочтительно назначение схем АРТ с хорошей переносимостью и

минимальной кратностью приема для формирования высокой приверженности у данных пациентов к терапии.

ВЫВОДЫ

1. В Новосибирской области в 2017–2019 гг. в условиях продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции (заболеваемость 145,2–135,6–125,0 на 100 тыс. населения), благодаря целенаправленному обследованию в инфекционном стационаре, объединенном с Центром по профилактике и борьбе со СПИД, среди госпитализированных взрослых пациентов острая стадия болезни выявлена у 300 человек, преимущественно, в возрасте до 40 лет (79,3 %), с преобладанием полового пути передачи (57,3 %) и высокой долей женщин (46 %).

2. Острая ВИЧ-инфекция в стадии 2Б и 2В протекала в среднетяжелой форме (98,4 %) с большой частотой фебрильной лихорадки (98,7 %) длительностью ($8,6 \pm 2,9$) суток, яркой обильной экзантемы (62,7 %), генерализованной лимфаденопатии (61,0 %), диареи (41 %), лейкопении (50 %), тромбоцитопении (72,6 %), высокой вирусной нагрузки (100 %), снижения CD4 менее 350 клеток (47,7 %); вторичные заболевания выявлены у 20,3 %, преимущественно, в виде пневмонии и кандидоза пищевода и ротоглотки, герпетических инфекций.

3. Установлены различия в представленности генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Новосибирской области: доминировал новый рекомбинантный вирус CRF63_02A – выявлен у 81,4 % заболевших; «классический» субтип А (А6), ранее характерный для данного региона – обнаружен у 15 %; редко выявлялись вирусы субтипа В (1,8 %) и рекомбинантный вирус CRF02_AG (1,8 %).

4. Острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF63_02A1, имела отличия клинической манифестации, по сравнению с обусловленной другими вариантами ВИЧ-1: у пациентов, инфицированных CRF63_02A1, выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выявлялась генерализованная лимфаденопатия и реже экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражались легкие, концентрация вирусной РНК в плазме крови превышала 6 log, а у 2/3 пациентов составляла более 7 log, чаще

регистрировалось снижение CD4 ниже 350 кл/мл.

5. При раннем начале антиретровирусной терапии больным острой ВИЧ-инфекцией схемой с включением эльсульфавирина установлена хорошая переносимость с формированием высокой приверженности к терапии, в короткие сроки (через 4 недели) получен вирусологический ответ. Вирусологическая ремиссия через 36 недель терапии достигнута у 100 % больных, продолживших лечение (в том числе у 6,8 % больных с заменой эльсульфавирина на долутегравир), и сохранялась в течение последующего года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным, обращающимся в различные медицинские учреждения по поводу лихорадки, особенно в сочетании с экзантемой или лимфаденопатией, необходимо проводить обследование для исключения острой ВИЧ-инфекции.

2. Для ранней постановки диагноза острой ВИЧ-инфекции в случае положительного иммуноферментного анализа, но отрицательного иммуноблота необходимо продолжить обследование для определения рибонуклеиновой кислоты вируса иммунодефицита человека методом полимеразной цепной реакции или выявления раннего белка p24, если он ранее не определялся.

3. Целесообразно мониторирование генетических вариантов вируса иммунодефицита человека как с эпидемиологической точки зрения, так и для прогнозирования развития манифестных форм острой ВИЧ-инфекции при появлении в регионе новых, ранее не встречавшихся вариантов.

4. Лечение больных острой ВИЧ-инфекцией должно начинаться как можно раньше, с момента постановки диагноза на этапе госпитализации, с включением в схемы эльсультфавирина, что позволяет повысить приверженность к антиретровирусной терапии и способствует достижению вирусологической ремиссии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	—	антиретровирусная терапия
ВААРТ	—	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-инфекция	—	инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ГБУЗ НСО	—	государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
ГИКБ № 1	—	Городская инфекционная клиническая больница № 1
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ	—	иммуноблот
ИИ	—	ингибиторы интегразы
ИФА	—	иммуноферментный анализ
НИОТ	—	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	—	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НСО	—	Новосибирская область
НЯ	—	нежелательные явления
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНГА	—	реакция непрямой гемагглютинации
РФ	—	Российская Федерация
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
Центр СПИД	—	Центр по профилактике и борьбе со СПИД
URF	—	уникальные рекомбинантные формы
CRF	—	циркулирующие рекомбинантные формы (штаммы)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 90–90–90: амбициозные цели, приближающие победу над эпидемией СПИДа [сайт]. – 2018. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/909090> (дата обращения: 12.06.2019). – Текст : электронный.
2. Богач, В. В. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе / В. В. Богач, О. Е. Троценко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2002. – № 1. – С. 12–14.
3. Вехова, Е. В. Итоги проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (старт терапии 2005–2008 гг.) / Е. В. Вехова, А. А. Быков // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2012. – № 1. – С. 39–45.
4. Вирусные болезни : учебное пособие / под ред. Н. Д. Ющука. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 640 с.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В. В. Покровского. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
6. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – Москва, 2019. – 195 с.
7. ВИЧ-инфекция. Оппортунистические инфекции и заболевания. – М. : БИНОМ, 2016. – 320 с.
8. ВИЧ-инфекция: алгоритм формирования развернутого клинического диагноза / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Степанова [и др.] // ВИЧ и иммуносупрессия. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 7–24.
9. ВИЧ-инфекция: клиника диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин ; под об. ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 485 с.
10. Дементьева, Н. Е. Этапы лабораторной диагностики и организация мониторинга ВИЧ-инфекции / Н. Е. Дементьева, Л. И. Крутицкая, З. Н. Лисицина // Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. – СПб : Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С. 427–456.

11. Диагностическая значимость определения p24 ВИЧ в верификации острой стадии ВИЧ-инфекции / В. Б. Мусатова, З. Н. Лисицина, Т. В. Тыргина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 46–50.

12. Зайцева, Н. Н. Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зайцева Наталья Николаевна ; Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Академика И. Н. Блохиной. – Нижний Новгород, 2018. – 40 с. : ил. – Библиогр.: с. 36–40. – Место защиты: Казанский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

13. Иммуные тесты и диагностика острой стадии ВИЧ-инфекции / З. Н. Лисицина, К. А. Дмитриевская, Н. В. Коробан [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 36–41. DOI: 10.22328/2077–9828–2017–9–2–36–41.

14. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1104 с.

15. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС [сайт]. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. – Текст : электронный.

16. Кемеровская область – «горячая точка» возникновения уникальных рекомбинантных форм ВИЧ-1 / Н. М. Гашникова, В. В. Ивлев, Е. М. Астахова [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2016. – С. 58–64.

17. Клинико-лабораторная характеристика острой ВИЧ-инфекции у взрослых в Новосибирской области / Я. С. Ульянова, Н. М. Гашникова, В. В. Ивлев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – № 11 (2). – С. 40–44. DOI: 10.22625/2072–6732–2019–11–2–40–44.

18. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у

военнослужащих МинОбороны России как обоснование направлений оптимизации медицинской помощи военнослужащим / Ю. И. Буланьков, М. А. Булыгин, К. В. Жданов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 32–42.

19. Клинические рекомендации МЗ РФ: ВИЧ-инфекция у взрослых. – Москва, 2019. – 212 с.

20. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-инфекции у взрослых / А. И. Мазус, А. Ю. Пронин, Г. Д. Каминский [и др.]. – Москва, 2014. – 69 с.

21. Клинический протокол диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. – Москва, 2017. – 31 с.

22. Клиническое состояние, иммуносупрессия и вирусная активность у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, В. В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 54–68.

23. Каминский, Г. Д. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией / Г. Д. Каминский, Е. И. Веселова, И. А. Васильева. – Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 50–57.

24. Кравченко, А. В. Применение препарата Маравирок – первого антагониста рецепторов CCR5 – в схемах терапии ВИЧ-инфекции / А. В. Кравченко // Терапевтический архив. – 2013. – № 11. – С. 125–129.

25. Кравченко, А. В. Современные схемы антиретровирусной терапии / А. В. Кравченко // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 84–89.

26. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с.

27. Леонова, О. Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О. Н. Леонова, Е. В. Степанова, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 55–64.

28. Медицинская помощь для пациентов с ВИЧ-инфекцией от начала эпидемии до управляемой инфекции в Приморском крае: 30-летний рубеж / Л. Ф. Скляр, А. А. Черникова, Е. И. Мирошниченко [и др.] // Тихоокеанский

медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 5–11.

29. Мирошниченко, А. В. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины, диагностики и антиретровирусной терапии : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мирошниченко Андрей Владимирович ; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 2005. – 32 с. : ил. – Библиогр.: с. 29. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Текст : непосредственный.

30. Модели CRF63_02A6 ВИЧ-1 как инструмент для оценки эффективности разрабатываемых антиретровирусных препаратов / Д. П. Зырянова, Н. В. Богачева, А. В. Тотменин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – № 10 (4). – С. 769–774. DOI: 10.15789/2220-7619-MHC-1261.

31. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ / Н. А. Беляков, В. В. Розенталь, Н. Е. Дементьева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 7–18.

32. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ-1 у пациентов с неэффективностью АРВТ в Великом Новгороде / М. А. Чурина, Ю. В. Останкова, А. В. Семенов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 82–92.

33. Молекулярно-эпидемиологический анализ распространения ВИЧ-инфекции в Новосибирской области с 2012 по 2016 годы / Н. М. Гашникова, В. Р. Муранкина, Е. В. Власов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – № 4, Прил. 1, Т. 9. – С. 42–45.

34. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, 2017 // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 6 (Приложение). – С. 5–80.

35. Никитина, Е. Г. Оптимизация алгоритма лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции на подтверждающем этапе тестирования / Е. Г. Никитина, Л. В. Дмитриева, С. Н. Бронникова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013.

– Т. 5, № 2. – С. 97–104.

36. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 467 с.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 260 с.

38. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2017 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 219 с.

39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с. – URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0819/biblio02.php> (дата обращения: 12.10.2019). – Текст : электронный.

40. Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии / Г. М. Кожевникова, С. Л. Вознесенский, Т. Н. Ермак [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 11. – С. 13–16.

41. Особенности синдрома экзантемы при острой ВИЧ-инфекции / И. В. Сергеева, Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 82. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21780>.

42. Оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и лекарственных взаимодействий применения препарата элсультфавирин у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени / А. В. Кравченко, Р. Ю. Арсиенко, В. Н. Азарова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 40–46.

43. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты / А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 29–39. DOI: 10.22625/2072–6732–2020–12–5–29–39.

44. Парфенова, О. В. Субтипы ВИЧ-1 и мутации лекарственной устойчивости к препаратам АРВТ в Приволжском федеральном округе / О. В. Парфенова, О. Ю. Пекшева, Н. Н. Зайцева // Молекулярная диагностика-2017 : сб. тр. IX Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием. Т. 1. – М. : Б.и., 2017. – С. 467–468.

45. Патент 2317107 С2 Российская Федерация, МПК А61К/21, С12N15/79. Рекомбинантная вакцина против вируса иммунодефицита человека 1 типа : № 2006100808/13 : заявл. 10.01.2006 : опубл. 20.07.2006 / Карпенко Л. И., Бажан С. И., Лебедев Л. Р., Некрасова Н. А., Белавин П. А., Серегин С. В., Данилюк Н. К., Ерошкин А. М., Ильичев А. А. ; заявитель и патентообладатель Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». – 13 с.: ил.

46. Пасечник, О. А. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ/ О. А. Пасечник, А. И. Блох // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 127–138.

47. Покровский, В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / В. В. Покровский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.

48. Покровский, В. В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД / В. В. Покровский. – М. : Медицина, 1996. – 245 с.

49. Покровский, В. В. Эпидемиология инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека : специальность 14.00.30 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Покровский Вадим Валентинович ; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 1990. – 28 с. : ил. – Библиогр.: с. 25–28. –

Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. – Текст : непосредственный.

50. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2015 / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 6 (Приложение 1). – 120 с.

51. Прянишникова, Г. А. Дебютные маски ВИЧ-инфекции / Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – № 2. – С. 24–28.

52. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 4 (Приложение). – 87 с.

53. Российская Федерация. СанПиН. Профилактика ВИЧ-инфекции : СанПиН 3.1.5.2826-10 : [Утвержден постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации 11 января 2011 года]. – Москва, 2011. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

54. Российская Федерация. СанПиН. Профилактика ВИЧ-инфекции : СанПиН 3.1.5.2826-10 : текст с изм. вступ. в силу 30.10.2016 : [Утвержден постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации 21 июля 2016 года]. – Москва, 2016. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

55. Сайдакова, Е. В. ВИЧ-инфекция и проблемы эффективности антиретровирусной терапии / Е. В. Сайдакова, Л. Б. Королевская, К. В. Шмагель // Вестник Пермского научного центра. – 2018. – № 1. – С. 23–28.

56. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных / Н. Н. Еременко, А. И. Губенко, А. И. Зебрев [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – № 2. – С. 40–45.

57. Сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез в Приморском крае / Е. В. Елисеева, В. А. Еремеева, Л. Ф. Скляр [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 51–55. DOI: 10.34215/1609–1175–2021–1–51–55.

58. Стремительное распространение рекомбинантной формы CRF02_AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран / Ф. Ф. Москалейчик, В. Ю. Лага, Е. Дельгадо [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 14–19.
59. Территориальные особенности распространения генетических вариантов ВИЧ-1 в Сибирском федеральном округе / А. Г. Казачинская, В. В. Богачев, П. Б. Барышев // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 12.
60. Филиппов, П. Г. Острая ВИЧ-инфекция: проблемы ранней диагностики (клиническое наблюдение) / П. Г. Филиппов, О. Л. Тимченко, О. Л. Огиенко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 5. – С. 77–82.
61. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты ВИЧ-инфекции у военнослужащих / Ю. И. Буланьков, М. А. Булыгин, А. В. Беспалов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 93–101. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-93-101.
62. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и инфекциями, передающимися половым путем: современное состояние проблемы на региональном уровне / А. А. Шульдяков, В. А. Сотскова, А. Н. Данилов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 21–26.
63. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультравирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/ нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель / А. В. Кравченко, Е. А. Орлова – Морозова, Т. Е. Шимонова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 76–82.
64. Юрин, О. Г. Европейские и американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции / О. Г. Юрин, О. С. Ефремова // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 67–72.

65. A Novel Drug-Resistant HIV-1 Circulating Recombinant Form CRF76_01B Identified by Near Full-Length Genome Analysis / S. Ogawa, A. Hachiya, M. Hosaka [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2016. – Vol. 32 (3). – P. 284–289. DOI:10.1089/AID.2015.0304.

66. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia / N. M. Gashnikova, V. V. Bogachev, P. B. Baryshev [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2015. – Vol. 31. – P. 456–460.

67. S. S. W. G. o. H. I. V. C. International, Towards an HIV cure: a global scientific strategy / S. G. Deeks, B. Autran, B. Berkhout [et al.] // *Nat Rev Immunol*. – 2012. – Vol. 12. – P. 607–614.

68. Abundant HIV-infected cells in blood and tissues are rapidly cleared upon ART initiation during acute HIV-infection / L. Leyre, E. Kroon, C. Vandergeeten [et al.] // *Sci Transl Med*. – 2020. – 12 (533). – P. eaav3491. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3491.

69. Acute HIV infection in Singapore: predominance of men who have sex with men / C. S. Wong, D. C. Lye, C. C. Lee [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2011. – Vol. 52 (12). – P. 860–863.

70. Acute HIV Infection Results in Subclinical Inflammatory Cardiomyopathy / C. Schuster, F. J. Mayer, C. Wohlfahrt [et al.] // *J Infect Dis*. – 2018. – Vol. 218 (3). – P. 466–470. DOI:10.1093/infdis/jiy183.

71. Acute HIV-1 Infection / M. S. Cohen, G. M. Shaw, A. J. McMichael [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 19, № 364 (20). – P. 1943–1954. DOI: 10.1056/NEJMra1011874.

72. Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters / M. E. Socías, O. Sued, N. Laufer [et al.] // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – Vol. 14. – P. 40. DOI: 10.1186/1758-2652-14-40.

73. Al-Salama, Z. T. Elsulfavirine: First Global Approval / Z. T. Al-Salama // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77 (16). – P. 1811–1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3.

74. Ananworanich, J. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification / J. Ananworanich, N. Chomont, J. Fletcher // *J. Virus Erad.* – 2015. – Vol. 1 (2). – P. 116–122.
75. Anderson, E. The role of integration and clonal expansion in HIV infection: live long and prosper / E. Anderson // *Retrovirology*. – 2018. – Vol. 15(1). – P. 71. DOI: 10.1186/s12977-018-0448-8.
76. Archin, N. M. Immediate antiviral therapy appears to restrict resting CD4+ cell HIV-1 infection without accelerating the decay of latent infection / N. M. Archin, N. K. Vaidya, J. D. Kuruc // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2012. – Vol. 109. – P. 9523–9528.
77. Azevedo – Pereira, J. M. HIV Interaction With Human Host: HIV–2 As a Model of a Less Virulent Infection / J. M. Azevedo – Pereira, Q. Santos – Costa // *AIDS Rev.* – 2016. – Vol. 18 (1). – P. 44–53.
78. B cells in early and chronic HIV infection: evidence for preservation of immune function associated with early initiation of antiretroviral therapy / S. Moir, C. M. Buckner, J. Ho [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 5571–5579.
79. Bangham, C. R. CTL quality and the control of human retroviral infections / C. R. Bangham // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1700–1712.
80. Bar, K. J. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption / K. J. Bar, M. C. Sneller, L. J. Harrison // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 2037–2050.
81. Baryshev, P. B. The HIV-1 Genetic Diversity in Russia: CRF63_02A1, a New HIV-1 Genetic Variant Spreading in Siberia / P. B. Baryshev, V. V. Bogachev, N. M. Gashnikova // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2014. – Vol. 30. – P. 592–597.
82. Bell, S. K. Clinical management of acute HIV infection: best practice remains unknown / S. K. Bell, S. J. Little, E. S. Rosenberg // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202, Suppl 2. – P. S278–S288.

83. Boufassa, F. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. SEROCO Study Group / F. Boufassa, C. Bachmeyer, N. Carre // *Infect Dis.* – 1995. – Vol. 171 (5). – P. 1190–1195.
84. Brenchley, J. M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J. M. Brenchley, D. A. Price, T. W. Schacker // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365–1371.
85. Bruel, T. Markers of the HIV–1 reservoir: facts and controversies / T. Bruel, O. Schwartz // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2018. – Vol. 13 (5). – P. 383–388. DOI: 10.1097/COH.0000000000000482.
86. Bui, V. C. Insights into the interaction of CD4 with anti-CD4 antibodies / V. C. Bui, T. H. Nguyen // *Immunobiology.* – 2017. – Vol. 222 (2). – P. 148–154. DOI: 10.1016/j.imbio.2016. 10.010.
87. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / E. Reid, G. Suneja, R. F. Ambinder [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2018. – Vol. 16 (8). – P. 986–1017. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0066.
88. Castley, A. A national study of the molecular epidemiology of HIV-1 in Australia 2005–2012 / A. Castley, S. Sawleshwarkar, R. Varma // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0170601. DOI: 10.1371/journal.pone.0170601.
89. CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection // C. G. Lange, M. M. Lederman, K. Medvik [et al.] // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2015–2023.
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013. Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm – United States, 2011–2013 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2013. – Vol. 62. – P. 489–494.
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National HIV Testing Day and new testing recommendations // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2014. – Vol. 63. – P. 537.

92. Clifford, G. M. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4 (+) count / G. M. Clifford, S. Franceschi // *Future Oncol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 669–678.
93. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule / J. O. Link, M. S. Rhee, W. C. Tse [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – P. 614–618. DOI: 10.1038/s41586-020-2443-1.
94. Conway, J. M. Residual Viremia in Treated HIV+ Individuals / J. M. Conway, A. S. Perelson // *PLoS Comput. Biol.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. e1004677. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004677.
95. Cornett, J. K. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods / J. K. Cornett, T. J. Kirn // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 57 (5). – P. 712–718. DOI: 10.1093/cid/cit281.
96. Daar, E. S. Novel approaches to HIV therapy / E. S. Daar // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 759. DOI: 10.12688/f1000research.11164.1.
97. Daskalakis, D. HIV Diagnostic Testing: Evolving Technology and Testing / D. Daskalakis // *Topics in Antiviral Medicine.* – 2011. – Vol. 19 (1). – P. 18–22. PMID: 21852712.
98. De Cock, K. M. The evolving epidemiology of HIV/AIDS [published correction appears in *AIDS*] // K. M. De Cock, H. W. Jaffe, J. W. Curran // *AIDS.* – 2012. – Vol. 26 (13). – P. 1733.
99. Detection of numerous HIV-1/MO recombinants in France / F. De Oliveira, P. Cappy, V. Lemée [et al.] // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32 (10). – P. 1289–1299. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001814.
100. D'Souza, G. The Changing Science of HIV Epidemiology in the United States / G. D'Souza, E. T. Golub, S. J. Gange // *Am. J. Epidemiol.* – 2019. – Vol. 188 (12). – P. 2061–2068. DOI: 10.1093/aje/kwz211.
101. EACS Guidelines version 10.0 – November 2019. – URL: www.acsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html. – Текст : электронный.
102. Efecto de la terapia con probióticos/prebióticos sobre la reconstitución del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de

la inmunodeficiencia humana-1 [Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in hiv infected patients] / M. G. Fera, N. A. Taborda, J. C. Hernandez [et al.] // *Rev Med Chil.* – 2017. – Vol. 145 (2). – P. 219–229. DOI: 10.4067/S0034–98872017000200010.

103. Elite control of HIV infection: implications for vaccine design / B. M. Baker, B. L. Block, A. C. Rothchild [et al.] // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2009. – Vol. 9. – P. 55–69.

104. Elite HIV controllers: myth or reality? / N. K. Saksena, B. Rodes, B. Wang [et al.] // *AIDS Rev.* – 2007. – Vol. 9. – P. 195–207.

105. Emerging Role and Characterization of Immunometabolism: Relevance to HIV Pathogenesis, Serious Non-AIDS Events, and a Cure / C. S. Palmer, D. C. Henstridge, D. Yu [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196 (11). – P. 4437–4444. DOI: 10.4049/jimmunol.1600120.

106. European Guideline on HIV testing 2014 / D. Gökengin, A. M. Geretti, J. Begovac [et al.] // *Int. J. STD AIDS.* – 2014. – Vol. 25. – P. 695–704.

107. Evatt, B. L. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984 / B. L. Evatt // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4 (11). – P. 2295–2301.

108. Fang, G. Maternal plasma human immunodeficiency virus type1RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission / G. Fang // *Proc. Natl.Acad.Sci.USA.* – 1995. – Vol. 92. – № 26. – P. 12100–12104.

109. Ferrada, M. A. Primary HIV infection presenting as limbic encephalitis and rhabdomyolysis / M. A. Ferrada, Y. Xie, E. Nuermberger // *Int. J. STD AIDS.* – 2015. – Vol. 26 (11). – P. 835–836. DOI: 10.1177/0956462414560777.

110. Fiebig, E. W. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection / E. W. Fiebig, D. J. Wright, B. D. Rawal // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1871–1879.

111. Flexner, C. HIV-protease inhibitors / C. Flexner // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 30, Vol. 338 (18). – P. 1281–1292. DOI: 10.1056/NEJM199804303381808.

112. Ford, E. S. Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm / E. S. Ford, C. E. Puro, I. Sereti // *Curr. Opin. HIV*

AIDS. – 2009. – Vol. 4. – P. 206–214.

113. Fortin, E. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection / E. Fortin, H. M. Heller, J. Lyons // *Neurol. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 9 (3). – P. e19–e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.

114. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection / D. L. Braun, R. D. Kouyos, B. Balmer [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61 (6). – P. 1013–1021. DOI: 10.1093/cid/civ398.

115. Gebara, N. Y. HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives / N. Y. Gebara, V. Kamari, N. Rizk // *J. Virus Erad.* – 2019. – Vol. 5 (3). – P. 163–166.

116. Genetic Diversity of HIV-1 in Krasnoyarsk Krai: Area with High Level of HIV-1 Recombination in Russia / L. V. Maksimenko, A. V. Totmenin, M. P. Gasnikova [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 9057541. DOI: 10.1155/2020/9057541.

117. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007 / J. Hemelaar, E. Gouws, P. D. Ghys [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25 (5). – P. 679–689. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328342ff93.

118. Gottlieb, M. S. *Pneumocystis pneumonia*. Los Angeles. 1981 / M. S. Gottlieb // *Am J Public Health.* – 2006. – Vol. 96 (6). – P. 980–983. DOI: 10.2105/ajph.96.6.980.

119. Guidelenes for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 8, October, 2015). European AIDS Clinical Society. – URL: <http://www.europearialsclinicalssociety.org>. – Текст : электронный.

120. Guidelenes for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the Panel on clinical practices for treatment of HIV-infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). – January 28. – 2016. – URL: <http://AIDSinfo.run.gov>. – Текст : электронный.

121. Gupta, K. K. Acute immunosuppression with HIV seroconversion / K. K. Gupta // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 288–289.

122. Gurgo, C. An overview of the human T-lymphotropic retroviruses and the

role of HTLV-III/LAV in AIDS / C. Gurgu, M. Robert – Guroff, R. C. Gallo // *Antibiot Chemother.* – 1987. – Vol. 38. – P. 1–12. DOI: 10.1159/000414214.

123. Hall, T. A. BioEdit: a user friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT / T. A. Hall // *Nucl. Acids. Symp. Ser.* – 1999. – № 41. – P. 95–98.

124. HIV DNA subspecies persist in both activated and resting memory CD4+ T cells during antiretroviral therapy / J. M. Murray, J. J. Zaunders, K. L. McBride [et al.] // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88. – P. 3516–3526.

125. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N. R. Faria, A. Rambaut, M. A. Suchard [et al.] // *Science.* – 2014. – Vol. 346 (6205). – P. 56–61. DOI: 10.1126/science.1256739.

126. HIV-1 DNA decay dynamics in blood during more than a decade of suppressive antiretroviral therapy / G. J. Besson, C. M. Lalama, R. J. Bosch [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P. 1312–1321.

127. HIV-1 Transmission during Early Infection in Men Who Have Sex with Men: A Phylodynamic Analysis / E. M. Volz, E. Ionides, E. O. Romero – Sevrerson [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10. – P. e1001568.

128. HIV-associated opportunistic infections-going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines / J. T. Brooks, J. E. Kaplan, K. K. Holmes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48. – P. 609–611.

129. Hoenigl, M. Costs per diagnosis of acute HIV infection in community-based screening strategies: a comparative analysis of four screening algorithms / M. Hoenigl, J. Graff-Zivin, S. J. Little // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62 (4). – P. 501–511. DOI: 10.1093/cid/civ912.

130. Human Immunodeficiency Virus Persistence and T-Cell Activation in Blood, Rectal, and Lymph Node Tissue in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy / G. Khoury, R. Fromentin, A. Solomon [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 215. – P. 911–919.

131. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy / D. Finzi, M. Hermankova, T. Pierson [et al.] // *Science.* – 1997.

– Vol. 278. – P. 1295–1300.

132. Identification of Two New HIV-1 Circulating Recombinant Forms (CRF87_cpx and CRF88_BC) from Reported Unique Recombinant Forms in Asia / Y. Hu, Z. Wan, Y.-H. Zhou [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2017. – Vol. 33 (4). – P. 353–358. DOI: 10.1089/AID.2016.0252.

133. Immune Checkpoint Blockade Restores HIV-Specific CD4 T Cell Help for NK Cells / F. Porichis, M. G. Hart, A. Massa [et al.] // *J. Immunol.* – 2018. – Vol. 201 (3). – P. 971–981. DOI: 10.4049/jimmunol.1701551.

134. Immunogenicity of AGS-004 Dendritic Cell Therapy in Patients Treated During Acute HIV Infection / C. L. Gay, M. A. De Benedette, I. Y. Tcherepanova [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2018. – Vol. 34. – P. 111–122.

135. Impact of nucleic acid testing relative to antigen/antibody combination immunoassay on the detection of acute HIV infection / M. S. De Souza, N. Phanuphak, S. Pinyakorn [et al.] // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29. – P. 793–800.

136. Impact of the timing of initiation of antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection on the decay of cell-associated HIV-DNA / M. Laanani, J. Ghosn, A. Essat [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60 (11). – P. 1715–1721.

137. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptors strengthen CD8⁺ T cell-mediated control of HIV-1, HCV, and HTLV-1 / L. Boelen, B. Debebe, M. Silveira [et al.] // *Sci Immunol.* – 2018. – Vol. 3 (29). – P. eaao2892. DOI:10.1126/sciimmunol.aao2892.

138. Kuhn, L. Timing of maternal–infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / L. Kuhn // *AIDS*. – 1997. – Vol. 11. – № 4. – P. 429–435.

139. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations, June 2014. – Centers for Disease Control and Prevention, 2014. – 68 p.

140. Lau, K. A. Current trends of HIV recombination world wide / K. A. Lau, J. L. Wong // *Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 6, № 5, suppl. 1. – P. e4. DOI: 10.4081/

idr.2013.s1.e4.

141. Luciw, P. A. Human immunodeficiency virus and their replication / P. A. Luciw ; In ed. B. N. Fields, D. M. Knippe, P. M. Howley). – Field virology. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996. – P. 1881–952.

142. Maldarely, F. The role of HIV integration in viral persistence: no more whistling past the proviral graveyard / F. Maldarely // J. Clin. Invest. – 2016. – Vol. 126 (2). – P. 438–447. DOI: 10.1172/JCI80564.

143. Martin, N. Cell-to-cell HIV-1 spread and its implications for immune evasion / N. Martin, Q. Sattentau // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2009. – Vol. 4. – P. 143–149.

144. McBrien, J. B. Mechanisms of CD8⁺ T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication / J. B. McBrien, N. A. Kumar, G. Silvestri // Eur. J. Immunol. – 2018. – Vol. 48 (6). – P. 898–914. DOI: 10.1002/eji.201747172.

145. Nikolopoulos, G. K. Overview of HIV molecular epidemiology among people who inject drugs in Europe and Asia / G. K. Nikolopoulos, E. G. Kostaki, D. Paraskevis // Infect. Genet. Evol. – 2016. – Vol. 46. – P. 256–268.

146. Pau, A. K. Antiretroviral therapy: current drugs / A. K. Pau, J. M. George // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 371–402. DOI: 10.1016/j.idc.2014.06.001.

147. Pedro, K. D. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transmission and the establishment of the latent reservoir / K. D. Pedro, A. J. Henderson, L. M. Agosto // Virus Res. – 2019. – Vol. 265. – P. 115–121. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.03.014.

148. Performance of Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo rapid test for acute HIV infection: a case report / M. Lanzafame, A. Zorzi, F. Rigo [et al.] // Infez. Med. – 2015. – Vol. 23 (1). P. 48–50.

149. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters / I. P. Keet, P. Krijnen, M. Koot [et al.] // AIDS. – 1993. – Vol. 7. – P. 51–57.

150. Predominance of CRF63_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia / N. M. Gashnikova, D. P. Zyryanova,

E. M. Astakhova // Arch. Virol. – 2017. – Vol. 162, № 2. – P. 379–390. DOI: 10.1007/s00705-016-3120-4.

151. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy / T. W. Chun, L. Stuyver, S. B. Mizell [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 1997. – Vol. 94. – P. 13193–13197.

152. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy / M. S. Cohen, Y. Q. Chen, M. McCauley [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011, – Vol. 365. – P. 493–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1105243.

153. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract / S. Mehandru, M. A. Poles, K. Tenner-Racz, [et al.] // J. Exp. Med. 2004. – Vol. 200. – P. 761–770.

154. Programmatic Implications of Acute and Early HIV Infection / A. B. Suthar, R. M. Granich, P. Kato [et al.] // J. Infect. Dis. – 2015. – № 1, Vol. 212 (9). – P. 1351–1360. DOI: 10.1093/infdis/jiv430.

155. Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection / D. J. Colby, L. Trautmann, S. Pinyakorn [et al.] // Nat. Med. – 2018. – Vol. 24 (7) – P. 924–926. DOI: 10.1038/s41591-018-0026-6.

156. Reyskens, K. M. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: a central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin-proteasome system / K. M. Reyskens, M. F. Essop // Biochim Biophys Acta. – 2014. – Vol. 1842 (2). – P. 256–268. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.11.019.

157. Robb, M. L. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand / M. L. Robb, L. A. Eller, H. Kibuuka // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374 (22). – P. 2120–2130. DOI: 10.1056/NEJMoa1508952.

158. Serological testing strategy for HIV diagnosis in low prevalence settings. Consolidated guidelines on HIV testing services // WHO Press. – Geneva, 2015. – P. 103–105.

159. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature / A. M. Spivak, E. R. Sydnor, J. N. Blankson [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24 (10). – P. 1407–1414.

DOI: 10.1097/QAD.0b013e32833ac65c.

160. Short-term administration of disulfiram for reversal of latent HIV infection: a phase 2 dose-escalation study / J. H. Elliott, J. H. McMahon, C. C. Chang [et al.] // *Lancet HIV*. – 2015. – Vol. 2. – P. 520–529.

161. Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening / M. Hoenigl, N. Green, M. Camacho [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 532–534.

162. Синдром приобретенного иммунодефицита. Эпидемиология, молекулярно-клеточные аспекты, принципы диагностики, терапии, профилактики ВИЧ-инфекции и синдрома приобретенного иммунодефицита. – Bethesda, USA : NeuroNex, 2006.

163. Spagnuolo, V. Darunavir for the treatment of HIV infection / V. Spagnuolo, A. Castagna // *Lazzarin Expert Opin Pharmacother*. – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 1149–1163. DOI: 10.1080/14656566.2018.1484901.

164. Strain, M. C. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1 / M. C. Strain, S. J. Little, E. S. Daar // *J. Infect. Dis*. – 2005. – Vol. 191. – P. 1410–1418.

165. Stranzenbach, R. HIV window period. Acute retroviral syndrome / R. Stranzenbach, R. Stadler // *Hautarzt*. – 2015. – Vol. 66 (4). – P. 282–284. DOI: 10.1007/s00105-014-3548-y.

166. Tamura, K. MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics- Analysisversion 6.0. / K. Tamura, G. Stecher, D. Petersonetal // *Molecular Biologyand Evolution*. – 2013. – Vol. 30. – P. 2725–2729.

167. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia / T. M. Allen, D. H. O'Connor, P. Jing [et.al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 407. – P. 386–390.

168. Tebit, D. M. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease / D. M. Tebit, E. J. Arts // *Lancet Infect. Dis*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 45–56. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70186-9.

169. Temporal trends in the Swedish HIV-1 epidemic: increase in non-B subtypes and recombinant forms over three decades / U. Neogi, A. Häggblom,

M. Santacatterina [et.al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e99390. DOI: 10.1371/journal.pone.0099390.

170. The analysis of near full-length genome sequences of HIV type 1 subtype A viruses from Russia supports the monophyly of major intrasubtype clusters / A. Fernández-García, A. Revilla, E. Vázquez-deParga [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2012. – Vol. 28. – P. 1340–1343.

171. The epidemic of HIV infection and AIDS, promotion of testing, and innovative strategies / B. Suligoj, M. Raimondo, E. Fanale-Belasio [et al.] // Ann. Ist. Super. Sanita. – 2010. – Vol. 46. – P. 15–23.

172. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city / S. B. Lucas, A. Hounnou, C. Peacock [et al.] // AIDS. – 1993. – Vol. 7. – P. 1569–1579.

173. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: A modeling study / K. A. Powers, A. C. Ghani, W. C. Miller [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 256–268.

174. The utility of ADCC responses in HIV infection / A. Chung, E. Rollman, S. Johansson [et al.] // Curr. HIV Res. – 2008. – Vol. 6. – P. 515–519.

175. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection / F. M. Hecht, M. P. Busch, B. Rawal [et al.] // AIDS. – 2002. – Vol. 16. – P. 1119–1129. DOI: 10.1097/00002030-200205240-00005.

176. Wallet, C. Microglial Cells: The Main HIV-1 Reservoir in the Brain / C. Wallet, M. De Rovere, J. Van Assche // Front Cell Infect Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 362. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00362.

177. Wan, X. Targeting HIV prevention based on molecular epidemiology among deeply sampled subnetworks of men who have sex with men / X. Wan, Y. Wu, L. Mao // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61, № 9. – P. 1462–1468. DOI: 10.1093/cid/civ526.

178. Wang, J. Y. Identification of a New HIV-1 Circulating Recombinant Form CRF65_cpx Strain in Jilin, China / J. Y. Wang, X. H. Chen, B. Shao // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2018. – Vol. 34 (8). – P. 709–713. DOI: 10.1089/AID.2018.0086.

179. Wendy, S. Human Immunodeficiency Virus / S. Wendy, I. Armstrong, J. Guarner // Microbiol Spectr. – 2016. – № 4 (4). – P. 51–68 DOI: 10.1128/9781555819040.ch2.

180. Williams, J. P. HIV-1 DNA predicts disease progression and post-treatment virological control / J. P. Williams, J. Hurst, W. Stohr // Elife. – 2014. – Vol. 3. – P. e03821.

181. Yamazaki, S. Qualitative Real-Time PCR Assay for HIV-1 and HIV-2 RNA / S. Yamazaki, M. Kondo, K. Sudo // Jpn. J. Infect Dis. – 2016. – Vol. 69 (5). – P. 367–372. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.309.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 43
2.	Рисунок 2 – Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ и Новосибирской области за 10 лет (показатель на 100 тыс. населения).	С. 51
3.	Рисунок 3 – Особенности эпидемического процесса в Новосибирской области с учетом путей передачи ВИЧ-инфекции (показатель на 100 тыс. населения).	С. 53
4.	Рисунок 4 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом возраста.	С. 63
5.	Рисунок 5 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией в зависимости от пути инфицирования.	С. 64
6.	Рисунок 6 – Частота основных синдромов при госпитализации больных с острой ВИЧ-инфекцией (в процентах).	С. 65
7.	Рисунок 7 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом выраженности лихорадки (в процентах).	С. 66
8.	Рисунок 8 – Частота встречаемости основных симптомов при госпитализации пациентов острой ВИЧ-инфекцией в инфекционный стационар.	С. 68
9.	Рисунок 9 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом ошибочно установленных диагнозов при направлении в стационар (в процентах).	С. 69
10.	Рисунок 10 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом изменений в гемограмме (в процентах).	С. 70
11.	Рисунок 11 – Распределение пациентов острой ВИЧ-инфекцией по уровню вирусной нагрузки.	С. 71
12.	Рисунок 12 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом изменений в иммунном статусе.	С. 72
13.	Рисунок 13 – Распределение обследованных больных острой ВИЧ-	

	инфекцией в зависимости от выявленного генотипа вируса.	С. 76
14.	Рисунок 14 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом высоты лихорадки в зависимости от генетического варианта ВИЧ-1.	С. 77
15.	Рисунок 15 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом генетического варианта ВИЧ-1 и длительности лихорадки. .	С. 78
16.	Рисунок 16 – Распределение больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом генетического варианта ВИЧ-1 и распространенности поражения лимфатических узлов.	С. 79
17.	Рисунок 17 – Частота встречаемости экзантемы у больных острой ВИЧ-инфекцией с учетом генетического варианта вируса.	С. 80
18.	Рисунок 18 – Распределение сравниваемых групп больных с различными генетическими вариантами ВИЧ-1 по уровню «вирусной нагрузки».	С. 81
19.	Рисунок 19 – Распределение сравниваемых групп больных по выраженности иммунодефицита в зависимости от генетического варианта ВИЧ-1.	С. 82
20.	Рисунок 20 – Частота клинических проявлений при 2В стадии острой ВИЧ при инфекции различными генетическими вариантами вируса.	С. 83
21.	Таблица 1 – Биохимические тесты, использованные в работе, и их референсные значения.	С. 48
22.	Таблица 2 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией по регистрации новых случаев за 2017–2019 гг. по Новосибирской области, РФ и Сибирскому Федеральному Округу.	С. 52
23.	Таблица 3 – Динамика путей передачи ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017–2019 гг.	С. 54
24.	Таблица 4 – Распределение ВИЧ-инфицированных по социальным группам в динамике за 2017–2019 гг.	С. 54
25.	Таблица 5 – Распределение ВИЧ-инфицированных по возрастам в	

	динамике за 2017–2019 гг.	С. 55
26.	Таблица 6 – Динамика по беременности и родам у ВИЧ-инфицированных женщин в 2017–2019 гг.	С. 56
27.	Таблица 7 – Динамика летальности от ВИЧ-инфекции в Новосибирской области за 2017–2019 гг.	С. 57
28.	Таблица 8 – Результаты скринингового обследования на ВИЧ пациентов в ЛПУ НСО в 2018 г.	С. 61
29.	Таблица 9 – Сравнительная характеристика выраженности клинических проявлений и результатов лабораторных показателей у больных острой ВИЧ-инфекцией, вызванной CRF63_02A1 ВИЧ-1 и другими генотипами ВИЧ.	С. 83
30.	Таблица 10 – Исходная «вирусная нагрузка» РНК ВИЧ перед началом АРТ по группам пациентов.	С. 87
31.	Таблица 11 – Оценка эффективности АРТ через 1 месяц у обследованных групп пациентов.	С. 88