

Ульянова Яна Савельевна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Краснова Елена Игоревна

Научный консультант:

кандидат биологических наук

Гашникова Наталья Матвеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Леонова Ольга Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии)

доктор медицинских наук, доцент

Скляр Лидия Федоровна

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, заместитель главного врача по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Владивосток)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/502>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. ВИЧ-инфекция (ВИЧ) остается актуальной медицинской и социально-экономической проблемой в мире и в России. В Российской Федерации продолжается рост числа инфицированных ВИЧ, которое превысило к 01.01.2017 г. 1 млн человек и к 01.01.2020 г. составило 1,4 млн. В Новосибирской области значительный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечается с 2008 г., и в последнее время Новосибирская область 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 % (Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2017, 2018, 2019 гг.»).

В течение последнего десятилетия в Новосибирской области, 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 (Каминский Г. Д. и соавт., 2019). Поэтому одним из путей снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией является своевременное выявление пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, которая сложна для диагностики ввиду «многоликости» клинических проявлений (Покровский В. В., 2018; Буланьков Ю. И. и соавт., 2020; 2021; Braun D. L., 2015). Ее верификация и выявление частых рекомбинаций и мутаций ВИЧ важны с клинко-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 (Беляков Н. А. и соавт., 2012; 2018; Пасечник О. А., 2018; Castley A. et al., 2017).

У больных острой ВИЧ-инфекцией, как правило, наблюдается «низкая» приверженность к антиретровирусной терапии (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 (Леонова О. Н. и соавт., 2018; Кожевникова Г. М. и соавт., 2018; Скляр Л. Ф. и соавт., 2019).

Степень разработанности темы диссертации. Случаев острой ВИЧ-инфекции в России описано мало (Покровский В. В. и соавт., 2003;

Сергеева И. В. и соавт., 2015; Прянишникова Г. А., 2016; Филлипов П. Г. и соавт., 2017). 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 (Лисицина З. Н., 2017). 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 Новосибирской области. Представленная Н. М. Гашниковой и соавт. (2016; 2017), Gashnikova N. et al. (2015), Maksimenko L. et al. (2020) молекулярно-генетическая характеристика современного эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе свидетельствует о замещении классического для Российской Федерации генетического варианта ВИЧ-1 субтипа А рекомбинантным ВИЧ-1 CRF63_02A 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 (Москалейчик Ф. Ф. и соавт., 2015; Чурина М. А., 2017). 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 (Парфенова О. В. и соавт., 2017; Зайцева Н. Н., 2018; Neogi U., 2014). Новосибирская область является регионом с преобладанием в последние годы нового рекомбинантного субтипа ВИЧ-1 CRF63_02A (Baryshev P. V. et al., 2014). Клинические и лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции, вызванной новым вариантом вируса, 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 в 2017–2019 гг.

2. Оценить молекулярно-генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области.

3. Установить клиничко-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом вируса субтипа 63_02A.

4. Оценить динамику вирусологического ответа при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсульфавирина и ее переносимость у больных острой ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна. Впервые изучены и обобщены эпидемиологические и клиничко-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у пациентов в Новосибирской области. Проведенная оценка генетической вариабельности ВИЧ-1 при острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области показала доминирование нового рекомбинантного вируса CRF63_02A (81,4 %) по сравнению с классическим субтипом А. Установлено, что острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF 63_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 у больных 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 (в том числе у 6,8 % больных с заменой элсульфавирина на долутегравир) – к вирусологической ремиссии, сохраняющейся на 48, 72 и 96-й неделях наблюдения, что важно не только для эффективного лечения, но и для профилактики распространения заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенные комплексные клиничко-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

своевременное оказание медицинской помощи данной категории больных.

Внедренный в 2017 г. на территориальном уровне алгоритм обследования с включением иммуноферментного анализа (ИФА) для p24 ВИЧ и полимеразной цепной реакции (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 элсультравирина 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 элсультравирина 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 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 долей 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. у больных острой ВИЧ-инфекцией установлены различия в представленности генетических вариантов ВИЧ-1: доминировал новый рекомбинантный вирус CRF63_02A – выявлен у 81,4 % больных; характерный ранее

«классический» субтип А (А6) обнаружен только у 15 %; редко определялись вирусы субтипа В (1,8 %) и рекомбинантный вирус CRF02_AG (1,8 %). Острая ВИЧ-инфекция, вызванная CRF 63_02A1, имела отличия клинической манифестации по сравнению с обусловленной другими генетическими вариантами: выше и длительнее лихорадка, 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 эльсультфавирина 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 эльсультфавирина на долутегавир), и сохранялась на 48, 72 и 96-й неделях наблюдения, что важно не только для эффективного лечения, но и для профилактики распространения заболевания.

Степень достоверности. Высокая степень достоверности данных, полученных в результате выполнения настоящей работы, обеспечена достаточным объемом групп участников исследования, использованием современных методов, а также применением для обработки материала статистических компьютерных программ. Сформулированные выводы логически вытекают из анализа полученных результатов.

Апробация результатов исследования. 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 НГМУ Минздрава России, а также в работе ГБУЗ «Городская инфекционная клиническая больница № 1», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 3» г. Новосибирска, 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, включенных 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 диссертации. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В соответствии с целью и задачами работы был построен дизайн исследования (Рисунок 1).

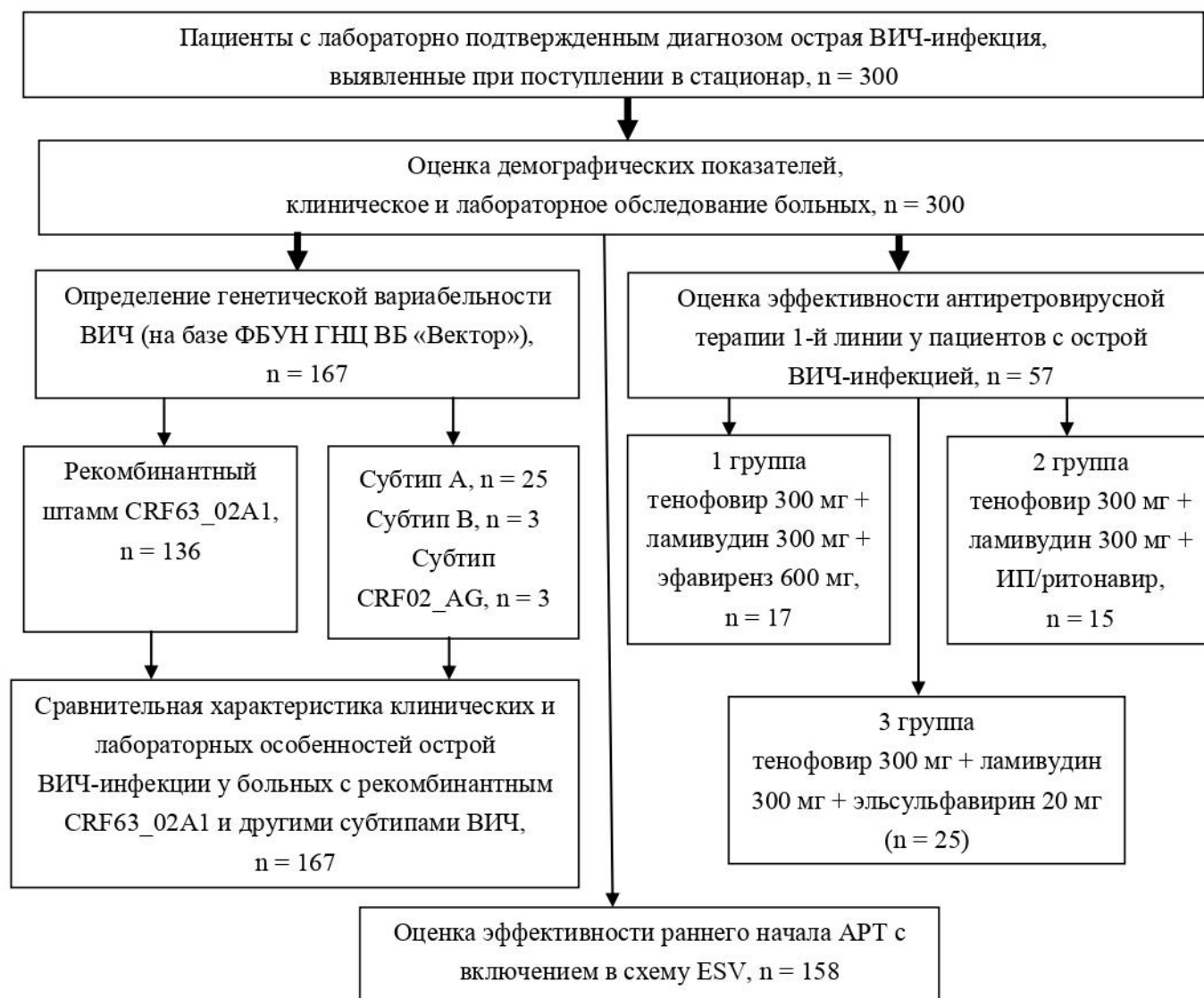


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18 лет и старше; наличие острой ВИЧ-инфекции, доказанное иммуноферментными (ИФА, иммуноблоттинг) и молекулярными методами (ПЦР ДНК ВИЧ); подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были: отказ от обследования; нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в СПИД-центре; наличие других заболеваний, приводящих к развитию иммунодефицита (в т. ч. первичный иммунодефицит, длительный прием цитостатических препаратов, аутоиммунные заболевания).

Больные находились на лечении в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска (главный врач больницы – Л. Л. Позднякова). У каждого больного получено информированное согласие на участие в исследовании с соблюдением добровольности обследования в соответствии

с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан РФ». 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. и определено число больных острой ВИЧ-инфекцией среди госпитализированных пациентов.

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 Bio-Rad, Франция). При отрицательном или сомнительном результате ИБ и положительном результате на комбинированной тест системе АТ/АГ ИФА проводилось ПЦР исследование для выявления в крови 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®, с использованием тест-систем COBAS® AmpliPrep/Instrument, COBAS® TaqMan® HIV-1, Test, V2.0. 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 исследования определены основные эпидемиологические и клиничко-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, в их числе 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 клиничко-лабораторное обследование. Оно включало оценку клинических симптомов в динамике, анализ гемограммы, биохимическое исследование, определение содержания CD4+ лимфоцитов в крови (Малтитест MultitestCD3/8/45/4 with TruCount Tubes 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 вариабельности 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. Далее проведена сравнительная характеристика клинических проявлений острой фазы ВИЧ-инфекции, вызванной новым субтипом у

136 больных острой ВИЧ-инфекцией по сравнению с проявлениями инфекции при других субтипах ВИЧ. 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 с различными схемами терапии (см. Рисунок 1). Получены более эффективные результаты терапии в группе пациентов, получающих в качестве третьего препарата в АРТ элсульфавирин. В связи с этим, далее в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией выбрана наиболее предпочтительная схема АРТ: 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.

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 1300 нт). Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводили на автоматическом секвенаторе 3130xl (AppliedBiosystems, США). Расшифрованные фрагменты ВИЧ-1 собирали с помощью программы Sequencher 4.1 software (GeneCodesCorporation, AnnArbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (LosAlamosHIV-1 database) с применением программ ClustalWMultiplealignment и BioEditsoftware 7.2.5. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighbor-joiningmethod, NJ) на

основе двухпараметрической модели Кимуры (К. Tamura, 2013). По показаниям проводились бактериологические, молекулярно-биологические, биохимические 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 «ГИБ № 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 отделом ретровирусов канд. мед. наук Гашникова Н. М.) проводилось генотипирование ВИЧ.

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 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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая задача исследования включала определение эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2017–2019 гг. До 2017 г. в Новосибирской области не было широкой регистрации случаев острой ВИЧ-инфекции. Так, в 2013 г. зарегистрировано всего 33 случая за год, в 2014 г. – 35, в 2015 и 2016 гг. – по 26 случаев. По результатам данного исследования выявлен рост случаев острой ВИЧ-инфекции за 3 года: в 2017 г. зарегистрировано 35 случаев, в 2018 г. – 137, а в 2019 г. – 162 случая. Тогда как общее число случаев выявленной ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в эти годы составило 4 011, 3 770 и 2 540 соответственно. Острая ВИЧ-инфекция у взрослых в Новосибирской области 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:

- лихорадка + экзантема – у 61 пациента (20,3 %);
- лихорадка + лимфаденопатия – у 58 человек (19,3 %);
- лихорадка + лимфоаденопатия + экзантема – у 108 пациентов (36 %);
- лихорадка + лимфаденопатия + гепатомегалия + экзантема – у 17 больных (5,7 %);
- лихорадка + гепатомегалия – у 6 человек (2 %);
- лихорадка + экзантема + гепатомегалия – у 2 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. Ни одному больному на догоспитальном этапе не был поставлен диагноз острой ВИЧ-инфекции. При этом 50,3 % лиц поступили с диагнозами аллергического дерматита, острых кишечных инфекций, ОРВИ и гриппа, и 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.

Из числа 300 обследованных больных с острой ВИЧ-инфекцией стадия 2Б диагностирована у 79,7 % пациентов. У остальных 20,3 % (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 % – внебольничная пневмония стрептококковой и стафилококковой этиологии (19 человек), в 36 % – грибковая инфекция в виде орофарингеального кандидоза и кандидоза пищевода (22). У 8,2 % больных острой ВИЧ-инфекцией (5) при значительном снижении уровня CD4 впервые выявлен очаговый и инфильтративный туберкулез легких (анамнестически не было информации о наличии у них туберкулеза до манифестации острой ВИЧ-инфекции). С появлением ВИЧ-инфекции возможна активация латентного туберкулеза, что указывает на важность проблемы коморбидности при данных заболеваниях.

Из лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции, выявляемых при поступлении больных в стационар, необходимо отметить лейкопению (50 %), тромбоцитопению (72,6 %), причем их сочетание выявлялось у половины пациентов. У каждого третьего больного выявлялись лимфопения, либо лимфоцитоз, атипия клеток лимфоидного ряда как проявление моноклеозоподобного синдрома наблюдалась у 12 % пациентов.

Снижение CD4 менее 350 клеток (выраженный иммунодефицит) установлено у 47,7 % лиц. У 5,5 % выявлялся умеренно выраженный иммунодефицит (CD4 от 350 до 500 кл/мкл), у остальных пациентов иммунодефицит отсутствовал. Известно, что при острой ВИЧ-инфекции иммунодефицит является транзиторным, то есть временным, его сопровождает высокая вирусная нагрузка (ВН) – более 10/5 копий/мл (100 %). У 60 % ВН составила больше 1 000 000 копий/мл, из них у 37 % она была больше 10 000 000 копий/мл. У остальных пациентов вирусная нагрузка была от 23 000 до 1 000 000 копий/мл. Поэтому больные 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. Этот вопрос не изучен при острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области. 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, в том числе в Новосибирской области, произошел в то время, когда на ее территории начал распространяться рекомбинантный CRF63_02A ВИЧ-1.

Второй задачей исследования явилась оценка молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ у обследованных пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Для этого у 167 пациентов проведен анализ ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса.

В 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 CRF 02_AG (1,8 %). Л. В. Максименко и соавт. указывают, что новый генетический вариант CRF63_02A ВИЧ-1 с 2012 г. распространился в большинстве регионов Сибири, доля которого среди вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции к 2020 г. достигает 75–85 % (2020). В Новосибирской области CRF63_02A ВИЧ-1 перешел из Томской и Кемеровской областей, а в последние годы – из Китая, где он и появился.

Третьей задачей исследования явилось установление клинико-лабораторных особенностей острой ВИЧ-инфекции, вызванной доминирующим рекомбинантным штаммом вируса субтипа CRF63_02A. Установлено, острая ВИЧ-инфекция, вызванная субтипом вируса 63_02A, отличается по манифестации, по сравнению с обусловленной классическим генотипом А и другими, редко выявляемыми генетическими вариантами (Таблица).

Так, у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, вызванной ВИЧ-1 CRF 63_02A, выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще регистрируется 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 (достоверность $p < 0,001 \chi^2$), чаще регистрируется снижение CD4 ниже 350 кл/мл, чем у больных с острой ВИЧ-инфекцией, обусловленной другими выявленными генетическими вариантами ВИЧ-1 ($p = 0,008 \chi^2$).

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

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

Показатели	CRF63_02A1 n = 136	Другие генотипы n = 31	Примечание* Достоверность отличий
Высота лихорадки			
Отсутствие	0,8 % – 1	6,6 % – 2	
37,0–38,0°C	11,9 % – 15	26,6 % – 8	
38,1–40,0°C	87,3% – 120*	66,8 % – 21	$p < 0,05 \chi^2$
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	$p = 0,048, \chi^2$
Поражение лимфатических узлов			
Верхний этаж	22,5 % – 31	54,8 % – 17	
Генерализованная	43,4 % – 59*	1,5 % – 1	$p < 0,001 \chi^2$
Отсутствие	34,1 % – 46	43,7 % – 13*	
Экзантема			
Имеется	54,2 % – 74	85,8 % – 27*	$p < 0,001 \chi^2$
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	$p = 0,048, \chi^2$
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	$p < 0,001 \chi^2$
Уровень CD4			
< 350 кл/мл	54,4 % – 74*	25 % – 8	$p = 0,008 \chi^2$
> 350 кл/мл	45,6 % – 62	75 % – 23	

Пациентам АРТ назначалась в течение первой недели от момента установления диагноза острая ВИЧ-инфекция до получения положительного результата ИБ.

Тактика срочного начала АРТ отличалась от рутинной, когда пациент выписывался после купирования основных клинических симптомов с дальнейшими рекомендациями через 2–3 недели посетить Центр СПИД для повторного обследования методами ИФА и ИБ. Отсутствие 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, целью которой являлось формирование высокой приверженности пациента к диспансерному наблюдению и лечению, а также снижение уровня психоэмоционального напряжения и тревожности. Для обеспечения преемственности и непрерывности лечения после выписки больных из стационара информация о них по защищенному каналу передавалась в поликлинику Центра 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 вирусологического ответа при раннем назначении антиретровирусной терапии с включением в схему элсульфавирина и ее переносимость у больных острой ВИЧ-инфекцией.

Первоначально 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 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 + ИП/г, у 33,3 % (5 пациентов) ВН не определялась (< 100 копий/мл), в 33,3 % (5) – регистрировалась менее 3 log, и в 33,4 % (5) была в диапазоне 3–5 log. 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 элсультфавирина в сравнении с эфавирензом, используемым в клинических исследованиях в качестве эталонного препарата в группе сравнения, доказана аналогичная эфавирензу эффективность элсультфавирина. Полученные нами более эффективные результаты терапии в группе пациентов, получающих в качестве третьего препарата в АРТ элсультфавирин, показали низкий процент побочных реакций и отсутствие необходимости в его замене, как следствие, высокую приверженность пациентов к лечению, чего не отмечалось в двух других группах: в 1 группе замена эфавиренза проведена у 5 больных (29 %), во 2 группе – калетры у 4 (27 %).

Анализируя вышесказанное, в качестве стартовой терапии для пациентов с острой ВИЧ-инфекцией мы выбрали наиболее предпочтительную схему АРТ: тенофовир, ламивудин, элсультфавирин. Прием препаратов однократный в сутки. Данная схема использовалась в лечении 158 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией. Перед началом терапии ВН в 86 % (136) превышала 10^6 копий/мл и в 14 % (22) случаев составляла менее 6 log. После выписки из стационара не обращались в Центр 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 первой неделе приема АРТ. Через 4 недели наблюдения у всех пациентов отмечено снижение ВН более 2 log, при этом у 64,3 % (97) она составила 3 log, а у 22,5 % (34) – стала неопределяемой (< 100 копий/мл). После 4-й недели терапии у 4 пациентов развились побочные реакции в виде кожного зуда и бессонницы в 2 случаях и повышенного выпадения волос у 2 пациентов.

На 12-й неделе выбыло 4 пациента: 1 – по причине перевода на схему, содержащую ингибитор интегразы долутегравир в связи с развившимися нежелательными явлениями в виде кожного зуда и бессонницы, и 3 пациента 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 ВН до 1 000 копий/мл. Таким образом, на 12-й неделе терапии обследованы 147 пациентов. Вирусологическая ремиссия, соответствующая неопределяемой вирусной нагрузке (< 100 копий/мл), 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-й неделе терапии продолжали лечение 144 пациента, в связи с заменой элсультфавирина на долутегравир у 3 пациентов с ранее развившимися побочными

реакциями. Вирусологическая ремиссия достигнута в 82,6 % (119) случаев, у 13,2 % (19) пациентов ВН составляла менее 3 log, у 4,2 % пациентов (6) ВН по-прежнему составляла 4 log, троим из этих больных была изменена схема терапии на ингибитор интегразы долутегравир на 24-й неделе и троим – в течение последующих 12 недель наблюдения.

На 36-й неделе терапии обследованы все 138 пациентов, продолживших лечение элсульфавирином. В 100 % случаев достигнута вирусологическая ремиссия (< 100 коп/мл), которая сохранялась на 48-й, 72-й и 96-й 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 ранее терапии), через 12 недель лечения долутегравиrom 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 СПИД другого региона.

ВЫВОДЫ

1. В Новосибирской области в 2017–2019 гг. в условиях продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции (заболеваемость 145,2 – 135,6 – 125,0 случаев 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 стадиях 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, кандидоза ротоглотки и пищевода, 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

CRF 63_02A1, имела отличия клинической манифестации, по сравнению с обусловленной другими вариантами ВИЧ-1: у пациентов, инфицированных CRF 63_02A1, выше и длительнее лихорадка, 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 эльсультфавирина 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 эльсультфавирина 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 ИФА, но отрицательного иммуноблота необходимо продолжить обследование для определения РНК ВИЧ методом ПЦР или выявления раннего белка р24, если он ранее не определялся.

3. Целесообразно мониторирование генетических вариантов ВИЧ в регионе 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 пациентов к АРТ и способствует достижению вирусологической ремиссии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе / Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, В. В. Проворова [и др., в том числе **Я. С. Ульянова**] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2018. – № 1. – С. 84–95.

2. Клинико-лабораторные проявления и сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых / **Я. С. Ульянова**, Е. И. Краснова, В. В. Проворова [и др.] // **Лечащий врач**. – 2019. – № 9. – С. 70–73.

3. 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. – Т. 11, № 2. – С. 40–44. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-40-44>.

4. Новые аспекты этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции / Д. В. Капустин, **Я. С. Ульянова**, Г. С. Карпович [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2021. – № 1. – С. 92–101.

5. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекции с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина / **Я. С. Ульянова**, Д. В. Капустин, Е. И. Краснова [и др.] // **Лечащий врач**. – 2021. – № 6. – С. 52–55.

6. Особенности острой ВИЧ-инфекции по материалам ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 / **Я. С. Ульянова**, Н. М. Гашникова, Е. И. Краснова [и др.] // Материалы 5-го конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням // **Журнал инфектологии**. – 2018. Приложение 1. – Т. 10, № 2. – С. 105–106.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ	– антиретровирусная терапия
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-инфекция	– инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВН	– вирусная нагрузка
ГБУЗ НСО	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГИКБ № 1	Новосибирской области Городская инфекционная клиническая больница № 1
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА	– иммуноферментный анализ
НСО	– Новосибирская область
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
CRF	– циркулирующие рекомбинантные формы (штаммы)