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

На правах рукописи

Капустин Дмитрий Вячеславович

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Краснова Елена Игоревна

Новосибирск, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 21
1.1 Эпидемиологическая характеристика распространенности ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации. 21
1.2 Этиология и патогенез ВИЧ-инфекции. 23
1.3 Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. . . 31
1.4 Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. 36
1.5 Особенности клинической картины и диагностики COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. 55
1.6 Организация оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией: зарубежный и Российский опыт. 63
1.7 Резюме. 69
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 70
2.1 Дизайн и протокол исследований. 70
2.1.1 Анализ структуры и характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у больных с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области. 74
2.1.2 Изучение особенностей течения COVID-19 и морфологических изменений в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. 82
2.1.3 Анализ распространенности приобретенной лекарственной устойчивости и молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1. Влияние приверженности на риск развития приобретенной резистентности. 86
2.1.4 Оценка распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. 91
2.1.5 Оценка эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области. 93
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 95

ГЛАВА 3 ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ. 95
3.1 Современная структура Центра по профилактике и борьбе со СПИД. 97
3.2 Анализ эпидемиологической ситуации и индикаторные показатели Государственной стратегии по противодействию ВИЧ-инфекции. 99
ГЛАВА 4 СТРУКТУРА И ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. 105
4.1 Демографическая и эпидемиологическая характеристика обследованной группы. Структура вторичных заболеваний центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. 105
4.2 Степень иммуносупрессии и частота встречаемости различных нозологических форм поражения центральной нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. 107
4.3 Клиническая характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. 109
4.4 Лабораторная характеристика вторичного поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. 113
4.5 Летальные исходы у больных ВИЧ-инфекцией с вторичными заболеваниями центральной нервной системы. 115
4.6 Результаты нейровизуализации (КТ и МРТ) у больных ВИЧ-инфекцией с вторичными заболеваниями центральной нервной системы. 117
4.7 Особенности течения туберкулезного менингита/энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. 119
4.8 Особенности течения церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией. 120
4.9 Эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. 122
ГЛАВА 5 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У

ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ИХ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ SARS-COV-2 И ВТОРИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ. 127
5.1 Клиническая характеристика COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. 127
5.2 Структура вторичных заболеваний у больных с COVID-19. Оценка влияния степени иммунодефицита (или его отсутствия) и различных вторичных заболеваний на степень тяжести течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией. 130
5.3 Морфологические изменения в легких у больных ВИЧ-инфекцией с комбинированным поражением: SARS-CoV-2 + вторичные агенты. 133
ГЛАВА 6. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРИОБРЕТЕННОЙ И ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ. 136
6.1 Общая характеристика исследуемой группы (приобретенная резистентность) и эпидемиологические данные. Анализ степени приверженности. 136
6.2 Распространённость приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусной терапии. Генетическая вариабельность вируса иммунодефицита человека. 140
6.3 Генетические барьеры к резистентности и их влияние на вирусологический ответ в зависимости от схемы лечения. 143
6.4 Общая характеристика обследованной группы (первичная резистентность) и эпидемиологические данные. 147
6.5 Распространенность первичной резистентности и молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1. 148
6.6 Профиль первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. 151
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫХ МЕР И НОВЫХ ПРАКТИК ПО БОРЬБЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ. 152

7.1 Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию лиц, поступающих на стационарное лечение в медицинские организации Новосибирской области. 152
7.2 Охват диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией. 153
7.3 Реализация опыта семейного сопровождения на базе Центра СПИД. 155
ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. 158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 181
ВЫВОДЫ. 183
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 187
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 190
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 193
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 221

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность научного исследования ВИЧ-инфекции определяется высокой медико-социальной значимостью данного заболевания. В результате прогрессирования иммунодефицита на фоне отсутствия антиретровирусной терапии развиваются тяжелые осложнения, приводящие к инвалидизации и неизбежному летальному исходу [26]. Распространение ВИЧ-инфекции наносит серьезный экономический ущерб, влияя, в том числе, на демографическую ситуацию: от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умирают, преимущественно, люди молодого трудоспособного возраста [36]. Борьба с распространением ВИЧ-инфекции является важной государственной задачей [39].

В Российской Федерации (РФ), по состоянию на 01 января 2024 г., проживало 921 034 чел. с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (с учетом контингента ФСИН). В 2023 г. впервые диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен 54 689 гражданам. Показатель заболеваемости составил 37,6 на 100 тыс. населения [53].

Новосибирская область входит в число регионов с высокой заболеваемостью и пораженностью населения ВИЧ-инфекцией: в 2023 г. они составили 45,0 и 982,0 на 100 тыс. населения соответственно [53]. Несмотря на положительную динамику в виде снижения показателя заболеваемости с 2017 г. (145,2 на 100 тыс. населения), он все еще превышает среднероссийский [53]. Одним из эффективных методов, снижающих уровень заболеваемости и смертности от причин, связанных с ВИЧ, является расширение охвата больных диспансерным наблюдением и лечением. Данные показатели входят в целевые индикаторы Государственной стратегии [54], а также лежат в основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), направленных на прекращение распространения ВИЧ-инфекции. На 2025 год в России запланировано достижение целевого охвата антиретровирусной терапией до 90 % от всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном наблюдении. В

Новосибирской области требуется внедрение и изучение новых методик и успешных практик по расширению охвата населения скрининговым обследованием на ВИЧ-инфекцию и активному привлечению пациентов к диспансерному наблюдению и антиретровирусной терапии.

С помощью современных антиретровирусных препаратов удается обеспечить подавление репликации ВИЧ и улучшение состояния больных, но генетическая изменчивость вируса существенно снижает эффективность терапии и затрудняет разработку вакцин [201]. Наиболее распространенными причинами вариабельности ВИЧ являются: изменения ферментов обратной транскриптазы, протеазы и интегразы [113]; быстрая вирусная репликация; процессы рекомбинации между двумя или более штаммами вируса ВИЧ у одного инфицированного индивидуума [152]. Сохраняющаяся репродукция вируса на фоне антиретровирусной терапии приводит к накоплению достаточного количества критических мутаций для преодоления противовирусной активности лекарственных средств. Одним из критериев эффективного антиретровирусного препарата является генетический барьер к развитию резистентности вируса – порог, выше которого развивается устойчивость ВИЧ. Он определяется рядом факторов: количеством критических мутаций, необходимых для потери терапевтической активности препарата; уровнем ранее существовавшей устойчивости и скоростью репликации резистентных штаммов ВИЧ [199]. Назначение препаратов с низким генетическим барьером у неприверженных к лечению пациентов приводит к стремительному развитию лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам [45; 76].

Своевременное выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к антиретровирусным препаратам, и коррекция терапии позволяют предотвратить формирование новых мутаций вируса, перекрестной лекарственной устойчивости и восстановить эффективность лечения [7].

Помимо различной способности к формированию мутаций лекарственной устойчивости в зависимости от субтипов ВИЧ-1 [173; 242], ряд авторов отмечают более агрессивное клиническое течение ВИЧ-инфекции, характерное

для определенных субтипов вируса [23; 216]. Проведение сравнительных исследований среди пациентов позволит оценить возможные субтип-специфические различия в течении заболевания, вызванного отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1 [76].

Несмотря на рост охвата больных антиретровирусной терапией в РФ, как и во многих странах мира [59; 247], продолжают регистрироваться случаи прогрессирования вторичных и онкологических заболеваний на фоне тяжелого иммунодефицита, в том числе с поражением центральной нервной системы [19; 20; 29]. Не изучена этиологическая структура поражения центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-инфекции в Новосибирской области. Выявление клинико-лабораторных особенностей отдельных оппортунистических заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных позволяет выбрать верную терапевтическую тактику при первичном обследовании в стационаре, до получения результатов специфических методов исследования.

Одной из ведущих причин смерти больных ВИЧ-инфекцией является туберкулез, в том числе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью [32; 77]. Наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулезом зарегистрирован в Сибирском Федеральном округе [36]. Эффективными способами предупреждения развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) и проведение химиопрофилактики (ХП) туберкулеза [28; 194]. Последняя позволяет снизить риск развития туберкулеза на 40–60 % [12]. Для полной оценки эффективности используемых режимов химиопрофилактики туберкулёза недостаточно литературных данных.

На фоне ВИЧ-инфекции изменяется течение многих не оппортунистических инфекционных заболеваний. Научный и практический интерес представляет ко-инфекция ВИЧ + SARS-CoV-2. Данные зарубежных исследователей о течении COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией противоречивы и указывают на то, что на фоне иммунодефицита риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) ниже, чем у иммуно-некомпрометированных пациентов, но

присоединение бактериальных и грибковых инфекций на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности [162]. В то же время отечественные авторы описывают случаи тяжелого течения COVID-19 с неблагоприятным исходом у больных с выраженной иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции при исключении ВИЧ-ассоциированных поражений легких [18]. Поэтому требуется дополнительное изучение особенностей течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции для совершенствования диагностики и лечения этих больных.

Таким образом, изучение в Новосибирской области клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции и молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1 с оценкой его лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам является важнейшей задачей, решение которой будет способствовать повышению эффективности лечения.

Степень разработанности темы диссертации

Вопросы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам обсуждаются в отечественной и мировой литературе, однако большинство исследований, посвященных резистентности ВИЧ-1, направлены на изучение возникновения и распространения различных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 без анализа взаимосвязи частоты их возникновения с используемыми схемами терапии, а также без оценки генетического барьера к развитию резистентности отдельных лекарственных препаратов и широко используемых схем лечения [47; 205]. Проблема субтип-специфических различий в течении ВИЧ-инфекции, вызванной отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1, является малоизученной [76].

В частности, для многих территорий типичны региональные особенности в структуре вторичных заболеваний и в их манифестации у больных ВИЧ-инфекцией [171]. В связи с высокой вариабельностью многих вторичных агентов и их генетической изменчивости с приобретением новых патогенных свойств и лекарственной устойчивости проявления вторичных заболеваний могут измениться к более агрессивному течению. Данный факт требует изучения

региональных особенностей и вторичных заболеваний с целью разработки и внедрения новых методов ранней диагностики и лечения [93; 130].

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность внедрения во врачебную практику новых диагностических критериев и тактики лечения больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам, а также реализация новых методик и успешных практик по расширению охвата населения скрининговым обследованием на ВИЧ-инфекцию и активному привлечению пациентов к диспансерному наблюдению и антиретровирусной терапии.

Цель исследования

Установить клинические и молекулярно-генетические особенности ВИЧ-инфекции в Новосибирской области, распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению; определить эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования

1. Проанализировать порядок организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией. Провести анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.
2. Определить структуру и характер поражения центральной нервной системы (ЦНС) у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, применяемого в Новосибирской области.
4. Выявить особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от выраженности иммунодефицита и при их сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями.

5. Проанализировать распространённость приобретенной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии на фоне применения схем с различным генетическим барьером к лекарственной устойчивости.

6. Определить факторы, влияющие на приверженность к антиретровирусной терапии у больных с вирусологической неудачей и влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к препаратам первой линии.

7. Оценить уровень распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией.

8. Изучить молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1 в образцах плазмы крови пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области.

9. Оценить эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области в 2019–2022 гг.

Научная новизна

Впервые охарактеризованы отдельные оппортунистические заболевания ЦНС у ВИЧ-инфицированных в когорте пациентов Новосибирской области. В структуре поражений ЦНС установлено преобладание туберкулеза и токсоплазмоза головного мозга.

Впервые в Новосибирской области оценена эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза (изониазид в комбинации с пиразинамидом) у больных ВИЧ-инфекцией. Его использование снижало риск развития туберкулеза по сравнению с пациентами, не получавшими химиопрофилактику.

Выявлены особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе при комбинированном поражении легких SARS-CoV-2 и вторичными инфекционными агентами. У больных ВИЧ-инфекцией с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладала легкая форма COVID-19 и выявлялась чаще, чем у лиц без иммунной недостаточности. При тяжелом

иммунодефиците за счет присоединения вторичных инфекционных агентов (цитомегаловирусы или пневмоцисты) развивалось комбинированное с COVID-19 поражение легких, что приводило к прогрессированию дыхательной недостаточности и смерти больных.

Впервые в Новосибирской области получены данные о распространённости приобретенной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии у больных ВИЧ-инфекцией, оценен генетический барьер к лекарственной устойчивости различных схем терапии. Резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 54,6 % лиц с вирусологической неудачей АРТ. Чаще других регистрировалось сочетание мутаций к препаратам из группы нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ). Наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3TC + LPV/r и TDF + 3TC + DTG. Изучено влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам.

Проведен анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у больных с ВИЧ-инфекцией с оценкой спектра и частоты выявленных мутаций, а также молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1. Установлено доминирование ВИЧ-1 рекомбинантного CRF63_02A (81,9 %), а также впервые выявлены генетические варианты ВИЧ-1, специфические для Юго-Восточной Азии. Распространенность первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ составила 13,4 %.

Изучена эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области в 2019–2022 гг.: охват диспансерным наблюдением пациентов с ВИЧ-инфекцией увеличился с 79,3 % до 86,5 %, а антиретровирусной терапией – с 74,5 % до 85,2 %.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенные комплексные клинико-лабораторные исследования и анализ молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1 позволят усовершенствовать подходы к терапии ВИЧ-инфекции. Изучение структуры и характера поражения

ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией выявило наиболее распространенные вторичные заболевания, встречающиеся в Новосибирской области. Установленные клинические и лабораторные особенности отдельных оппортунистических заболеваний ЦНС важно учитывать при первичном обследовании больных ВИЧ-инфекцией в стационаре до получения результатов специфических методов исследования с целью более раннего начала этиотропной терапии.

Показана высокая эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза (изониазид в комбинации с пиразинамидом) по снижению риска развития туберкулёза у большинства больных ВИЧ-инфекцией наряду с ранним скринингом (флюорография) и эффективно проводимой антиретровирусной терапией. Полученные данные могут быть использованы для организации комплексной программы по противодействию распространению туберкулёза среди больных ВИЧ-инфекцией в регионе.

Выявленные особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволят совершенствовать терапевтическую тактику у данной категории больных и оценить риск развития осложнений COVID-19 в зависимости от иммунного статуса пациента.

Внедрение широкого скрининга приобретенной и первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 повысило эффективность проводимой антиретровирусной терапии за счет возможности быстрой верификации причины вирусологической неудачи и проведения своевременной коррекции схемы лечения.

Для профилактики развития лекарственной устойчивости ВИЧ-1 актуально проводить анализ факторов, влияющих на приверженность к АРТ в зависимости от социальных и других факторов (пол; путь передачи; факт трудоустройства). Назначение пациентам с прогнозируемым низким уровнем приверженности схемы лечения с включением в нее препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и минимальным риском нежелательных явлений (долутегравир; дарунавир) позволит снизить риск развития резистентности ВИЧ-1.

Реализуемые в Новосибирском регионе нормативно-правовые меры и внедренные практики по противодействию распространения ВИЧ-инфекции

способствуют достижению основных целевых индикаторов Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России (рост охвата населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ; увеличение охвата больных ВИЧ-инфекцией диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией) и могут быть использованы в других субъектах Российской Федерации с высоким уровнем заболеваемости и поражённости ВИЧ-инфекцией. Достижение вышеуказанных показателей приведет к снижению уровня заболеваемости и смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией.

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

Методология и методы исследования

Для выполнения диссертационной работы методологическая основа была спланирована в соответствии с поставленной целью исследования и задачами для ее достижения. В работе применялись современные молекулярно-генетические методы: выделение РНК и провирусной ДНК ВИЧ-1 из плазмы крови и лимфоцитов соответственно с дальнейшим генотипированием и анализом наличия мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Для этиологической верификации поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией проводились: бактериологическое исследование цереброспинальной жидкости; ПЦР-исследование ликвора с детекцией возбудителей вторичных заболеваний. Широко использовались методы нейровизуализации (мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга) для оценки распространённости патологического процесса в ЦНС.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $\rho < 0,05$. Для количественной

оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В Новосибирской области показатели заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией превышают среднероссийские, высока доля полового пути передачи. Охват диспансерным наблюдением в 2023 г. составил 88,2 %, антиретровирусной терапией – 87,4 % с вирусологической эффективностью 81,2 %. Отмечается высокая частота отрывов от лечения по причине низкой приверженности. Реализованные в 2019–2022 гг. организационно-правовые меры и внедренные новые практики по борьбе с ВИЧ-инфекцией показали высокую эффективность: увеличение объема обследований на ВИЧ-инфекцию на 31,2 % и 3,3 % соответственно в 2021 г. и 2022 г. по сравнению с 2020 г.; привлечение к диспансерному наблюдению и лечению 1 505 больных в 2019–2022 гг. Внедрение практики семейного наблюдения за 4 месяца позволило увеличить долю родителей, имеющих высокую степень приверженности к антиретровирусной терапии.

2. Поражение центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции доминировало в структуре летальных исходов. В числе нозологических форм преобладали туберкулез центральной нервной системы (21,1 %) и церебральный токсоплазмоз (17,2 %). Выявлен ряд клинико-лабораторных особенностей поражения центральной нервной системы различной этиологии: туберкулез центральной нервной системы возникал у больных с тяжелым иммунодефицитом, высокой долей менингоэнцефалитической формы (90,7 %), летальностью на первом месяце госпитализации (37,2 %), часто развивался на фоне ограниченных процессов в легких (56,2 %). У пациентов с церебральным токсоплазмозом при уровне CD4+ (94,0 ± 11,2) кл/мкл развивалась тяжелая форма (100 %) с очагами в лобной доле головного мозга и двигательными нарушениями по центральному типу (94,3 %), угнетением сознания до 11–12 баллов по Шкале ком Глазго (ШКГ) (85,7 %), судорожным синдромом (34,3 %). Самые низкие средние значения CD4+

наблюдались у больных с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, криптококковым менингитом и цитомегаловирусным энцифалитом.

3. Использование комбинации изониазида с пиразинамидом для химиопрофилактики (ХП) туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией снижает риск его развития: у получавших химиопрофилактику в течение года диспансерного наблюдения туберкулез диагностирован в 4,8 % случаев, тогда как у неполучавших – в 19,1 %. При выявлении туберкулеза у получавших химиопрофилактику преобладали очаговая и инфильтративная формы, а у неполучавших, помимо указанных форм, у каждого четвертого обнаружен диссеминированный процесс.

4. У пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с COVID-19 с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладала легкая форма болезни и отмечалась чаще, чем у больных без иммунодефицита. При тяжелом иммунодефиците развилось комбинированное с COVID-19 поражение легких цитомегаловирусом или пневмоцистой с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и летальным исходом. Зависимости тяжести заболевания от назначенной схемы антиретровирусной терапии не выявлено.

5. У больных с вирусологической неудачей на фоне ранее эффективной антиретровирусной терапии в половине случаев выявлены резистентные варианты ВИЧ-1. Чаще других встречалось сочетание мутаций к препаратам из групп нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ). Наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3TC + LPV/r и TDF + 3TC + DTG, чем в группах с ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + EFV. У половины больных с вирусологической неудачей отмечалось нарушение приверженности к лечению, чему способствовали: парентеральный путь передачи ВИЧ; проживание в сельской местности; отсутствие постоянного трудоустройства; мужской пол; высокая частота нежелательных явлений на режимах TDF + 3TC + EFV, ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + LPV/r. У больных с

приобретённой резистентностью выявлено 4 генетических варианта ВИЧ-1: субтип А (14,7 %), субтип В (1,3 %), CRF03_AB (0,4 %), CRF63_02A (81,9 %), – и уникальные рекомбинантные варианты, образованные с участием субтипа А6 и CRF02_AG. У доминирующего варианта CRF63_02A чаще встречались мутации лекарственной устойчивости, по сравнению с другими субтипами вируса, а также все случаи резистентности ВИЧ-1 к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы.

6. Распространенность первично-резистентных штаммов ВИЧ-1 с наличием мутаций, подлежащих надзору, увеличилась в 2021 г. по сравнению с периодом 2017–2019 гг. с 5,3 % до 13,4 %; среди их общего количества наиболее часто встречались мутация K103N и в сочетании с P225H и K70T. Высокий уровень резистентности чаще выявлялся к препаратам эфавиренз и невирапин за счет широкого распространения мутации K103N. У больных с первичной резистентностью ВИЧ-1 выявлены 5 генетических вариантов: субтип А6 (12,8 %), субтип В (1,8 %), CRF63_02A6 (80,9 %), CRF01_AE (1,8 %), CRF02_AGFSU (0,9 %), – и два варианта уникальных рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипа А6 и CRF63_02A6 (по 0,9 %) у потребителей инъекционных наркотических препаратов.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется анализом репрезентативной выборки больных ВИЧ-инфекцией (всего 1 253 больных по всем направлениям исследования).

Лабораторные исследования биологических материалов от больных выполнены в лаборатории ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора (зав. лабораторией канд. биол. наук Н. М. Гашникова).

В работе использованы современные статистические методы, необходимые для решения поставленной цели и задач исследования.

Апробация результатов исследования

В завершенном виде материалы диссертации доложены и обсуждены на: межрегиональном совещании субъектов СФО «ВИЧ-инфекция в меняющейся реальности» (Новосибирск, 2021); региональной научно-практической конференции «Персонифицированные подходы в диагностике и терапии вирусных и бактериальных инфекций в условиях пандемии COVID-19» (Новосибирск, 2021); отчетной Всероссийской научно-практической конференции «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе» (Новосибирск, 2021); заседании областного общества инфекционистов, фтизиатров, эпидемиологов «Сложная категория пациентов. Ко-инфекция ВИЧ/туберкулез» (Новосибирск, 2022); научно-практической конференции Сибирского Федерального округа «Современные возможности диагностики и лечения инфекционных заболеваний XXI века» (Новосибирск, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе» (Новосибирск, 2022); региональном видеосеминаре «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным с инфекционными заболеваниями и обеспечения биологической безопасности» (Новосибирск, 2022); Всемирном форуме по ВИЧ-инфекции «East of West, West of East HIV Masterclass» (доклад на английском языке) (Стамбул, Турция, 2022); 9-й Всероссийской научно-практической конференции «Наука. Медицина. Инновации: инфекционные заболевания» (Новосибирск, 2023); региональной научно-практической конференции «Современные алгоритмы диагностики и терапии актуальных инфекционных заболеваний» (Новосибирск, 2023); региональной научно-практической конференции «Своевременные методы терапии инфекционных болезней как профилактика жизнеугрожающих состояний» (Новосибирск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе» (Новосибирск, 2023); научно-практической конференции Сибирского Федерального округа «Службе СПИД в Хакасии – 30 лет» (Абакан, 2023);

проблемы ко-инфекции ВИЧ + туберкулез освещены на 22-м съезде фтизиатров России (Грозный, 2023); Всероссийской научно-практической конференции «Реализация мер по противодействию ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе» (Иркутск, 2024); научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 120-летию Городской инфекционной клинической больницы № 1 города Новосибирска (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

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 в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, внедрены в лечебный процесс инфекционной больницы г. Новосибирска (Центра по профилактике и борьбе со СПИД и стационара); региональные Центры по профилактике и борьбе со СПИД Алтайского края, Кемеровской и Томской областей. Применяются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, используются в лекциях и практических занятиях у студентов, клинических ординаторов и аспирантов.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 29 работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях 18 работ, из них 10 статей в журналах категории К1, 4 статьи в журналах категории К2, входящих в список

изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 10 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 223 страницах, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных сокращений, списка литературы, включающего 260 источников, из которых 63 отечественных и 197 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 25 рисунками.

Личный вклад автора:

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и разработке дизайна исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Диссертантом лично проведен мониторинг всех параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их клинической, лабораторной и инструментальной реализации до обсуждения полученных данных в научных публикациях, докладах и их внедрения в клиническую практику.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая характеристика распространенности ВИЧ-инфекции в мире и Российской Федерации

Распространенность ВИЧ. За все время эпидемии ВИЧ-инфекции, по оценкам экспертов ВОЗ, инфицировано 84 млн человек во всем мире, из которых 40,4 млн скончались от осложнений ВИЧ-инфекции [11]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2022 г. в мире насчитывалось 39,0 млн чел. с ВИЧ-инфекцией. Только в 2022 г. от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 630 000 человек и зарегистрировано 1,3 млн новых случаев заражения ВИЧ. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в зависимости от региона имеет свои особенности.

Так, в странах Восточной и Южной Африки ВИЧ-инфекция носит гиперэндемический характер: высокие уровни заболеваемости постоянны, а показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди взрослых репродуктивного возраста превышают 5 % от всего населения [22]. В этом регионе наблюдается существенное преобладание женщин среди всех лиц, инфицированных ВИЧ, в то время как в большинстве других стран ВИЧ-инфекция чаще регистрируется у взрослых мужчин [165]. В Южной Африке около 60 % вновь инфицированных ВИЧ составляют женщины [236].

В отличие от Восточной и Южной Африки, в странах Западной Европы, Австралии и большей части Восточной Азии, эпидемия ВИЧ распространялась менее интенсивно и, в значительной степени, сконцентрирована в определенных группах населения, в первую очередь среди потребителей инъекционных наркотиков и гомосексуалистов [131]. Одним из ярких примеров являются США, где общая распространенность среди взрослого населения составляет ~0,6–0,8 %, однако более двух третей новых случаев инфицирования в 2021 г. наблюдались среди лиц негроидной расы и гомосексуалистов [124]. В Южной Америке общая распространенность составляет < 1 %, но более интенсивно эпидемия

распространяется среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, особенно в таких крупных городах, как Лима (Перу) [22].

В России по состоянию на 01 января 2024 г., проживает 921 034 чел. с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (с учетом контингента Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН). За 2023 г. в России впервые диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен 54 689 гражданам. Показатель заболеваемости составил 37,6 на 100 тыс. населения [53].

Новосибирская область входит в число регионов Российской Федерации с высокой заболеваемостью и пораженностью населения ВИЧ-инфекцией: показатель заболеваемости в 2023 г. составил 45,0 на 100 тыс. населения, пораженности – 982,0 на 100 тыс. населения [53]. Несмотря на положительную динамику в виде снижения уровня заболеваемости с 2017 г. (показатель заболеваемости 145,2 на 100 тыс. населения в 2017 г.), она все еще превышает среднероссийский показатель – 37,6 на 100 тыс. населения [53].

Эпидемиология. ВИЧ-инфекция может передаваться при реализации как естественного, так и искусственного механизма передачи. К естественному механизму передачи ВИЧ относятся: контактный, который реализуется, преимущественно, при половых контактах и при контакте слизистой или раневой поверхности с кровью; вертикальный (инфицирование ребенка от ВИЧ-инфицированной матери во время беременности, в родах и при грудном вскармливании). К искусственному механизму передачи относятся: артифициальный при немедицинских инвазивных процедурах, в том числе внутривенном введении наркотиков (использование шприцев, игл, другого инъекционного оборудования и материалов), нанесении татуировок, при проведении косметических, маникюрных и педикюрных процедур нестерильным инструментарием, других контактах с нарушением целостности кожных покровов; артифициальный при инвазивных вмешательствах в медицинской организации (далее – МО). Инфицирование ВИЧ может осуществляться при переливании крови, ее компонентов и препаратов, пересадке органов и тканей, использовании донорской спермы, донорского грудного молока

от ВИЧ-инфицированного донора, а также через медицинский инструментарий для парентеральных вмешательств, медицинские изделия, растворы, контаминированные ВИЧ и не подвергшиеся обработке в соответствии с требованиями нормативных документов. Основными факторами передачи возбудителя являются биологические жидкости человека (кровь, компоненты крови, сперма, вагинальное отделяемое, грудное молоко) [56].

1.2 Этиология и патогенез ВИЧ-инфекции

Этиология. В 1983 г. в лабораториях Л. Монтанье (Франция) и Р. Галло (США) от больных СПИД был выделен новый ретровирус, названный, соответственно, HTLV-III и LAV. С июля 1986 г. он носит название HIV/ВИЧ (Human Immunodeficiency Virus/вирус иммунодефицита человека) [137].

В настоящее время различают два типа вируса иммунодефицита человека: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются по своим антигенным свойствам и структурной организации. ВИЧ-1 является основным возбудителем заболевания во всем мире, в то время как распространенность ВИЧ-2 ограничена некоторыми регионами 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) [177]. Геном ретровируса состоит из двух идентичных копий одноцепочечных молекул РНК, которые кодируют 12 белков и ферменты [177]. Основными структурными белками РНК ВИЧ являются: Gag (group-specific antigen), Pol (polymerase), Env (envelope). Вирусы 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 [176].

В настоящее время в мире все чаще появляются данные о возникновении различных мутаций в генетической структуре ВИЧ, которые приводят к

повышению вирулентности, более быстрому прогрессированию заболевания и неэффективности антиретровирусной терапии.

Wang J. Y. и соавт. в 2018 г. описали появление нового циркулирующего рекомбинантного штамма ВИЧ-1 CRF65 в Цзилине (Китай). Вирус CRF65 отличался от всех известных подтипов и создавал отдельную ветвь на филогенетическом дереве [251]. Также в Китае в 2022 г. описано появление еще двух новых рекомбинантных штаммов ВИЧ – CRF01_AE и CRF07_BC, выделенных у потребителей инъекционных наркотиков в провинции Гуанси [156]. Обнаружение новых рекомбинантных вариантов ВИЧ-1 также зарегистрировано в Пакистане [230] и Южноамериканских странах [155].

Французскими учеными из Национального центра исследований ВИЧ-инфекции в 2018 г. описана тяжелая клиническая картина течения ВИЧ-инфекции у пациентов, инфицированных рекомбинантными штаммами [109]. Ogawa S. и соавт. сообщают 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 [192].

В исследовании Ульяновой Я. С. и соавт., посвященном острой ВИЧ-инфекции на территории Новосибирской области, установлено, что у пациентов, инфицированных новым рекомбинантным *CRF63_02A ВИЧ-1*, заболевание протекает с большей длительностью лихорадки и генерализованным поражением лимфатических узлов по сравнению с ВИЧ-1 субтипом А [23].

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.

Патогенез ВИЧ-инфекции. Прогрессирование ВИЧ-инфекции от стадии инкубации до глубокого иммунодефицита является следствием патогенеза ВИЧ и иммунного ответа организма пациента на вирус.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) не способен выжить вне кровотока или лимфатической системы. Кроме того, вирус легко инактивируется при воздействии обычных моющих и дезинфицирующих средств. Передача ВИЧ зависит от биологических свойств изолята вируса, его концентрации в инфицированной жидкости организма и от восприимчивости хозяина [235].

В случае инфицирования в результате гетеросексуального полового акта, который является наиболее распространенным путем передачи инфекции во всем мире, слизистая оболочка шейки матки является первой инфицируемой тканью [179]. Здесь дендритные клетки и CD4+ лимфоциты могут быть заражены через рецепторзависимые механизмы и позволяют вирусу распространяться в регионарные лимфатические узлы, а затем в кровоток. Репликация вируса в лимфатической ткани инфицированных слизистых оболочек и регионарных лимфатических узлов происходит уже на ранних стадиях инфекции [121]. В частности, вирусные частицы могут быть обнаружены 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 [182]. Латентные провирусы ВИЧ присутствуют во всех подгруппах CD4+ Т-клеток, однако, преимущественно они находятся в покоящихся Т-клетках памяти [148]. Так, Wallet C. и соавт. в своем исследовании обнаружили ВИЧ в микроглиальных клетках и макрофагах центральной нервной системы у умершего пациента, который длительно получал антиретровирусной терапию и имел неопределяемый уровень вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) [250].

Это представляет собой большое препятствие для полной элиминации вируса из организма, поскольку позволяет ВИЧ постоянно персистировать в организме человека, даже несмотря на высокоэффективную антиретровирусную терапию. В качестве перспективного метода лечения ВИЧ-инфекции рассматривается стратегия, направленная на полную ликвидацию резервуаров ВИЧ, которая получила название «Shock and Kill». При таком подходе клетки, латентно инфицированные ВИЧ, сначала реактивируются, после чего начинается

репликация ВИЧ-РНК, белков и частиц ВИЧ, а затем данные «активированные» клетки в конечном итоге уничтожаются иммунными эффекторами, такими как цитотоксические Т-лимфоциты, или подвергаются вирусно-индуцированному цитопатическому повреждению или апоптозу. Однако процесс обращения вспять латентности ВИЧ с помощью LRAs и элиминации клеток-резервуаров ВИЧ *in vivo* сопряжен с многочисленными препятствиями [72; 238]. Другим изучаемым методом терапии ВИЧ-инфекции рассматривается стратегия «Block and Lock». Клетки-резервуары ВИЧ с интегрированными провирусами не уничтожаются полностью, однако вирусная транскрипция с помощью препаратов существенно замедляется и поддерживается на достаточно низком уровне, чтобы реплицируемый вирус мог быть уничтожен иммунной системой. Было исследовано множество терапевтических мишеней для ингибирования транскрипции ВИЧ; однако они еще не были изучены в клинических испытаниях из-за сложности различных факторов, участвующих в транскрипции ВИЧ [186; 229].

Через 10–12 дней после заражения РНК вирус обнаруживается в крови методом полимеразной цепной реакции [257]. С началом виремии появляются первые возможности диагностики ВИЧ-инфекции методом ПЦР [139]. Показатель виремии РНК ВИЧ быстро повышается до пикового уровня более 100 миллионов копий, что примерно соответствует фазе сероконверсии антител [95; 116].

Высокий уровень виремии, как правило, носит временный характер, поскольку в результате иммунного ответа генерируются вирус-нейтрализующие антитела, которые подавляют репликацию вируса. В течение последующих недель уровень вирусной нагрузки снижается на несколько порядков, пока не достигнет более низкого устойчивого уровня или не упадет ниже уровня обнаружения [67; 211].

Несколько факторов, связанных с врожденным и приобретенным противовирусным иммунитетом, могут влиять на репликацию вируса и установление фазы «стабилизации» вирусной нагрузки. Однако роль вируспецифического клеточно-опосредованного иммунного ответа, в частности специфической цитотоксической активности CD8+ Т-клеток, по-видимому,

является ключевой в первоначальном контроле репродукции вируса на этой стадии инфекции, до появления вирус-нейтрализующих антител [181; 233]. 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 [228].

Фаза острой ВИЧ-инфекции протекает от нескольких дней до нескольких недель после заражения ВИЧ у большинства инфицированных людей. Основными симптомами являются: высокая лихорадка, макулопапулезная сыпь, стоматит, лимфаденопатия, артралгия, фарингит, недомогание, потеря веса и миалгия [23; 211].

По результатам многочисленных исследований установлено, что прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа значительно быстрее наступает у пациентов с тяжелой формой острой ВИЧ-инфекции [66; 202]. Клинические ее проявления, 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 виремии до начала противовирусного иммунного ответа [23; 134; 211]. После выработки специфических вирус-нейтрализующих антител уровень вирусной нагрузки снижается, и пул CD4+ Т-клеток восстанавливается. Восстановление пула CD4+ лимфоцитов происходит до уровня ниже, чем до инфицирования ВИЧ, что связано с персистенцией вируса. Кроме того, вирус индуцирует дисфункцию CD4+ Т-клеток и других клеток иммунной системы [83; 189].

Через несколько недель после начала острой ВИЧ-инфекции заболевание переходит в латентную стадию, особенностями которой являются отсутствие клинических проявлений и низкий уровень вирусной нагрузки. Это обусловлено противовирусным действием, оказываемым как врожденными, так и адаптивными иммунными реакциями [125]. В частности, антитела специфически связываются с

антигенами ВИЧ, вызывая нейтрализацию вируса [157] или способствуя элиминации инфицированных клеток с помощью механизма, известного как антителозависимая клеточная цитотоксичность (АДКК), опосредованная Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками [83]. Кроме того, ВИЧ-специфические Т-лимфоциты распознают вирусные антигены на поверхности инфицированных клеток и способствуют их элиминации антигенспецифическими цитотоксическими механизмами [75; 163]. В периоде 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». Низкая экспрессия вирусных антигенов и высокая частота мутаций в геноме вируса способствуют формированию иммунологической «толерантности». Таким образом, репликация вируса продолжается в лимфоидном «депо», с эпизодами транзиторных пиков виремии (вирусной нагрузки), поддерживая тем самым системное хроническое воспаление, истощая резервы иммунной системы [182; 250].

У некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки остается неопределяемым без применения антиретровирусной терапии в течение многих лет, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе [180]. В исследовании Gebara N. Y. и соавт. описано несколько случаев регистрации неопределяемого уровня вирусной нагрузки у пациентов в течение 5 и более лет после инфицирования ВИЧ [128].

В латентной стадии ВИЧ-инфекции уровень CD4+ лимфоцитов постепенно снижается, и развивается их дисфункция [125]. Прогрессирование заболевания характеризуется разрушением структуры лимфоидной ткани, что является следствием репликации вируса и хронической активации клеток иммунной системы. Это приводит к увеличению проникновения вируса в окружающие

CD4+ Т-клетки и благоприятствует дальнейшему распространению ВИЧ. Данная стадия ВИЧ-инфекции ассоциируется с обширной репродукцией вируса в слизистой оболочке кишечника и подслизистой оболочке, а также в дренирующих лимфатических узлах с локальным истощением пула CD4+ Т-клеток [118; 207].

Дальнейшее прогрессирование заболевания зависит от способности инфицированного организма сдерживать репликацию вируса и восстанавливать пул CD4+ лимфоцитов. При прогрессирующем нарастании вирусной нагрузки происходит усугубление иммуносупрессии, и количество CD4+ Т-клеток продолжает снижаться до уровней менее 200 клеток. Критическое снижение уровня CD4+ лимфоцитов приводит к развитию оппортунистических инфекций: бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных, а также способствует возникновению и прогрессированию опухолевых заболеваний вследствие тяжелого иммунодефицита [81; 169]. Наиболее распространенные оппортунистические инфекции, определяющие стадию СПИДа, вызываются Microcystis carinii, Candida albicans, герпесвирусами или энтеропатическими паразитами (виды Criptosporidium и Giardia, Isospora belli), которые могут характеризоваться развитием тяжелых форм на фоне глубокого иммунодефицита и приводить к серьезным жизнеугрожающим осложнениям [84].

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

Клетки иммунной системы пребывают в двух функциональных состояниях: покоя и активации. Их метаболизм тесно связан с функциональной активностью. Распознавание антигена индуцирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и приводит к изменениям в клеточном метаболизме. Например, вызванные ВИЧ изменения в метаболизме иммунных клеток способствуют активации иммунитета,

поддержке хронического системного воспаления и истощению пула CD4+ лимфоцитов. В исследовании Palmer C. S. и соавт. описаны патологические изменения метаболизма в клетках иммунной системы на фоне ВИЧ-инфекции, которые приводят к их дисфункции с последующим формированием глубокого иммунодефицита [121].

Патогенез ВИЧ инфекции тесно связан с повышенным уровнем IL-7 в плазме крови [160]. В большинстве случаев ВИЧ инфицирует активированные, а не находящиеся в состоянии покоя CD4+ лимфоциты, что указывает на важную роль изменения клеточного метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции [140]. Loisel-Meyer S. (2012) первым установил роль транспортера глюкозы Glut1 в регуляции проникновения ВИЧ в CD+ клетки и тимоциты [132]. Впоследствии установлено, что Glut1 является важным метаболическим маркером активации ВИЧ + «эффекторных» CD4+ лимфоцитов и моноцитов, уровень которого повышен у ВИЧ-инфицированных пациентов [121]. Функция Т-клеток тесно связана с клеточным метаболизмом [127]. Иммунные клетки используют два основных пути выработки энергии: гликолиз и окислительное фосфорилирование. Метаболический переход из «спокойного» состояния в фазу активации опосредован, в частности, увеличением экспрессии Glut1 [121].

Высокая метаболическая активность глюкозы коррелирует с истощением пула CD4+ лимфоцитов, а повышенная гликолитическая активность связана с активацией Т-клеток у ВИЧ-инфицированных, что подтверждено в исследовании Hollenbaugh J. A. и соавт. [153]. Экспериментально установлено, что ингибирование гликолиза снижает вирусную нагрузку [132].

Glut1 является основным транспортером глюкозы в макрофаги. В результате ВИЧ-инфекции происходит трансформация макрофагов. Данные макрофаги характеризуются повышенной экспрессией Glut1 и гликолитическим метаболизмом, что способствует высокой продукции провоспалительных медиаторов, включая IL-6, TNF, IL-1 [184].

1.3 Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам

С помощью современных антиретровирусных препаратов, направленных на ингибирование различных ферментов вируса, удается быстро подавить репликацию ВИЧ и улучшить состояние пациентов, но сложная структурная организация вируса позволяет ему быстро адаптироваться к действию лекарственных препаратов. В последние десять лет отмечается рост устойчивости ВИЧ к химиопрепаратам.

Первичная лекарственная устойчивость ВИЧ-1. Передача устойчивых к лекарственным препаратам штаммов ВИЧ-1 пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию, приводит к неэффективности первой линии терапии и прогрессированию заболевания [88; 196]. Передаваемые лекарственно-устойчивые варианты ВИЧ ограничивают возможности лечения и эффективной профилактики, что, в свою очередь, представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. В исследованиях сообщается, что в популяциях, где устойчивость к компонентам стандартной терапии первой линии выявляется ещё до начала антиретровирусной терапии, вероятность вирусологической неудачи в течение года после начала лечения составляет 15,1 % [206].

Масштабы распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 варьируют во всем мире. Так, в США и Европе наблюдается относительная стабилизация данного показателя на уровне от 5 % до 15 % [126; 154; 204]. В развивающихся странах распространенность первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 становится насущной проблемой здравоохранения [254], причем многие регионы сообщают об экспоненциальном ее росте, а во многих распространенность превышает 10 % [145]. Согласно рекомендациям ВОЗ, если распространенность первично-резистентных штаммов ВИЧ-1 превышает 10 %, то следует пересмотреть схемы лечения первой линии [253].

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, в Российской Федерации в 2022 г. распространенность

лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (выявление надзорных мутаций согласно списку Surveillance drug resistance mutations) у пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов в Дальневосточном федеральном округе составила 5,5 %, в Сибирском – 6,8 %, Уральском – 1,7 %, Северо-Западном – 6,4 %, Центральном – 5,2 %, Приволжском – 2,8 %, Южном – 4,8 %. Наиболее часто встречаемые мутации к ИП: M46I (23; 0,5 %), I58V (14; 0,3 %); к НИОТ: M184V (29; 0,6 %), M41L (9; 0,2 %); к ННИОТ: K103N (93; 2,1 %), G190S (24; 0,5 %), K101E (17; 0,4 %), Y181C (10; 0,2 %), K103S (7; 0,2 %). У основной доли пациентов мутации встречались в единичных случаях [49].

Приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ-1. Резистентность ВИЧ-1, развивающаяся под действием различных антиретровирусных препаратов, называется приобретенной. В основе механизма формирования приобретенной лекарственной устойчивости лежит недостаточная концентрация лекарственных средств в клетках, продуцирующих вирус. В таких условиях ВИЧ приобретает возможность размножаться в присутствии препарата. Особенность жизненного цикла ВИЧ с наличием этапа обратной транскрипции приводит к возникновению значительного количества мутаций во всех участках генома ВИЧ [195].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 4 группы факторов, связанных с возникновением резистентности ВИЧ [239]: 1) зависящие от свойств и способа употребления антиретровирусных препаратов (АРВП), в частности, противовирусной активности, фармакокинетики, переносимости препарата, лекарственных взаимодействий, а также генетического барьера резистентности; 2) зависящие от биологии вируса, а именно от его способности к репликации, наличия первичной резистентности, а также субтипа ВИЧ и полиморфных мутаций, ассоциированных с резистентностью; 3) зависящие от поведения пациента (основным фактором выступает нарушение приверженности пациента к лечению); 4) зависящие от организации лечения, а именно от закупки и своевременной поставки АРВП, доступа пациентов к различным видам мониторинга (в первую очередь определения вирусной нагрузки РНК ВИЧ) и медицинской помощи.

Одним из важных критериев эффективного антиретровирусного препарата является генетический барьер к развитию резистентности вируса – порог, выше которого развивается клинически значимая устойчивость ВИЧ. Сохраняющаяся репликация вируса на фоне приема антиретровирусной терапии приводит к накоплению достаточного количества критических мутаций для преодоления противовирусной активности препарата. Генетический барьер к резистентности ВИЧ определяется рядом факторов: количеством критических мутаций, необходимых для потери терапевтической активности препарата; уровнем ранее существовавшей устойчивости и скоростью репликации резистентных штаммов ВИЧ [199].

Данный показатель сильно варьирует у препаратов. Лекарственные средства с высоким барьером к резистентности имеют очевидное преимущество перед другими АРВП, входящими в состав схемы лечения, однако нередко склонны к побочным эффектам, которые проявляются на ранних этапах приёма препаратов и с течением времени могут исчезнуть. Среди нежелательных явлений наиболее часто регистрируются такие симптомы как рвота, диарея, сыпь и головная боль. Некоторые из этих побочных эффектов могут привести к отказу пациентов от дальнейшего приёма АРТ и фактическому снижению приверженности, в связи с чем особенно важно мониторировать и своевременно выявлять нежелательные явления. Нарушение приверженности повышает риск формирования лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ уже в первые месяцы приёма АРТ даже при наличии у препаратов высокого барьера к резистентности [195].

Другой важный фактор – межлекарственные взаимодействия, которые могут приводить к негативным последствиям в виде снижения концентрации АРВП в крови [214]. Лекарственные взаимодействия возникают как между антиретровирусными препаратами (внутри схемы лечения), так и между препаратами разных классов и групп, включая даже средства растительного происхождения, поливитамины и наркотические вещества [114; 133]. Даже в случае высокой приверженности взаимодействующие лекарства могут не проявить своего эффекта полностью за счет снижения концентрации АРВП ниже

уровня, достаточного для ингибирования ферментов ВИЧ, что и приводит к высокому риску формирования резистентности ВИЧ-1 [195].

Репликация ВИЧ происходит с большой скоростью: в сутки в организме образуются до 10 млрд вирусных частиц, при этом фермент обратная транскриптаза не обладает способностью к самокоррекции, вследствие чего в каждом цикле репликации в популяции вирусов у пациента происходит около 104–105 ошибок (мутаций) на каждую пару оснований [170], среди которых могут быть мутации резистентности ВИЧ-1. Стойкая виремия на фоне антиретровирусной терапии приводит к накоплению мутаций и снижает репликацию вируса дикого типа, однако прекращение АРТ может вызвать относительно быстрое исчезновение мутантов и возвращение вирусов дикого типа из-за их более высокой репликативной способности [195].

Эффективное лечение ВИЧ-инфекции зависит не только от биологии вируса и фармакологических свойств препаратов. Прием лекарственных средств для лечения ВИЧ-инфекции проводится пожизненно и требует от пациентов строгого соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. В настоящее время важное значение имеет повышение мотивации пациентов на лечение и удержание на диспансерном наблюдении. Прекращение или кратковременное прерывание терапии у пациента с явной или низкой виремией может привести к быстрому увеличению уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ и снижению количества CD4-лимфоцитов, что в свою очередь увеличивает риск клинического прогрессирования и формирования лекарственно-устойчивых штаммов [224].

Распространённость приобретенной резистентности ВИЧ-1. С 2009 года в мире отмечается рост выявления штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [71; 164], которая характеризуется отсутствием полного вирусологического ответа, практически, на все современные антиретровирусные препараты.

Установлено, что резистентность к препаратам класса ННИОТ у пациентов, имеющих опыт приёма АРТ, возникает в 36–86 % случаев её неудачи. В

некоторых странах отмечается более высокая частота мутаций к ННИОТ по сравнению с НИОТ [146; 245].

В России устойчивость к ННИОТ у пациентов, имеющих опыт приёма АРТ, варьирует в пределах 24–70 % в зависимости от выборки и региона [146]. Наиболее частыми мутациями, связанными с устойчивостью к ННИОТ, являются K103N, Y181C, G190A и K101E, которые придают высокий уровень перекрёстной устойчивости к EFV и NVP – наиболее часто используемыми ННИОТ в ряде стран, в том числе и в России [64; 195].

Лекарственная устойчивость к бустированным ингибиторам протеазы, встречается достаточно редко, т. к. препараты данного ряда обладают высоким генетическим барьером резистентности [226]. Важно отметить, что, несмотря на низкую частоту регистрации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы, существует риск формирования перекрёстной устойчивости. Также на фоне приема препаратов данного класса отмечается частая регистрация нежелательных явлений.

Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости, вызывающие резистентность ко всем ИП, включают M46I/L/V, D30N, V32I, G48V/M, I50V/L, V82A/T/L/F/S/C/M и I84V/A/C, L90M. Мутации M46I и M46V встречаются у 10–20 % пациентов с неуспехом и снижают чувствительность вируса к ATV, APV, NFV, LPV [195]. В проведенных в Российской Федерации исследованиях показано, что среди пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, мутации M46I/L/V и F35L встречались с частотой 2,8 % и 2,1 % соответственно [48]. Исследуется вероятность возникновения мутаций лекарственной устойчивости вне участка генома, кодирующего протеазу [188]: в частности, есть данные о том, что мутации в гене gag и цитоплазматическом домене gp41 (gp41CD) способствуют устойчивости к ингибиторам протеазы [136].

Ингибиторы интегразы ВИЧ включают препараты первого и второго поколений. Среди препаратов первого поколения в клинической практике широко используется Ралтегравир (RAL) и элвитегравир (ELV). Второе поколение представлено такими препаратами как долутегравир (DTG), биктегравир (BIC), а

также каботегравир (CAB) – первый инъекционный препарат длительного действия. Генетический барьер ингибиторов интегразы первого поколения очень низкий, поэтому резистентность к этим препаратам вырабатывается быстро и часто; кроме того, между RAL и EVG имеется перекрёстная резистентность [195]. Частота формирования штаммов ВИЧ-1, устойчивых к ингибиторам интегразы первого поколения, на фоне неуспеха терапии, варьирует в разных странах и в среднем составляет 10–15 % [143; 222].

Ингибиторы интегразы второго поколения DTG и BIC способны эффективно подавлять репликацию большинства вариантов ВИЧ-1, устойчивых к RAL и EVG [119], за исключением мутации Q148R/H. DTG и BIC обладают более высоким барьером резистентности, чем RAL, в связи с чем распространенность приобретенной резистентности к DTG и BIC существенно ниже. Несмотря на данный факт, в мире все чаще регистрируются случаи развития полной (абсолютной) лекарственной устойчивости ВИЧ-1 ко всем препаратам из группы ингибиторов интегразы [141].

1.4 Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией

В числе вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией особое место занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), вызванные оппортунистическими возбудителями в условиях иммунодефицита. Некоторые инфекции ЦНС, такие как токсоплазмоз, чаще встречаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с другими заболеваниями и состояниями, проводящими к иммунодефициту, такими как онкологические болезни, трансплантация органов и тканей, лучевая терапия. Клиническая и рентгенологическая картина оппортунистических инфекций ЦНС при ВИЧ-инфекции часто отличается от таковой у больных без иммунодефицита [150; 234], что затрудняет диагностику и терапию.

В лечении оппортунистических инфекций ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией важное значение имеет ранняя диагностика и своевременное начало этиотропной терапии. Широкое внедрение комбинированных схем антиретровирусной терапии (АРТ) привело к существенному снижению частоты связанных с ВИЧ-инфекцией оппортунистических заболеваний ЦНС [234]. Так, по результатам проведенного в Великобритании исследования установлено, что среди пациентов, регулярно принимающих комбинированную АРТ, общая заболеваемость оппортунистическими инфекциями ЦНС за 10 лет наблюдения снизилась в 13 раз, однако среди пациентов, не принимающих АРТ, число регистрации новых случаев поражения ЦНС увеличилось в 2 раза [149]. Также значительную роль в терапии когнитивных и неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции играет способность антиретровирусных препаратов к проникновению через гематоэнцефалический барьер (индекс пенетрации в ЦНС) [86].

Оппортунистические заболевания ЦНС и степень иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Наиболее частыми оппортунистическими заболеваниями ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией являются: церебральный токсоплазмоз; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (далее – ПМЛ); криптококковый менингит; ЦМВ-энцефалит и туберкулезный менингит/менингоэнцефалит [43; 234]. Реже регистрируется поражение ЦНС такими инфекционными агентами как *Candida albicans*; вирус Эпштейна – Барра; вирусы герпеса 1, 2 и 3 типов, и в ряде случаев наблюдается комбинированное поражение нервной системы несколькими возбудителями [197]. Описаны случаи развития энцефалита при генерализованной форме пневмоцистоза [13].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией уязвимость к различным оппортунистическим заболеваниям в значительной степени определяется степенью иммуносупрессии [150]. Риск развития токсоплазмоза головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией существенно повышается при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, у большинства больных он регистрируется при CD4 ≤ 100 кл/мкл [112].

Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит может регистрироваться при различных уровнях CD4-лимфоцитов, однако наибольшее число случаев приходится на уровень CD4 менее 200 кл/мкл [151]. Показано, что риск развития криптококкового менингита и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) значительно увеличивается при CD4 ≤ 200 кл/мкл [150].

Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. Частота инфицирования людей Toxoplasma gondii высока в странах, где традиционно употребляют в пищу сырое мясо – Франции, Бельгии, Норвегии, странах Африки и Латинской Америки – до 60 % населения. Распространенность токсоплазмоза в России у лиц в возрасте от 20 до 40 лет составляет, по различным данным, от 8–10 % до 23 % [94; 255].

Наибольший риск Toxoplasma gondii представляет для иммунокомпрометированных лиц, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции, у которых чаще наблюдается реактивация хронической инфекции [260]. В странах Африки и Южной Америки с высоким уровнем заболеваемости токсоплазмозом среди населения он остается наиболее распространенным ВИЧ-ассоциированным оппортунистическим заболеванием ЦНС [150; 200]. Риск развития церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов заметно выше, чем у серонегативных лиц. Так, Bowen L. N. и соавт. (2016) указывают, что вероятность возникновения церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов в 35 раз выше, чем у серонегативных лиц. Церебральный токсоплазмоз регистрировался только у 1,3 % серонегативных пациентов с уровнем CD4+ клеток < 50 кл/мкл [150]. Реактивация инфекции, вызванной Toxoplasma gondii, зависит от степени иммуносупрессии, и ее частота значительно увеличивается у лиц с CD4+ количеством клеток < 100 в мкл (Рисунок 1) [541]. Использование антиретровирусных препаратов существенно снижает риск развития церебрального токсоплазмоза [26].

Возбудитель токсоплазмоза способен поражать клетки ЦНС, инициируя иммуноопосредованные реакции, что приводит к развитию некротического поражения нервной системы. T. gondii использует иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и моноциты для проникновения

через гематоэнцефалический барьер и дальнейшего распространения в нервных и других клетках головного мозга. В основе патоморфологических изменений при остром течении процесса как в нервных клетках, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают некротические изменения при слабо выраженной экссудативной, преимущественно микроглиальной реакции. В кровеносных сосудах отмечаются стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз, периваскулярная «муфтообразная» лимфоидная инфильтрация. В результате поражения сосудов возможен вторичный очаговый асептический колликвационный некроз. Очаги некроза могут быть одиночными и множественными, располагаясь в коре больших полушарий и в субэпендимарной зоне боковых желудочков как в сером, так и белом веществе. В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. В полостях находится ликвор, а на их стенках обнаруживаются макрофаги, содержащие в своей цитоплазме продукты распада мозговой ткани. Участки некроза отграничены глиальным валом. Весьма характерным для токсоплазмоза является закономерно определяемый в зоне поражения кальциноз, который может быть как пылевидным, так и довольно массивным [44; 86].

Наиболее распространенным проявлением церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является специфический (очаговый) энцефалит. Начало заболевания чаще подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение нескольких недель. Очаговые неврологические признаки зависят от локализации патологического процесса. Часто встречаются множественные очаги в головном мозге, приводящие к возникновению мультифокальных симптомов, включая уменьшение полей зрения, судорожный синдром, афазию, апраксию, гемипарез и симптомы дисфункции мозжечка. Спутанность сознания, когнитивные нарушения или расстройство личности могут быть ранним проявлением церебрального токсоплазмоза, однако по ходу прогрессирования заболевания на первый план выходят симптомы очагового поражения ЦНС, определяя тяжесть течения. Важно отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией очаги поражения головного мозга Toxoplasma gondii чаще

локализуются в базальных ганглиях, чем в любой другой области, за исключением коры головного мозга. Таким образом, двигательные нарушения являются частым клиническим проявлением церебрального токсоплазмоза и встречаются от 31,2 до 84,0 % больных, по данным разных авторов [111]. Церебральный токсоплазмоз с очаговой неврологической симптоматикой также выявляется у 30 % лиц с токсоплазменным хориоретинитом [193].

Помимо очагового энцефалита, редким вариантом течения церебрального токсоплазмоза является диффузный энцефалит, который регистрируется у лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции (СПИД), длительно не получающих АРТ. При диффузном энцефалите преобладает общемозговая неврологическая симптоматика, такая как нарушение сознания и когнитивный дефицит; реже встречается судорожный синдром. При патоморфологическом исследовании часто наблюдается вовлечение белого и серого вещества с наличием микроглиальных узелков. В части узелков виден центральный некроз, в некоторых – геморрагическое пропитывание, многие из них содержат цисты T. gondii. В паренхиме головного мозга также наблюдаются множественные диссеминированные паразитарные кисты без воспалительной реакции [112].

Лабораторная диагностика церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции базируется на использовании методов ПЦР и ИФА. Обнаружение IgM в ИФА при манифестной форме церебрального токсоплазмоза регистрируется достаточно редко, поэтому данный метод малоинформативен. Наибольшее значение имеет выявление специфических IgG в крови в высоких титрах или их нарастание в динамике. Чувствительность метода ПЦР на обнаружение ДНК T. gondii в ликворе составляет 30 % при 100 % специфичности. При наличии типичной клинической картины церебрального токсоплазмоза для подтверждения диагноза рекомендовано сочетать методы ПЦР и ИФА диагностики [26].

В диагностике оппортунистических заболеваний ЦНС с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить характерные для определенных возбудителей изменения в веществе головного мозга [150].

Типичная МРТ картина, характерная для церебрального токсоплазмоза, представлена множественными или единичными очагами различной локализации (чаще в таламусе, базальных ганглиях и на границе серого и белого вещества головного мозга), округлой формы с выраженным перифокальным отеком. При использовании внутривенного контрастирования наблюдается накопление контраста по периферии очага [3].

В качестве дополнительного метода диагностики токсоплазмоза ЦНС у пациентов с атипичной клинической картиной, имеющих отрицательные результаты ПЦР ДНК T. gondii в ликворе и отсутствие специфических IgM и IgG в сыворотке крови, может быть рассмотрена биопсия головного мозга с применением дополнительных гистологических методов окраски, таких как PAS (ШИК-реакция) и иммуногистохимии, однако, данный метод имеет высокий риск осложнений и летального исхода [220].

Лечение церебрального токсоплазмоза базируется на использовании таких препаратов как триметоприм + сульфаметоксазол из расчета 5 мг/кг по триметоприму, разделенных на 2 приема. В качестве альтернативного режима в схему лечения могут быть включены клиндамицин, доксициклин и кларитромицин [26]. Несмотря на эффективность препаратов первой линии, они не способны оказывать воздействие на брадизоиты и латентную инфекцию. В настоящее время проводится исследование препаратов, влияющих на кальций-зависимые клеточные процессы, контролирующие подвижность возбудителя. Данная группа препаратов показала высокую эффективность в отношении действия на резервуары T.gondii у мышей [65]. В качестве профилактики токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией рекомендовано использование препарата триметоприм + сульфаметоксазол у лиц с уровнем CD4+ клеток < 100 кл/мкл [26].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это тяжелое оппортунистическое заболевание ЦНС, вызываемое вирусом JC (JCV), инфицирующим олигодендроциты и астроциты. JCV широко распространен в

мире, доля серопозитивного населения составляет от 67 до 88 % [150; 259]. Реактивация вируса и клинические проявления инфекции наблюдаются только у лиц с тяжелым иммунодефицитом. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия регистрировалась редко до начала эпидемии ВИЧ-инфекции в 1980-х годах, но уже к середине 1990-х годов уровень заболеваемости ПМЛ существенно увеличился среди ВИЧ-инфицированных больных. Благодаря расширению охвата пациентов АРТ, удалось существенно снизить уровень заболеваемости ПМЛ, однако она все еще остается одним из распространенных оппортунистических заболеваний ЦНС [150]. В последнее время появились данные о повышенном риске развития и/или прогрессирования ПМЛ на фоне лечения препаратами из группы моноклональных антител (анти-CD20 и других групп) [208].

Первичное инфицирование JCV протекает бессимптомно, но у пациентов с иммуносупрессией инфекция может реактивироваться, приводя к развитию ПМЛ. Реактивация обычно происходит при уровне CD4-лимфоцитов < 100 кл/мкл; однако JCV-инфекция является одной из немногих оппортунистических заболеваний, которые могут возникать при гораздо более высоком уровне CD4+.

Основное патоморфологическое проявление ПМЛ – демиелинизация, протекающая с увеличением и слиянием первоначальных очагов и, в тяжелых случаях, с развитием некротических полостей. Характерен лизис олигодендроцитов, которые выглядят набухшими с увеличенными ядрами, содержащими эозинофильные включения, и дают положительную реакцию на белки и ДНК JC-вируса при иммуногистохимическом исследовании. Инфицированные олигодендроциты располагаются, как правило, по краям очагов демиелинизации. Также поражаются астроциты, которые иногда содержат многодольчатые гиперхроматические ядра и напоминают опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Для ПМЛ также характерна слабая выраженность воспаления или его отсутствие в очагах поражения [6; 210].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия проявляется медленным прогрессированием неврологических нарушений в течение недель и

даже месяцев. Диапазон клинических проявлений широк и может быть представлен такими симптомами, как атаксия из-за поражения мозжечка, гемипарез из-за поражения подкоркового белого вещества, двигательные расстройства из-за нарушения работы базальных ганглиев, а также поведенческими и когнитивными нарушениями. Регистрируются нарушения зрения, включая гемианопсию, неспособность распознавать объекты и даже кортикальная слепота, что наблюдается при ПМЛ значительно чаще, чем при других оппортунистических инфекциях ЦНС. Судороги могут возникать при начальных проявлениях, но чаще развиваются на более поздних стадиях течения заболевания. Головные боли встречаются редко. Прогноз течения заболевания и показатель смертности существенно зависит от уровня CD4-лимфоцитов на момент манифестации ПМЛ. Уровень смертности значительно ниже среди лиц, у которых ПМЛ развилась на фоне приема АРТ, и имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 150 кл/мкл [259].

При исследовании ликвора отсутствуют специфические признаки: редко регистрируется плеоцитоз и повышенный уровень белка, которые не имеют важного диагностического значения. Лабораторная диагностика ПМЛ основывается на обнаружении в ликворе генетического материала JC вируса методом ПЦР, чувствительность которого составляет 80 %, специфичность – 90 %. Тем не менее, отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Учитывая тот факт, что исследование спино-мозговой жидкости (СМЖ) на JC вирус не является рутинным и малодоступно во многих специализированных стационарах, ведущую роль в диагностике ПМЛ играет МРТ в сочетании с анализом клинической картины заболевания [150]. При ПМЛ с помощью МРТ обнаруживают ассиметричные очаги демиелинизации в белом веществе мозга, которые могут распространяться на большие участки. Типичная локализация очагов отсутствует, но чаще их обнаруживают в теменной и затылочной областях; иногда затрагивается мозжечок [58].

На сегодняшний день эффективной противовирусной терапии ПМЛ не существует. Лечение ПМЛ базируется на назначении антиретровирусной терапии

[26]. Современные разработки эффективных методов лечения ПМЛ включают в себя использование иммунных суперселективных ингибиторов, влияющих на иммунопатогенез JC-вируса. Данные методы рассматривают только в качестве дополнения к базисной АРТ [209].

Туберкулез ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Mycobacterium tuberculosis является одним из наиболее распространенных инфекционных агентов в мире, которым инфицировано от 2 до 3 миллиардов человек. Больные ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску развития диссеминированных форм туберкулеза, часто осложняющихся поражением ЦНС. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом вызванный микобактериями менингит может составлять до 27 % всех случаев поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [135].

Одним из основных путей передачи M. tuberculosis является воздушно-капельный с развитием поражения, прежде всего, дыхательной системы. Решающее значение в отграничении очага в легких и препятствию гематогенной диссеминации возбудителя играет клеточный иммунитет, в частности, макрофаги. Заболевание стремительно распространяется у ВИЧ-инфицированных лиц со сниженным количеством CD4-лимфоцитов.

Воспалительный процесс при туберкулезе ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется образованием серозно-фибринозного экссудата и высыпанием милиарных бугорков на мозговых оболочках по ходу крупных сосудов. Фибриноидный и творожистый некроз захватывает почти всю толщу оболочки, оставляя непораженными лишь отдельные участки вокруг крупных сосудов. Для патоморфологической картины туберкулезного менингита, протекающего на фоне иммунодефицита, характерны воспалительные и пролиферативно-продуктивные изменения в стенках сосудов головного мозга, что приводит к их сужению и нередко к развитию инфарктов подлежащих тканей. Такие участки ишемии нередко определяются на МСКТ и МРТ головного мозга, что может явиться основой для ошибочной диагностики инсультов различного генеза. Выраженные изменения наблюдаются в мелких и средних сосудах.

Поражение сосудов может также сопровождаться кровоизлиянием и тромбозами. При гистологических исследованиях у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом ЦНС преобладают инфильтративно-некротические изменения с наличием в очагах некроза кислотоустойчивых микобактерий, экссудации, альтерации. При этом, зачастую, специфические клеточные реакции с образованием эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова – Лангханса, а также гранулем, отсутствуют или имеют слабую выраженность, которая коррелирует со степенью иммуносупрессии [35; 44; 237].

При поражении M. tuberculosis ЦНС формируется казеозный очаг в самих мозговых оболочках или коре головного мозга. Развитие туберкулезного менингита/менингоэнцефалита является наиболее частым исходом разрыва казеозного очага, однако у лиц с сохраненными клеточно-опосредованными иммунными реакциями могут образовываться туберкулемы или туберкулезный абсцесс. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом при проведении дифференциальной диагностики внутричерепных образований у больных ВИЧ-инфекцией следует также рассматривать туберкулемы, особенно у лиц с тяжелым иммунодефицитом (CD4 < 200 кл/мкл) [237].

Клиническими проявлениями туберкулезного поражения ЦНС являются лихорадка, головная боль, нарушение сознания и симптомы поражения черепно-мозговых нервов. Отмечаются очаговые неврологические проявления, такие как гемиплегия, бульбарные симптомы или расстройства чувствительности. При поражении черепно-мозговых нервов часто встречаются глазодвигательные нарушения. Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит редко протекает изолированно, чаще помимо поражения ЦНС, регистрируются очаги в легких (диссеминированная форма), реже в лимфатических узлах, кишечнике, почках [85]. Для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС, по сравнению с туберкулезом той же локализации у лиц без ВИЧ-инфекции, характерна более тяжелая клиническая картина заболевания с высоким удельным весом менингоэнцефалита в структуре поражения ЦНС, в то время как у лиц без иммунодефицита при развитии туберкулеза ЦНС преобладает базальный менингит, и значительно реже

встречаются очаговые изменения. Также у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным и тяжелым иммунодефицитом часто развивается генерализованный туберкулезный процесс с поражением более 3 органов [35].

Диагностика туберкулезного поражения ЦНС базируется на исследовании ликвора. В спинномозговой жидкости уровень плеоцитоза обычно невысокий (< 100 клеток/мм^3), с преобладанием нейтрофилов, содержание белка повышено, снижен уровень глюкозы. В то же время у иммунокомпетентных лиц с туберкулезным менингитом уровень плеоцитоза значительно выше (> 300 клеток/мм^3) с преобладанием лимфоцитов. Быстрая диагностика путем выявления возбудителя туберкулеза имеет решающее значение у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезным менингитом, но обнаружение кислотоустойчивых микобактерий с помощью микроскопии и культивирования часто бывает затруднительно. Решающее значение имеет ПЦР исследование ликвора на обнаружение ДНК микобактерии туберкулеза. Для увеличения вероятности выявления возбудителя могут потребоваться дополнительные люмбальные пункции. Метод T-SPOT TB эффективен у лиц с CD4 < 200 кл/мкл [27; 110]. Магнитно-резонансная томография при туберкулезном менингоэнцефалите используется для оценки распространённости патологического процесса в головном мозге. При туберкулезном менингоэнцефалите на МРТ можно выявить базилярный экссудат, арахноидит, туберкулемы и утолщение мозговых оболочек. Также визуализируются крупные гранулемы с казеозным некрозом или без него [41].

Этиотропная терапия туберкулезного поражения ЦНС осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых», 2022 год [27]. В качестве патогенетической терапии доказана высокая эффективность глюкокортикоидов (ГКС) на начальном этапе лечения. В одном из исследований показано, что неотложный старт АРТ не улучшал прогноз выживаемости пациентов, по сравнению с отсроченным началом АРТ через 2 месяца. Целесообразно дождаться адаптации пациента к противотуберкулезной терапии, поскольку раннее начало АРТ может привести к развитию синдрома

восстановления иммунной системы (СВИС) и резкому ухудшению состояния больного [240].

В основе профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией лежит своевременное начало антиретровирусной терапии и ее регулярный прием. Химиопрофилактика позволяет снизить риск развития туберкулеза на 40–60 % [55]. В качестве основных режимов химиопрофилактики туберкулеза используются схемы с изониазидом, изониазидом в комбинации с рифампицином или пиразинамидом [243]. Большинство авторов рассматривают применение комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами для химиопрофилактики в качестве наиболее предпочтительных схем. Преимуществами комбинированных препаратов является повышение уровня приверженности пациентов за счет уменьшения общего количества таблеток [24]. В исследовании Yuan Z и соавт. показана высокая эффективность изониазида, который снижал риск рецидива латентной туберкулезной инфекции у больных с иммунодефицитом (после трансплантации почки) [89].

Химиопрофилактика туберкулеза проводится всем лицам с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции вне зависимости от иммунного статуса на момент постановки диагноза. Курс химиопрофилактики туберкулеза назначается после исключения активного туберкулеза на момент осмотра (отсутствие клинических симптомов; изменений на флюорографии (ФЛГ) или рентгенографии органов грудной клетки (Р-ОГК) и отрицательные результаты диаскинтеста или ATR/IGRA-теста). Рутинно повторные курсы химиопрофилактики туберкулеза не проводятся. Решение о необходимости повторного курса принимает врач-фтизиатр в случае наличия у больного высокого риска его развития: при уровне CD4 < 350 кл/мкл; лицам, контактным по туберкулезу [27]. В основной перечень рекомендуемых препаратов для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией входят: монотерапия изониазидом 6 или 9 месяцев ежедневно, а также комбинации лекарственных средств: изониазид + этамбутол (3 мес., ежедневный прием), изониазид + пиразинамид (3 мес., ежедневный прием),

рифапентин + изониазид (курс 1 мес. – 28 доз ежедневный прием или 3 мес. – 12 доз, прием 1 раз в неделю) [27].

Криптококковое поражение ЦНС. Криптококковый менингит – это грибковая инфекция ЦНС, чаще вызываемая Cryptococcus neoformans или реже – Cryptococcus gattii. Криптококк – это повсеместно распространенный возбудитель, обнаруживаемый в почве и птичьем помете, заражение человека обычно реализуется посредством вдыхания мелких бескапсульных форм, которые, достигая альвеол, создают первичный очаг инфекции, последняя гематогенным путем распространяется в различные органы и ткани. Криптококковый менингит у больных ВИЧ-инфекцией в России в структуре поражения ЦНС регистрируется достаточно часто [60].

В странах Африки и Южной Америки он является ведущим типом оппортунистической инфекции ЦНС, на долю которого приходится 15–20 % смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными поражением ЦНС. Развитие криптококкового менингита наиболее часто регистрируется у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов < 50 кл/мкл и редко встречается у больных с количеством CD4+ более 200 кл/мкл [150].

Для поражения ЦНС при криптококкозе у больных ВИЧ-инфекцией характерна картина хронического воспаления с наличием гигантских и эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов. При микроскопии наблюдается скопление грибковых элементов в нейропиле [44]. Для лучшей визуализации грибов и возможности оценить состояние их полисахаридной капсулы необходимы дополнительные методы окраски реактивом Шиффа и альциановым синим. Для криптококков характерно их нахождение в «микрокистах» в веществе головного мозга и других органов с минимальной клеточной реакцией. Лишь иногда можно наблюдать их фагоцитоз макрофагами, изредка определяются гигантские многоядерные клетки [44].

Начало заболевания обычно подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение 2–4 недель. Чаще пациенты жалуются на распирающую головную боль, вялость, лихорадку и общую слабость.

Классические менингеальные признаки, такие как ригидность затылочных мышц, светобоязнь и положительный симптом Кернига, встречаются только у четверти пациентов. Появление психических нарушений, таких как эмоциональная лабильность, агрессивность, является неблагоприятным признаком [105].

Одним из методов диагностики криптококкоза является определение уровня антигена криптококков в крови. По результатам проведенного в Уганде исследования у ВИЧ-инфицированных с криптококкозом ЦНС установлено, что титры криптококкового антигена присутствуют в крови, в среднем, за 22 дня до появления клинической симптоматики. Ранняя криптококковая антигенемия увеличивала риск смертности от последующего развития криптококкового менингита/менингоэнцефалита у пациентов в одной когорте из Уганды более чем в 4 раза, и в когорте из Кейптауна – более чем в 3 раза [104; 218]. При последующем исследовании, проведенном в Танзании и Замбии, установлено, что выявление криптококкового антигена в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией связано с почти трехкратным увеличением риска смертности от поражения ЦНС, независимо от количества CD4+ клеток, даже на фоне эффективно проводимой антиретровирусной терапии, а ранний скрининг и лечение криптококковой антигенемии снижает смертность на 30 %. Установлено, что уровень смертности от криптококкового менингита напрямую коррелирует с грибковой нагрузкой в ликворе, изменением психического статуса при манифестации клинической картины и своевременностью начала этиотропной терапии [104]. Рекомендовано проведение обследования на антиген Cryptococcus neoformans всех пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов < 100 кл/мкл при первичном обследовании [26].

Диагностическая люмбальная пункция при подозрении на криптококковый менингит может выявить плеоцитоз, высокий уровень белка и повышенное ликворное давление. Изменения в ликворе при ВИЧ-ассоциированном криптококковом менингите отличаются от случаев развития криптококкового поражения ЦНС у пациентов без ВИЧ-инфекции низким уровнем плеоцитоза и более высокой грибковой нагрузкой в ликворе [150]. Диагноз криптококкового

менингита верифицируется, в первую очередь, на основании выявления криптококков, либо криптококкового антигена в ликворе.

Хотя очаговые поражения ЦНС не характерны для криптококковой инфекции, нейровизуализация имеет большое значение в диагностике и оценке прогноза выживаемости пациентов. Ряд авторов сообщает, что у пациентов с уровнем CD4+ < 50 кл/мкл в 25 % случаев визуализируется поражение ЦНС. Первоначальные результаты МРТ-исследования головного мозга бывают в норме у 2–8 % пациентов, а результаты компьютерной томографии (КТ) не имеют отклонений от нормы у 47 % пациентов. В связи с этим выполнение МРТ более предпочтительно, чем КТ. Наиболее характерными изменениями для криптокккового поражения ЦНС являются внутримозговые образования, расширенные ликворные пространства, кортикальные и лакунарные инфаркты, псевдокисты и гидроцефалия. Реже наблюдаются очаговые поражения в среднем мозге, мозолистом теле или мозжечке. Лакунарные инсульты встречаются у 20 % пациентов [106; 191].

Повышенное давление в ликворе отмечается у 50–75 % пациентов с криптококковым менингитом. В исследовании, опубликованном в 2016 году, 58 % таких пациентов нуждались в лечебных люмбальных пункциях для купирования внутричерепной гипертензии, из них 45 % пациентам в конечном итоге потребовались процедуры вентрикулоперитонеального шунтирования. Выживаемость у последних составила 54 %. Лечение внутричерепной гипертензии с помощью повторных люмбальных пункций способствует снижению уровня смертности на 69 % [90].

Лечение криптококкового менингита состоит из трех этапов: индукции, основной и поддерживающей терапии. Для ВИЧ-позитивных пациентов рекомендует индукционную терапию криптококкового менингита, которая состоит из комбинированной противогрибковой терапии амфотерицином В (0,7–1 мг/кг ежедневно), курсом 14 дней, затем флуконазол по 400 мг × 1 р/сут под контролем биохимических показателей. Показано, что данная схема более эффективна, чем использование только амфотерицина в качестве монотерапии.

Курс базисного лечения, обычно с применением флуконазола, рекомендуется продолжать не менее 8 недель. Поддерживающая терапия обычно состоит из более низкой дозы (200 мг) флуконазола в течение, как минимум, 6 мес., после чего его применение можно прекратить, если вирусная нагрузка подавлена, и уровень CD4+ клеток составляет > 100 кл/мкл. При снижении уровня CD4+ менее 100 или возникновение вирусемии ВИЧ-1 следует повторно начать курс поддерживающей терапии. Итраконазол используется в качестве альтернативы флуконазолу для поддерживающей терапии (в той же дозировке, что и флуконазол), но его эффективность ниже [26]. Новые азолы, такие как вориконазол или позаконазол, применялись для индукционной и поддерживающей терапии, но данные об их эффективности ограничены [249]. Появляются новые противогрибковые средства, в основе фармакодинамики которых лежит предотвращение активации пути CYP51, который может повышать резистентность флуконазола, и в настоящее время активно проводятся клинические исследования их эффективности [74]. Использование дексаметазона становится все более распространенным в клинической практике, однако двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало повышенную смертность в основной группе больных, получавших дексаметазон (47 %), по сравнению с группой плацебо (41 %). Более того, инвалидизация и нежелательные явления преобладали в основной группе [68].

Цитомегаловирусная инфекция и поражение ЦНС. Поражение нервной системы при цитомегаловирусной инфекции у лиц без иммуносупрессии регистрируется редко, но характеризуется тяжелым течением и высоким риском летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией. Цитомегаловирус (ЦМВ) может вызвать энцефалит, полирадикулит или специфический ретинит. Также описаны случаи развития миелита. Все вышеуказанные структурные поражения нервной системы регистрируются исключительно у пациентов с очень тяжелым иммунодефицитом (CD4+ < 50 кл/мкл) [150]. Помимо иммунокомпрометированных лиц, особую группу риска составляют новорожденные. Врожденная ЦМВ-инфекция протекает в манифестной или субклинической форме и может

являться причиной анте- или постнатальной гибели новорожденного, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич и задержка нервно-психического развития [10].

Цитомегаловирусный энцефалит микроскопически характеризуется перивентрикулярной и мозжечковой локализацией, а также присутствием цитомегаловирусных клеток, содержащих внутриядерные и/или интрацитоплазматические включения, микроглиальные узелки и очаги некроза. Цитомегаловирус (ЦМВ) может поражать почти все типы клеток ЦНС [150].

Цитомегаловирусный энцефалит протекает подостро, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение двух-трех недель. Преобладают такие симптомы как вялость, спутанность сознания, нарушение походки и головные боли, также могут регистрироваться судороги, симптомы поражения черепно-мозговых нервов или атаксия. Изолированное поражение ЦНС при цитомегаловирусной инфекции встречается достаточно редко, чаще оно диагностируется в сочетании ЦМВ-пневмонии с энцефалитом. Анализ ликвора обычно выявляет нейтрофильный плеоцитоз и повышенный уровень белка. Для верификации ЦМВ-энцефалита используют ПЦР исследование ликвора для выявления ДНК ЦМВ [190].

Цитомегаловирусный полирадикулит проявляется потерей чувствительности нижних конечностей и двигательной слабостью в сочетании с арефлексией и нарушением функции тазовых органов. Течение заболевания острое или подострое, часто развивается нижняя параплегия. Для диагностики ЦМВ-полирадикулита также используют ПЦР исследования ликвора [107]. При ЦМВ-энцефалите при МРТ выявляются множественные гиперинтенсивные субкортикально расположенные очаги воспаления паренхимы мозга, а также участки кистозной трансформации [91].

Первой линией лечения цитомегаловирусного энцефалита или полирадикулита является внутривенное введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг два раза в день, обычно в течение 3–6 недель, до исчезновения клинической

симптоматики. Клинический ответ на терапию и вирусная нагрузка ДНК ЦМВ в ликворе могут определять решение о переходе на пероральную терапию валганцикловиром, 900 мг два раза в день. Однако, роль валганцикловира при ЦМВ-энцефалите до конца не установлена, в связи с чем оптимизация АРТ продолжает оставаться основой лечения [26].

Другие инфекционные поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Наряду с рассмотренными выше оппортунистическими возбудителями, для поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции актуальны инфекционные агенты, которые в условиях тяжелого иммунодефицита приводят к быстрой генерализации процесса и агрессивному течению, такие как аспергиллы, вирус простого герпеса и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [225].

Аспергиллез у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания протекает с преимущественным поражением легких. Головной мозг – второй по частоте орган, поражаемый аспергиллами. Поражение нервной системы может протекать с развитием аспергиллезного некротического менингоэнцефалита и абсцессов головного мозга. Локализация поражения возникает, преимущественно, в полушариях и мозжечке. Описаны случаи развития лептоменингита и поражения сосудов мозга с развитием нарушения мозгового кровообращения. Клиническая картина зависит от локализации поражения в головном мозге и, как правило, характеризуется очаговыми изменениями (двигательные, чувствительные и афатические расстройства). Прижизненная диагностика аспергиллеза базируется на обнаружении очагов в легких с использованием КТ и обнаружении аспергилл в культуре или при микроскопическом исследовании материала [4].

Реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) у лиц с тяжелым иммунодефицитом за счет гематогенной диссеминации может вызывать поражение ЦНС. Частота герпетического энцефалита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составляет от 1 до 3 %. Заболевание характеризуется подострым течением и медленным прогрессированием клинических симптомов, таких как слабость, сонливость, менингеальные симптомы с последующим присоединением

очаговой симптоматики и поведенческих нарушений. Лихорадка иногда отсутствует. Диагностика основана на выявлении ДНК ВПГ в ликворе при помощи ПЦР [8; 80].

При инфекции, вызванной ВЭБ, у лиц без иммуносупрессии, нервная система поражается редко (до 5 %). На продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются энцефалит, менингит, полинейропатия и поперечный миелит [42]. Поражение ЦНС при ВЭБ-инфекции обычно развиваются в первые две недели заболевания. Энцефалит может быть первым и единственным проявлением инфекции. Он протекает с лихорадкой, нарушением сознания, эписиндромом, очаговыми поражениями, мозжечковой атаксией. При стволовой локализации процесса возможен летальный исход. Диагностика основана на выявлении в ликворе ДНК ВЭБ методом ПЦР, а также ИФА IgM ВЭБ в сыворотке крови [252].

Первичное поражение головного мозга ВИЧ-1. При проникновении в ткани головного мозга ВИЧ-1 находится в интерстиции, контактируя с несколькими группами клеток, имеющих CD4- и корецепторы. Запускается процесс инфицирования CD4-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Постепенная репликация ВИЧ-1 и разрушение клеток головного мозга приводит к появлению клинической симптоматики [34; 185; 234]. К первичным поражениям нервной системы при ВИЧ относятся: ВИЧ-ассоциированные энцефало-, миело-, полинейропатии и другие поражения ЦНС, обусловленные ВИЧ-инфекцией (асептический менингит, менингоэнцефалит). ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения (HAND – HIV-associated neurocognitive disorders) устанавливаются в случае, если на основании клинических и лабораторных исследований исключены инфекционные и метаболические поражения ЦНС, депрессия и другие причины. Когнитивные и психические нарушения всегда сочетаются с двигательными, хотя последние могут быть слабо выражены. Установление диагноза требует целостной оценки вирусологического и иммунного статуса больного, оценки характера принимаемых им препаратов, употребления наркотических средств, анализа сопутствующих заболеваний, а также невро- и психоневрологического обследования. Диагноз обычно ставится

методом исключения. Лабораторные и инструментальные исследования направлены, в основном, на исключение других причин неврологических нарушений. Лечение ВИЧ-ассоциированных поражений основано на назначении АРТ с высоким индексом пенетрации в ЦНС [34; 185; 234].

Сегодня множество исследователей отмечают связь между ВИЧ-инфекцией и развитием инфекционно-индуцированных аутоиммунных заболеваний нервной системы, таких как: NMDAR-энцефалит; острый диссеминированный энцефаломиелит и других. Так, Moloney P. B. и соавт. (2020) в своем исследовании описывают развитие NMDAR-энцефалита у двух пациентов с ВИЧ-инфекцией (выявлены антитела к N-метил-D-аспартатным рецепторам), у которых наблюдались признаки энцефалопатии и судороги, которые постепенно регрессировали на фоне иммунной терапии и коррекции АРТ [73; 187].

1.5 Особенности клинической картины и диагностики COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

На фоне ВИЧ-инфекции, в связи с особенностями патогенеза и поражением иммунной системы, изменяется клиническая картина и патогенез многих не оппортунистических инфекционных заболеваний, в частности, с 2020 г. особую актуальность приобрела новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Известно, что COVID-19 имеет особенности течения на фоне иммунодефицита, в том числе вызванного ВИЧ-инфекцией. Прогрессирование ВИЧ-инфекции со снижением уровня CD4+ лимфоцитов существенно увеличивает риск развития вторичных инфекционных осложнений [147]. Данные зарубежных исследователей из США, Испании и Китая в отношении течения COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией противоречивы и указывают на то, что на фоне иммунодефицита риск развития ОРДС ниже, чем у иммуно-некомпрометированных пациентов, но присоединение бактериальных и грибковых осложнений на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности [101].

Коморбидность. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в числе главных факторов риска более тяжёлого течения коронавирусной инфекции указаны: наличие сопутствующих хронических заболеваний, мужской пол, пожилой возраст [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us]. Авторы рекомендаций считают наиболее уязвимыми пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и другими хроническими заболеваниями лёгких, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническими заболеваниями почек, ожирением, хроническими заболеваниями печени и лиц с ослабленным иммунитетом, в т. ч. людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [122]. Неоднородность популяции ЛЖВ ставит перед исследователями и клиницистами необходимость выделения внутри данной группы подгрупп более высокого риска: ЛЖВ с низким числом CD4-клеток (тяжелый иммунодефицит), высокой вирусной нагрузкой, а также тех, кто не принимает антиретровирусную терапию (АРТ).

Mirzaei H. и соавт. в 2021 г. проанализировали 252 случая ко-инфекции ВИЧ и COVID-19. Большую часть пациентов (80,9 %) составляли мужчины. Сопутствующие соматические заболевания включали артериальную гипертензию (39,3 %), ожирение и гиперлипидемию (19,3 %), ХОБЛ (18 %) и сахарный диабет (17,2 %). В целом, 53,7 % пациентов с ВИЧ и COVID-19 имели сопутствующие соматические заболевания. Показатель летальности в рассматриваемой группе пациентов был высоким – 14,3 %. По мнению авторов, именно коморбидность явилась наиболее важным фактором тяжёлого течения COVID-19, в то время как прогрессирование ВИЧ-инфекции и иммунодефицита играли незначительную роль [99].

У больных с ВИЧ-инфекцией регистрируется более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [217]. Прием некоторых антиретровирусных препаратов может служить самостоятельным фактором риска в течении коронавирусной инфекции. Xu Y.

и соавт. установили взаимосвязь между приёмом АРТ и развитием артериальной гипертензии у ЛЖВ [256].

В исследовании у пациентов NYU Langone Health (Нью-Йорк) показано, что достоверной разницы в течении коронавирусной инфекции у пациентов с ВИЧ и без нее не обнаружено. Однако пациентам с ВИЧ-инфекцией чаще требовалась помощь в отделении интенсивной терапии, в частности, использование более широкого спектра антибактериальных препаратов при присоединении вторичной инфекции [96].

Согласно данным систематизированного обзора, сводный показатель распространенности ВИЧ среди 144 795 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Северной Америке, Европе и Азии, составил 1,22 %, что вдвое выше соответствующего сводного показателя распространенности ВИЧ в общей популяции местного населения (0,65 %), данный факт указывает на потенциальную уязвимость ЛЖВ в отношении COVID-19 [123]. Johnston R. (2021) утверждает, что ВИЧ-инфекция может быть предиктором неблагоприятного прогноза течения новой коронавирусной инфекции. Авторы отмечают, что сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, бронхиальная астма, ХОБЛ и другие существенно осложняют течение COVID-19. Они установили, что АРТ не защищает от заражения, прогрессирования или летальных исходов при новой коронавирусной инфекции, о чём пойдёт речь ниже [168].

Патогенез и иммунология COVID-19 при ВИЧ-инфекции. Входными «воротами» для SARS-CoV-2 являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). На начальном этапе заражения вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Нуклеокапсидные белки вируса

обнаружены в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако главной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (АТ2) легких, что обуславливает развитие диффузного альвеолярного повреждения. Полагают, что при COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы АПФ2. Есть данные о специфическом поражении сосудов (эндотелия), а также миокарда, почек и других органов. Важным звеном патогенеза также можно назвать изменения в системе гемостаза, что определяет развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Отдельно рассматривается проблема инфицирования CD4+ лимфоцитов SARS-CoV-2. Установлено, что ведущую роль в снижении уровня CD4+ клеток при COVID-19 играют следующие факторы: прямой вирусный цитопатический эффект, гиперактивация CD4+ клеток и их перераспределение [221]. Возможность инфицирования иммунных клеток SARS-CoV-2 и прямого их поражения основывается на данных, согласно которым необходимые для проникновения в клетку рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа, а также клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 активно экспрессируются этими клетками. Также в пользу предположения о возможности прямого поражения говорят исследования, показавшие, что SARS-CoV-2 может инфицировать около 50 % лимфоцитов в кровотоке [221].

Лимфопения является отличительной чертой пациентов с тяжелой формой COVID-19 и связана с неблагоприятными клиническими исходами [178]. Показано, что повышение уровня SARS-CoV-2-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов чаще наблюдается при легкой форме болезни [70], в то время как снижение количества этих вирус-специфических клеток приводит к дискоординации антиген-специфического иммунного ответа и неспособности организма контролировать COVID-19, преимущественно у пожилых людей с низким уровнем наивных CD4+ Т-лимфоцитов. Известно, что CD8+ Т-лимфоциты

отвечают за устранение инфицированных клеток, в основном за счет продукции перфорина и гранзима, и являются ключевыми игроками в контроле над различными типами вирусов посредством секреции цитокинов. Количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов снижается при тяжелой форме COVID-19 [70]. Снижение количества В-лимфоцитов также наблюдается при тяжелой форме COVID-19 [87]. Более того, в подгруппе CD4+ Т-лимфоцитов отмечено снижение количества эффекторных Т-клеток памяти и регуляторных Т-клеток (CD25 + CD127 low), в то время как доля наивных Т-клеток увеличилась [117].

В отличие от ВИЧ-инфекции, у больных с COVID-19 исследования продемонстрировали увеличение количества клеток Th17 в периферической крови. У госпитализированных лиц по сравнению с негоспитализированными Mathew и соавт. (2020) обнаружили повышенную долю цитотоксических фолликулярных хелперных клеток и цитотоксических Т-хелперных клеток, отвечающих на SARS-CoV-2, и снижение доли SARS-CoV-2-реактивных регуляторных Т-клеток [108]. Количество регуляторных Т-клеток, которые отвечают за поддержание иммунного гомеостаза за счет подавления провоспалительных функций, в тяжелых случаях определялось на низком уровне, что может являться важным звеном патогенеза цитокинового шторма при новой коронавирусной инфекции.

Большая часть исследований, касающихся ко-инфекции ВИЧ и SARS-CoV-2, строится вокруг опасений о более тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции у людей с ВИЧ. Феномен цитокинового шторма как одно из главных звеньев патогенеза тяжёлых форм COVID-19 в ситуации вирус-опосредованной иммуносупрессии у ЛЖВ имеет некоторые особенности. Высказывается мысль, что ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия способствует менее выраженной манифестации новой коронавирусной инфекции [98].

Исследование цитокинов плазмы пациентов с острой ВИЧ-инфекцией показало, что интерферон-α был первым цитокином, чей уровень повысился в течение нескольких дней после обнаружения виремии, за которым следовали фактор некроза опухоли α (TNF-α), IFN-γ и интерлейкин-12 [161]. У пациентов с

COVID-19 также наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов. В тяжелых случаях обнаружено повышение TNF-α, IFN-γ, IL-2R, IL-6, IL-8 и IL-12 [212; 215]. Однако наблюдался нарушенный ответ интерферона типа I, характеризующийся отсутствием IFN-β и низкой продукцией и активностью IFN-α. Некоторые исследования показали, что ряд продуцируемых во время новой коронавирусной инфекции цитокинов обладает ингибирующей активностью по отношению к лимфоцитам. Эти цитокины вырабатываются инфицированными макрофагами лёгких и включают в себя TNF-α и IL-10. TNF-α вызывает апоптоз Т-клеток [183], а IL-10 предотвращает пролиферацию Т-клеток [166]. Это позволяет предположить, что в патогенезе снижения количества Т-клеток при новой коронавирусной инфекции играют роль не только прямое вирусное поражение, но и опосредованные иммунологические реакции.

Особенности клинической картины COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Согласно систематическому обзору [100], наиболее частыми симптомами у пациентов с ко-инфекцией являются: лихорадка (66 %), кашель (76 %) и одышка (23 %). Менее частыми симптомами бывают головная боль (17 %), артралгия/миалгия (21 %) и першение в горле (17 %). Авторы не выявили значительных отличий в клинических проявлениях новой коронавирусной инфекции у ЛЖВ и людей без ВИЧ.

В исследовании D'Souza G. и соавт. (2020) [102] с использованием методики телефонного опроса у пациентов из разных частей США (3 411 пациентов, в том числе 2 078 (61 %) – ЛЖВ и 1 333 – ВИЧ-серонегативных (СН), показало, что большинство симптомов, о которых сообщалось с января 2020 г, были схожими у ЛЖВ и СН. Они включали головную боль (23 % против 24 %), миалгии (19 % против 18 %), одышку (14 % против 13 %), озноб (12 % против 10 %), лихорадку (6 % против 6 %) и потерю вкуса или запаха (6 % против 7 %). Таким образом, авторы исследования приходят к выводу, что распространенность и характер симптомов COVID-19 были схожи у ЛЖВ и лиц без ВИЧ-инфекции.

Антиретровирусная терапия и тяжелая степень COVID-19. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции обсуждается возможное

использование антиретровирусных препаратов в лечении COVID-19, однако данные, полученные разными авторами, противоречивы. В отношении COVID-19 потенциал нескольких существующих лекарств (включая ремдесивир, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин и тоцилизумаб) представлял интерес на основании предыдущих исследований известных членов семейства коронавирусов: вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). На основе результатов виртуального скрининга и исследований *in vitro* для лечения COVID-19 первоначально рассматривались антиретровирусные препараты: чаще всего лопинавир и ритонавир (LPV/r), или реже дарунавир и ритонавир (DRV/r). Ингибиторы протеазы обсуждались как кандидаты на использование в терапии, поскольку они ингибируют ферменты, активирующие гликопротеины оболочки и обеспечивающие проникновение вируса в клетку [97; 167; 244].

В период с 19.03.2020 по 29.06.2020 проведено рандомизированное контролируемое исследование [174], в котором 1 616 пациентов случайным образом распределены для лечения лопинавиром-ритонавиром, а 3 424 пациента – для получения обычной помощи. Установлено, что у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применение лопинавира-ритонавира не связано со снижением 28-дневной смертности, продолжительности пребывания в больнице или риском перехода к инвазивной ИВЛ или смерти. Результаты данного исследования не подтверждают обоснованность использования лопинавира-ритонавира для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Другое исследование по изучению перспектив использования лопинавира в терапии пациентов с тяжёлыми формами COVID-19, демонстрирует аналогичные результаты [246]. Обследовано 199 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2; 99 – леченных лопинавиром-ритонавиром, и 100 – со стандартным лечением. Терапия лопинавиром-ритонавиром не показала различий по времени до клинического улучшения по сравнению со стандартным лечением. Смертность через 28 дней была аналогичной в группе лопинавира-ритонавира и группе

стандартной терапии. Процент пациентов с обнаруживаемой вирусной РНК в различные моменты времени был одинаковым.

Результаты исследования «Solidarity», проводимого по инициативе ВОЗ, также свидетельствуют о том, что LPV/r на лечение госпитализированных пациентов с COVID-19 оказывает незначительное влияние или вовсе его не оказывает с точки зрения общих показателей смертности, перевода на искусственную вентиляцию легких и продолжительности госпитализации [213]. Таким образом, применение LPV/r не способствует улучшению клинических исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19.

В литературе обсуждается использование и других антиретровирусных препаратов в терапии COVID-19. Так, исследование Del Amo J., Polo R., Moreno S. и соавт. (2020) [158] показало, что из 77 590 ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ, у 236 – был диагностирован COVID-19, 151 – был госпитализирован, 15 – в отделение интенсивной терапии и 20 – умерли. Риск госпитализации составлял 20,3 % среди пациентов, получавших TAF + эмтрицитабин, 10,5 % среди тех, кто получал тенофовир + эмтрицитабин, 23,4 % среди пациентов, получающих абакавир + ламивудин, и 20,0 % для тех, в лечении которых использовались другие схемы. Ни один пациент, получавший тенофовир + эмтрицитабин, не был госпитализирован или умер. Эти результаты показывают, что ВИЧ-инфицированные пациенты, принимающие тенофовир + эмтрицитабин, возможно, имеют более низкий риск тяжёлого течения COVID-19 и связанной с ним госпитализации, чем пациенты, получающие другие схемы лечения.

Тем не менее, важно отметить, что в актуальных временных рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции антиретровирусные препараты не рекомендуются к применению.

1.6 Организация оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией: зарубежный и Российский опыт

Глобальные стратегии ВОЗ на 2022–2030 гг., касающиеся, соответственно, ВИЧ, вирусного гепатита и инфекций, передаваемых половым путем, служат основой в осуществлении стратегически ориентированных ответных мер для достижения целей искоренения СПИДа, вирусного гепатита В и С и инфекций, передаваемых половым путем, к 2030 году [14].

Основываясь на достижениях и уроках, извлеченных в рамках глобальных концепций сектора здравоохранения на 2016–2021 гг., в стратегиях на 2022–2030 гг. учитываются эпидемиологические, технологические и контекстуальные сдвиги последних лет, они способствуют накоплению опыта по отдельным заболеваниям и создают возможности для использования инноваций и новых знаний для принятия эффективных ответных мер для предотвращения распространения ВИЧ, вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем. В стратегиях рекомендуются общие меры и действия в отношении конкретных заболеваний на уровне стран, для осуществления в течение следующих восьми лет, поддерживаемые мерами со стороны ВОЗ и партнеров [14].

Каждой стране рекомендовано определить группы населения, которые в наибольшей степени затронуты и подвержены риску заражения ВИЧ, вирусным гепатитом и инфекциями, передаваемыми половым путем, и взять на себя обязательства по принятию мер, отвечающих местным эпидемиологическим условиям и условиям системы здравоохранения.

Организация медицинской помощи и доступности тестирования на ВИЧ играет ключевую роль в борьбе с распространением ВИЧ-инфекции. Среди основных сложностей, препятствующих борьбе с ВИЧ, выделяют следующие факторы: эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции, в частности – высокую долю полового пути передачи, который трудно контролировать, особенно среди групп, часто меняющих половых партнеров; позднюю диагностику – длительное латентное течение ВИЧ-инфекции до развития стадии вторичных заболеваний;

лекарственное обеспечение и приверженность к лечению, а также действие ВИЧ-диссидентских сообществ на территории [21; 40].

Расширение охвата населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ способствует ранней диагностике заболевания и своевременному началу лечения, что в дальнейшем уменьшает риск передачи ВИЧ на фоне снижения уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ [26]. Всемирной организацией здравоохранения рекомендовано проведение комплексного тестирования на заболевания с одинаковым механизмом передачи, т. к. многие из лиц, инфицированных ВИЧ, имеют также сопутствующие инфекционные заболевания (хронический гепатит С; сифилис) [14].

Важнейшим фактором сдерживания эпидемии и уменьшения распространенности ВИЧ/СПИД является обеспечение доступа всех нуждающихся к современной антиретровирусной терапии (АРТ). В 2016 г. в Нью-Йорке странами – членами ООН во время совещания высокого уровня Генеральной ассамблеи ООН по вопросам прекращения эпидемии ВИЧ/СПИД принята Политическая декларация по ВИЧ/СПИДу: ускоренными темпами к активизации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году. Одним из ключевых элементов «Стратегии ускорения» являются цели «90–90–90», предусматривающие, что 90 % людей, живущих с ВИЧ, будут знать свой статус; 90 % всех пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции будут получать антиретровирусную терапию, у 90 % всех пациентов, получающих антиретровирусную терапию, будет достигнут неопределяемый уровень вирусной нагрузки [21]. В глобальной стратегии ВОЗ на 2022–2030 гг. подчеркивается важнейшая роль сектора здравоохранения в прекращении эпидемии ВИЧ/СПИД, что для устранения структурных и системных барьеров на пути ускорения прогресса необходим многосекторальный подход «учет компонента здравоохранения во всех направлениях политики». Стратегия предусматривает более четкий акцент на охвате людей, наиболее затронутых и подверженных риску каждого заболевания. Она способствуют синергизму в рамках всеобщего охвата услугами здравоохранения и первичной медико-санитарной помощью, а

также достижению целей Повестки дня в области устойчивого развития в периоде до 2030 года [14].

Противодействие распространению ВИЧ в Российской Федерации. При развитии мировой эпидемии ВИЧ/СПИДа каждая страна, в зависимости от особенностей финансирования и организации медицинской помощи населению, строила индивидуальные модели помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией. В странах Европы и США помощь пациентам с ВИЧ оказывается в общем устройстве здравоохранения за счет системы страхования, включая экстренное страхование. При этом, учитывая отдельные недостатки такой системы оказания медицинской помощи, в ряде мегаполисов активно создаются специализированные медицинские организации – Центры СПИДа, часть из которых относится к частной медицине, что допустимо при существующей в США сложной системе страхования [31].

Для российского здравоохранения характерна централизованная система оказания медицинской помощи пациентам с ВИЧ с организацией специализированной медицинского учреждения – Центра по профилактике и борьбе со СПИД. Такой подход основан на эффективном опыте организации борьбы с туберкулезом и венерическими заболеваниями. В полномочия территориальных Центров СПИДа входит не только оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи ВИЧ-инфицированным лицам, но и организация профилактических мероприятий, проведение лабораторной диагностики и персонифицированного учета всех случаев заболевания, медико-социальная реабилитация и психологическое сопровождение пациентов с ВИЧ и членов их семей. При значительном увеличении численности ВИЧ-инфицированных женщин фертильного возраста на Центр СПИДа возложена функция организации мероприятий по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку, наблюдение детей с перинатальным контактом и с установленным диагнозом [31; 52].

Основным документом, определяющим ключевые цели, задачи и основные направления государственной политики Российской Федерации по

предупреждению распространения хронического заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, является Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ в периоде до 2030 года (утверждена Правительством Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р).

Одним из эффективных методов, существенно снижающих уровень заболеваемости и смертности от причин, связанных с ВИЧ, является расширение охвата больных диспансерным наблюдением и лечением [54]. Данные показатели являются целевыми индикаторами Государственной стратегии, а также лежат в основе рекомендаций ВОЗ, направленных на прекращение распространения ВИЧ-инфекции [21]. На 2025 год в Российской Федерации запланировано достижение целевого охвата диспансерным наблюдением и АРТ до 90 %. На основании вышеизложенного, в основе борьбы с распространением ВИЧ-инфекции и ее последствий лежит раннее выявление заболевания и расширение охвата антиретровирусной терапией.

Важной особенностью организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в России является внедрение Федерального регистра лиц, инфицированных ВИЧ [51]. Благодаря использованию современных технологий обработки и анализа информации, система содержит все необходимые актуальные данные о больных, что существенно улучшает преемственность оказания медицинской помощи в случае внутренней миграции населения. С помощью Федерального регистра формируется персонифицированная потребность в антиретровирусных лекарственных препаратах [50] с целью их дельнейшей централизованной закупки Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Становление и совершенствование медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией в регионах России проходило разные этапы и имело свои особенности в зависимости от уровня заболеваемости и пораженности, в т. ч. среди детей и беременных; распространённости наркомании; транспортных,

логистических и других географических факторов субъекта, влияющих на уровень внутренней и внешней миграции населения.

Так, в Приморском крае высокую эффективность по снижению риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции показала внедренная практика обязательного обследования мужей (половых партнеров) беременных женщин, которые становились на учете в женскую консультацию по беременности [30]. По результатам ретроспективного анализа с 1989 г. по 01.12.2017 г. из 108 детей, рожденных в Приморском крае с диагнозом «перинатальная ВИЧ-инфекция», 19 были рождены в период «серонегативного окна» у женщины. Ими оказались дети, матери которых заразились ВИЧ-инфекцией половым путем в последнем триместре беременности или в периоде кормления грудью с отрицательным результатом обследования во время беременности [38]. 17 детей, рожденных до 2013 г., инфицировались от матери, когда обследование отца не считалось обязательным. Во избежание таких случаев был издан приказ Департамента здравоохранения Приморского края от 16.07.2013 № 684 «Об оказании медицинской помощи по профилю акушерства и гинекологии», согласно которому половых партнеров беременных женщин обязали обследоваться на ВИЧ-инфекцию. После 2013 г. перинатальное инфицирование детей зарегистрировано всего в двух случаях, когда беременные женщины отказывались предоставлять информацию о своих половых партнерах, при этом не зная об их ВИЧ-позитивном статусе, что способствовало заражению младенцев в последующем при грудном вскармливании. Выявление ВИЧ-инфекции у партнера беременной женщины позволяет своевременно провести профилактические мероприятия по снижению риска заражения матери и ребенка [46]. В 2018 г. в Приморском крае удельный вес детей, заразившихся от ВИЧ-позитивных матерей при перинатальном контакте или в периоде грудного вскармливания, снизился на 0,2 % по сравнению с 2017 г., на 0,7 % по сравнению с 2016 г. и составил 0,2 % в общей массе лиц, выявленных в текущем году (2017 г. – 0,3 %, 2016 г. – 0,9 %).

В Сибирском федеральном округе (СФО), который характеризуется напряженной ситуацией по ВИЧ-инфекции, требующей дополнительных

мероприятий, на первый план в периоде с 2013 по 2017 год выступила инициатива, направленная на увеличение охвата диспансерным наблюдением и АРВТ. Это позволило добиться увеличения продолжительности жизни больных, снижения риска развития вторичных заболеваний, снижения эпидемиологического значения больных, их психосоциальной адаптации и улучшения качества жизни [15].

Загдын З. М. и соавт. (2022) провели крупный анализ заболеваемости и клинических показателей по ВИЧ-инфекции в регионах Российской Арктики и выявили основные закономерности эпидемиологического процесса для данных территорий, которые позволили сформировать рациональную стратегию по противодействию ВИЧ-инфекции [1]. В связи с большой протяженностью территории и сложными климатическими условиями, высоко зарекомендовала себя децентрализованная система оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией, когда в каждом городе (населенном пункте) имеется подразделение (филиал) Центра по профилактике и борьбе со СПИД.

В результате исследования выявлены эпидемиологические особенности ВИЧ в этих регионах, которые важно учитывать при формировании программы профилактических мероприятий. Так, в большинстве регионов среди впервые выявленных случаев ВИЧ в группах фертильного возраста преобладали женщины (в то время как в большинстве регионов России преобладали мужчины). Доля женщин с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в возрастной группе 18–24 лет по отношению к мужчинам на Чукотке составила 18,2 % против 7,1 %; в возрастной группе от 35–44 лет – 54,5 % против 28,6 %, в НАО – 33,3 % против 14,3 %. Подобное преобладание женщин с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в возрасте от 45–49 лет над мужчинами этой возрастной группы отмечено в Архангельской (15,2 % против 10,1 %) и Мурманской (22,7 % против 20,7 %) областях, республиках Карелия (11,4 % против 5,0 %) и Саха (Якутия) (21,1 % против 5,4 %).

1.7 Резюме

Организация работы по противодействию распространения ВИЧ-инфекции и получение новых знаний в данной области имеют высокую актуальность для мирового здравоохранения. Многие проблемы, связанные с ВИЧ-инфекцией, еще остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения.

Широкое распространение лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ-1 и появление новых вариантов ВИЧ, имеющих более «агрессивное» течение, диктуют необходимость организации работы не только по глобальному скринингу на первичную и приобретенную резистентность во всем мире, но и по изучению региональных особенностей (на уровне стран и отдельных регионов внутри страны) с учетом охвата АРТ и используемых схем лечения [103].

Кроме лекарственной устойчивости, остается актуальной проблема тяжелого течения вторичных заболеваний (в т. ч. с поражением ЦНС) и туберкулеза, последний остается одной из ведущих причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. Имеющиеся публикации по данному направлению широко и полно описывают особенности патогенеза и частоту встречаемости различных вторичных заболеваний, в то время как структура и характеристика клинической картины на отдельных территориях остаются малоизученными.

Имеются многочисленные данные об эффективности мер, применяемых в рамках государственной стратегии по противодействию распространения ВИЧ на территории Российской Федерации, в то время как успешный опыт российских регионов и новые уникальные практики по борьбе с ВИЧ-инфекцией, которые можно реализовать более глобально (на территории всей страны), мало отражены в научной литературе.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и протокол исследований

Настоящая работа выполнялась в 2020–2024 гг. на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор Е. И. Краснова).

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1») (главный врач Л. Л. Позднякова) или получали амбулаторную помощь (состояли на диспансерном учете) в подразделении «Центр по профилактике и борьбе со СПИД». От каждого больного получено информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ НСО «ГИКБ №1» (Протокол № 4 от 08.02.2021).

Диагноз болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, устанавливался на основании комплекса эпидемиологических (проведение эпидемиологического расследования), клинических данных и лабораторных исследований (в том числе только на основании выявления ДНК или РНК ВИЧ). Каждый больной письменно уведомлялся о выявлении ВИЧ-инфекции (СанПиН 3.3686-21).

Лабораторное подтверждение ВИЧ-инфекции проводилось в два этапа в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21. На первом этапе (скрининг), в случае получения положительного результата в диагностических тестах, одновременно выявляющих антитела к ВИЧ 1, 2 и антиген p24, анализ проводили последовательно еще 2 раза (с той же сывороткой и в той же тест-системе, вторая сыворотка запрашивалась только в случае невозможности направления для дальнейшего исследования первой сыворотки). Если получены два

положительных результата из трех постановок, сыворотку считали первично-положительной и направляли в референс-лабораторию для дальнейшего исследования. На втором этапе (подтверждение результатов скринингового исследования в референс-лаборатории) первично положительная сыворотка повторно исследовалась в диагностических тестах, одновременно выявляющих антитела к ВИЧ 1, 2 и антиген р24, во второй тест-системе другого производителя, отличающейся от первой по составу антигенов, антител или формату тестов. При получении положительного результата (во второй и (или) третьей тест-системе) сыворотка исследовалась в иммунном или линейном блоте. Получение положительного результата в иммунном или линейном блоте свидетельствовало о лабораторном подтверждении ВИЧ-инфекции.

Фаза и стадия заболевания устанавливалась только на основании клинических проявлений. Стадия заболевания определялась по наиболее тяжёлому состоянию, связанному с ВИЧ, которое когда-либо отмечалось у пациента. Для установления стадии заболевания использовалась Российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции:

1) Стадия инкубации.
2) Стадия первичных проявлений.

   Варианты течения:

   А) бессимптомное;

   Б) острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний;

   В) острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями.
3) Субклиническая стадия.
4) Стадия вторичных заболеваний:

А) потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингит, синусит, опоясывающий лишай.

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ);

Б) потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более мес, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ);

В) кахексия; генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, лёгких; пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

Фазы:

- прогрессирование на фоне отсутствия АРТ, на фоне АРТ;
- ремиссия (спонтанная, после АРТ, на фоне АРТ).

5) Терминальная стадия.

Эпидемиологическое расследование для выявления возможного источника, путей и факторов передачи ВИЧ-инфекции проводилось в соответствии с требованием МУ 3.1.3342-16.3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания (2016).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $\rho < 0{,}05$. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Общий дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

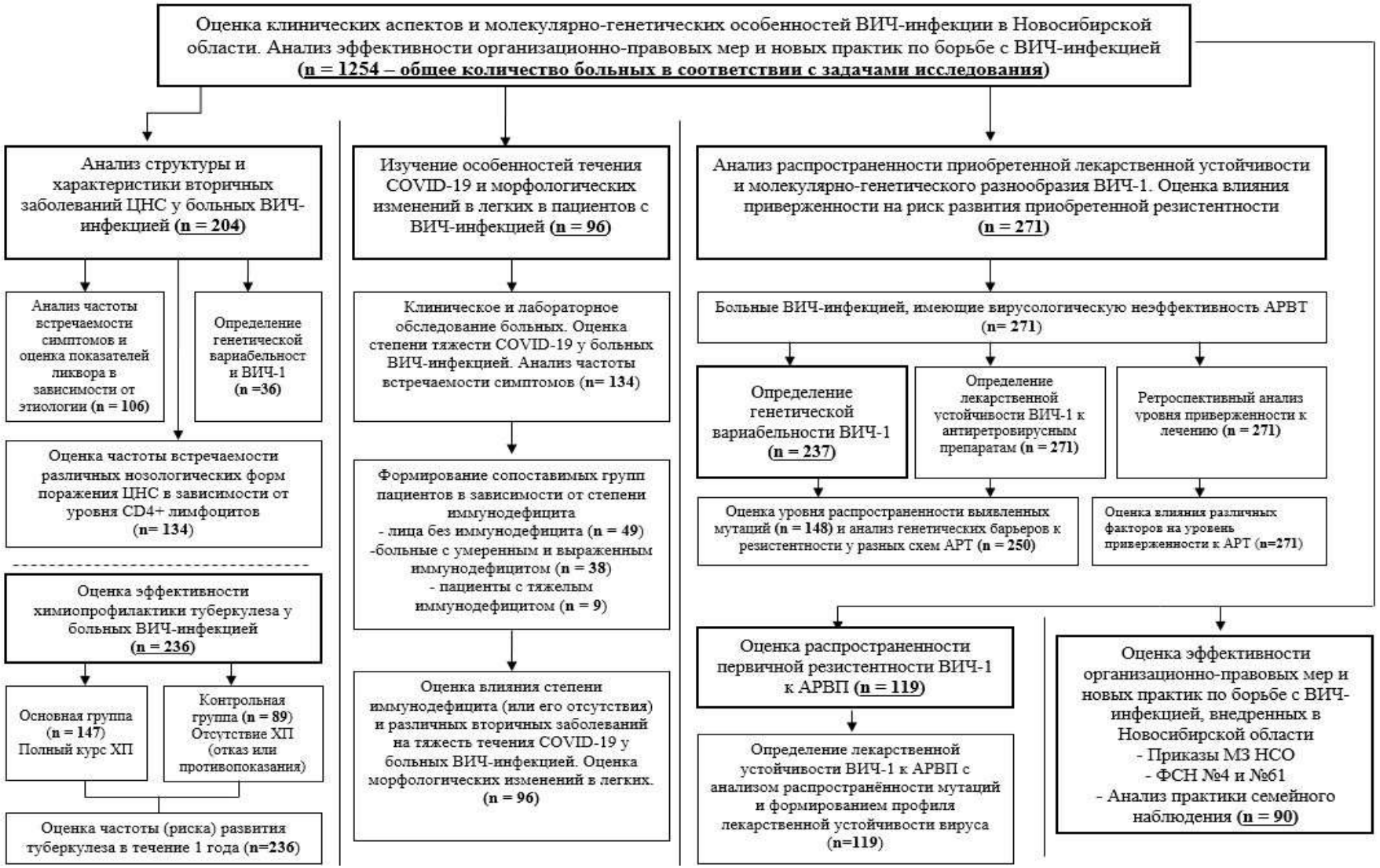


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

2.1.1 Анализ структуры и характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у больных с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области

В исследование включено 204 пациента с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 29 до 56 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» с поражением центральной нервной системы в периоде с октября 2021 года по март 2022 года.

Критериями включения пациентов в исследование были:

а) возраст 18 лет и старше;

б) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции со стадией вторичных заболеваний 4В;

в) верифицированное поражение центральной нервной системы;

г) подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

а) отказ от обследования и лечения;

б) наличие фоновых онкологических заболеваний, в т. ч. метастатическое поражение ЦНС (кроме первичной локализации объемного образования в головном мозге); неврологических заболеваний, в т. ч. острых сосудистых катастроф в анамнезе с резидуальными явлениями; тяжелые черепно-мозговые травмы в анамнезе с резидуальными явлениями; эпилепсия; цирроз печени; состояние наркотического опьянения на момент поступления в стационар (положительный результат ИХА экспресс-теста на наркотические вещества).

У всех больных оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов, лабораторные показатели в динамике болезни, уровень CD4-лимфоцитов, анамнез приема антиретровирусной терапии (АРТ) или ее отсутствие, данные лабораторной и инструментальной диагностики вторичных инфекционных заболеваний.

Подтверждение поражения центральной нервной системы осуществлялось на основании клинических данных, а также лабораторных и инструментальных методов исследования: общего анализа цереброспинальной жидкости; компьютерной томографии (КТГ) головного мозга или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Осуществлялись консультации узких специалистов: невролога; офтальмолога. Постановка диагноза ПМЛ базировалась на критериях, рекомендованных Американской академией неврологии [79], в соответствии с которыми учитывались: наличие типичной клинической картины; характерный паттерн (изменения) на МРТ и ПЦР исследование цереброспинальной жидкости на возбудителей вторичных заболеваний ЦНС.

Лечение ВИЧ-инфекции и вторичных заболеваний проводилось в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций: ВИЧ-инфекция у взрослых (Рубрикатор: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1).

Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали только 24,0 % больных (49 чел.), 21,6 % больных (44 чел.) прервали ранее назначенную АРТ, 54,4 % не принимали АРТ (111 чел.). Из числа 49 пациентов, получавших АРТ до госпитализации, все больные начали прием препаратов в ближайшие 5 лет на стадии вторичных заболеваний 4А-Б.

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн работы, состоящий из нескольких направлений (Рисунок 2).

Рисунок 2 – Анализ структуры и характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у больных с ВИЧ-инфекцией

Алгоритм исследования особенностей и структуры поражения центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией

1 этап: На первом этапе проведена оценка основных демографических и эпидемиологических особенностей обследованной группы больных. Определены структура путей передачи, половозрастная характеристика, и проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных с целью верификации поражения ЦНС. В исследование включено 204 пациента с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 29 до 56 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

2 этап: На втором этапе проведен анализ этиологической структуры поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, поступивших на стационарное лечение. С целью оценки риска развития наиболее распространенных нозологических форм проведен анализ частоты их встречаемости в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов у 134 больных с установленной этиологией поражения ЦНС. У больных менингитом/менингоэнцефалитом неуточненной этиологии (50 чел.); пациентов с комбинированным поражением ЦНС несколькими агентами (7 чел.); бактериальными, некоторыми грибковыми (C. albicans) и опухолевыми заболеваниями нервной системы (13 чел.) изучение клинико-лабораторных особенностей поражения ЦНС не проводилось.

Проведена сравнительная характеристика клинических особенностей поражения ЦНС в зависимости от субтипа ВИЧ-1. Основная группа представлена больными, инфицированными рекомбинантным штаммом CRF63_02A1 (n = 33). Группа сравнения представлена 3 больными с ВИЧ-1 субтипом А.

3 этап: На третьем этапе проведен анализ частоты встречаемости церебральных и неврологических симптомов и оценка показателей цереброспинальной жидкости в зависимости от этиологии (n = 106). Для сравнительной характеристики использовались группы больных наиболее клинически значимыми оппортунистическими инфекциями ЦНС: с церебральным токсоплазмозом (35 чел.), туберкулезом ЦНС (43 чел.), прогрессирующей

мультифокальной лейкоэнцефалопатией (18 чел.) и криптококковым менингитом (10 чел.).

Лабораторные методы исследования

Для этиологической верификации поражения ЦНС проводились: бактериологическое исследование цереброспинальной жидкости; ПЦР-исследование ликвора с детекцией ДНК ЦМВ (АмплиСенс CMV-FL), ВЭБ (АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL), Toxoplasma gondii (АмплиСенс Toxoplasma gondii – FL), вирусов простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типов (АмплиСенс HSV I,II – FL), микобактерий туберкулеза (АмплиСенс MTC- FL), криптококков (АмплиСенс Cryptococcus neoformans- FL), C.albicans (Candida albicans- FL); ИФА на антитела класса IgM и IgG (титр; исследование крови) к Toxoplasma gondii (ДС-ИФА-анти-ТОКСО-М (capture); ДС-ИФА-АНТИ-ТОКСО-G); ЦМВ (ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М;ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G); ВЭБ(ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-М); морфологическое исследование тканей головного мозга умерших больных (выявление типичных гистологических изменений, характерных для разных нозологий, с применением различных методов окрашивания материала) .

Исследование цереброспинальной жидкости проводилось на автоматическом анализаторе BC-6200; для оценки использовались общепринятые референсные значения при исследовании ликвора [33].

Для верификации этиологии вторичных заболеваний других локализаций выполнялись: бактериологическое исследование мокроты; ПЦР-исследование мокроты на ДНК вируса Эпштейна – Барра (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), микобактерий туберкулеза, *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*; иммунохроматографический тест фекалий на криптоспоридии. При подозрении на септический процесс проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на поиск очага инфекции. Для оценки тяжести органной дисфункции использовалась шкала SOFA.

Лабораторный мониторинг эффективности антиретровирусной терапии проводился с помощью определения в динамике уровня вирусной нагрузки РНК

ВИЧ (РеалБест РНК ВИЧ (количественный); COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0) и CD4+ лимфоцитов (Малтитест Четырехцв. Антитела (BD MultiTEST CD#\CD8|CD45 with TruCOUNT Tube (50тестов\уп).

Оценка эффективности химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области

В соответствии с целью исследования и высокой частотой встречаемости туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией проведено сравнительное исследование эффективности используемого режима химиопрофилактики туберкулеза у сопоставимых по возрасту, степени иммунодефицита и эффективности антиретровирусной терапии групп больных.

Выполнено обследование и динамическое наблюдение 236 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», в возрасте от 33 до 48 лет, взятых на диспансерный учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в период с 2020 по 2022 год.

Критериями включения пациентов в исследование были:

а) возраст 18 лет и старше;

б) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции со стадией вторичных заболеваний 4А, 4Б, 4В;

в) отсутствие активного или ранее перенесенного туберкулеза легких и других локализаций;

г) выраженная степень иммунодефицита (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл$^{-1}$);

д) вирусологическая эффективность проводимого режима АРВТ;

е) подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

а) отказ от обследования и лечения;

б) наличие фоновых онкологических заболеваний; туберкулеза любой локализации (как активного, так и перенесенного ранее);

в) стадии ВИЧ-инфекции первичных проявлений (2А, 2Б, 2В) и субклиническая (3);

г) отсутствие вирусологической эффективности проводимой АРТ.

Всем больным проведено обследование и назначен предпочтительный режим АРТ в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2020). Все пациенты имели вирусологическую эффективность проводимой АРТ (уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ < 20 копий/мл).

У всех пациентов на момент включения в исследование отсутствовали такие клинические симптомы как лихорадка, озноб, кашель (в т. ч. кровохарканье), ночная потливость.

С целью подтверждения туберкулезного процесса использовались следующие методы исследования: рентгенография органов грудной клетки или компьютерная томография по показаниям; бактериологическое исследование мокроты на микрофлору и кислотоустойчивые микобактерии; ПЦР мокроты на ДНК Mycobacterium tuberculosis (АмплиСенс МТС- FL); диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения 1 доза – 0,1 мл).

За эффективность проведенной ХП принималась следующая контрольная точка – отсутствие развития у пациента туберкулеза в течение одного года после окончания курса ХП. Другая контрольная точка – выявление у пациента любой формы туберкулеза в течение одного года после окончания курса ХП туберкулеза. Среди пациентов, не получавших ХП, констатировалось развитие или отсутствие туберкулеза в течение одного года наблюдения.

У всех больных также оценивались: пол, возраст и эпидемиологические данные, в т. ч. анализ путей инфицирования ВИЧ.

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования (Рисунок 3).

Рисунок 3 – Оценка эффективности химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Алгоритм исследования эффективности химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

1 этап: На первом этапе проведена оценка основных демографических и эпидемиологических особенностей обследованной группы больных. Определены структура путей передачи, половозрастная характеристика, и проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных с целью подтверждения или исключения туберкулезного процесса. Все больные с подозрением на туберкулез легких (активный или перенесенный ранее) осмотрены фтизиатром. В исследование включено 236 больных с ВИЧ-инфекцией

в возрасте от 33 до 48 лет, взятых на диспансерный учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

2 этап: На втором этапе в соответствии с целью исследования сформированы 2 группы больных. Основную группу составили 147 больных ВИЧ-инфекцией, получавших ХП туберкулеза. Для проведения ХП туберкулеза использовался один из основных режимов: изониазид в комбинации с пиразинамидом. Дозирование препарата проводилось по изониазиду из расчета 5–10 мг/кг массы больного. Препарат применяется ежедневно курсом 3 месяца. Контрольную группу составили 89 пациентов ВИЧ-инфекцией, не получавшие ХП туберкулеза по причине наличия абсолютных противопоказаний (в соответствии с инструкцией к лекарственным средствам) или категорического отказа от приема противотуберкулезных препаратов.

3 этап. На третьем этапе проведена оценка частоты встречаемости (риска развития) туберкулеза в двух группах (исследуемая и контрольная). У лиц с подтвержденным туберкулезным процессом (n = 24) проведен анализ структуры выявленных форм туберкулеза легких (очаговый, инфильтративный, диссеминированный) с оценкой частоты их регистрации в обеих группах.

2.1.2 Изучение особенностей течения COVID-19 и морфологических изменений в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В исследование включены 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) в период с мая 2020 г. по апрель 2021 г.

Критериями включения пациентов в исследование были:

а) возраст 18 лет и старше;

б) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции со стадиями 3 субклинической и вторичных заболеваний 4А, 4Б, 4В;

в) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа);

г) подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

а) отказ от обследования и лечения;

б) наличие фоновых онкологических заболеваний; туберкулеза любой локализации (как активного, так и перенесенного ранее);

в) стадии ВИЧ-инфекции первичных проявлений (2А, 2Б, 2В).

У всех больных оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов, лабораторные показатели в динамике болезни, уровень СД4-лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ, анамнез приема антиретровирусной терапии (АРТ) или ее отсутствие, данные лабораторной и инструментальной диагностики вторичных инфекционных заболеваний.

Лечение новой коронавирусной инфекции проводилось в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали 71,8 % больных (69 чел.), 9,4 % больных (9 чел.) прервали ранее назначенную АРТ, 18,8 % не принимали АРТ (18 чел.). Из числа 69 пациентов, получавших АРТ до госпитализации, большинство получали тенофовир-содержащие режимы 75,4 % (52 чел.), в том числе из общего числа – тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + + ингибиторы интегразы – 28,9 % (20 чел.); тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + + ингибиторы протеазы 26,1 % больных (18 чел.) и тенофовир 300 мг + + ламивудин 300 мг + ННИОТ – 20,4 % пациентов (14 чел.). Схемы, содержащие в качестве базисного препарата абакавир 600 мг, получали 17 больных (24,6 %).

Для оценки степени иммунодефицита использовалась классификация в соответствии с Клиническими рекомендациями: ВИЧ-инфекция у взрослых (2020): отсутствие иммунодефицита – CD4+ > 500 кл/мкл$^{-1}$; умеренный

иммунодефицит – CD4+ от 350 до 499 кл/мкл$^{-1}$; выраженный иммунодефицит – CD4+ от 200 до 349 кл/мкл$^{-1}$; тяжелый иммунодефицит – CD4+ < 200 кл/мкл^{1}.

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования (Рисунок 4).

Рисунок 4 – Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Алгоритм исследования особенностей течения COVID-19 и морфологических изменений в легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

1 этап: На первом этапе проведена оценка основных клинических и лабораторных данных обследованной группы больных. Определены половозрастная характеристика, осуществлялось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных с целью подтверждения или исключения COVID-19. В исследование включено 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО

«Городская инфекционная клиническая больница № 1» с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19).

2 этап: На втором этапе в соответствии с целью исследования сформированы 3 группы больных. В 1 группу вошли 49 пациентов без иммунодефицита; 2 группу составили 38 больных с умеренным и выраженным иммунодефицитом; В 3 группу включены пациенты с тяжелым иммунодефицитом (9 чел.). Проведен анализ структуры и частоты встречаемости диагностированных вторичных заболеваний.

3 этап. На третьем этапе проведена оценка влияния степени иммунодефицита (или его отсутствия) и различных вторичных заболеваний на тяжесть течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, а также анализ морфологических изменений в легких, в т. ч. на фоне комбинированного поражения легких: SARS-CoV-2 + вторичные агенты.

Лабораторные методы исследования

Лабораторное подтверждение COVID-19 осуществлялось методом ПЦР (выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из зева и носа – тест-система РеалБест РНК SARS-CoV-2). Наличие воспалительных инфильтратов в легких подтверждалось с помощью инструментальных методов: рентген-исследования органов грудной клетки, компьютерной томографии. Для верификации этиологии вторичных инфекций проводились: бактериологическое исследование мокроты; ПЦР-исследование мокроты на ДНК вируса Эпштейна – Барра (АмплиСенс EBV-скрин/монитор-FL), цитомегаловирус (АмплиСенс CMV-FL), ДНК микобактерий туберкулеза (АмплиСенс МТС- FL), *Candida albicans (*Candida albicans- FL), *Pneumocystis carinii*; ПЦР-исследование ликвора на ДНК ЦМВ, ВЭБ, *Toxoplasma gondii (*АмплиСенс Toxoplasma gondii – FL), ДНК вирусов простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов (АмплиСенс HSV I,II – FL), ДНК микобактерий туберкулеза, криптококков (АмплиСенс Cryptococcus neoformans – FL); микроскопия мокроты и мазков из зева на грибы; иммунохроматографический тест фекалий на криптоспоридии. При подозрении на септический процесс проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на

поиск очага инфекции. Для оценки тяжести органной дисфункции использовалась шкала SOFA.

2.1.3 Анализ распространенности приобретенной лекарственной устойчивости и молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1. Влияние приверженности на риск развития приобретенной резистентности.

Выполнено обследование 271 больного с диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях болезни, в возрасте от 21 до 59 лет, наблюдавшихся в период 2021–2023 гг. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» и получавших АРТ.

Критериями включения пациентов в исследование были:

а) возраст 18 лет и старше;

б) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции;

в) выявленная вирусологическая неэффективность лечения на фоне ранее проводимой успешной АРТ препаратами первой линии (когда в течение 3–6 месяцев регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ);

г) подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

а) отказ от обследования и лечения;

б) нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в СПИД-центре;

в) отсутствие вирусологической эффективности АРТ в анамнезе (неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ не регистрировался).

В исследовании учитывали следующие критерии нарушения приверженности АРТ: отсутствие пропуска приема препарата – высокая степень приверженности; однократные пропуски приема – средняя; прерывание схемы лечения более чем 7 дней – низкая. У всех включённых в исследование пациентов анализировали следующие эпидемиологические данные – путь инфицирования,

показания к обследованию на ВИЧ-инфекцию, принадлежность к группе риска заражения.

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн работы, состоящий из нескольких направлений (Рисунок 5).

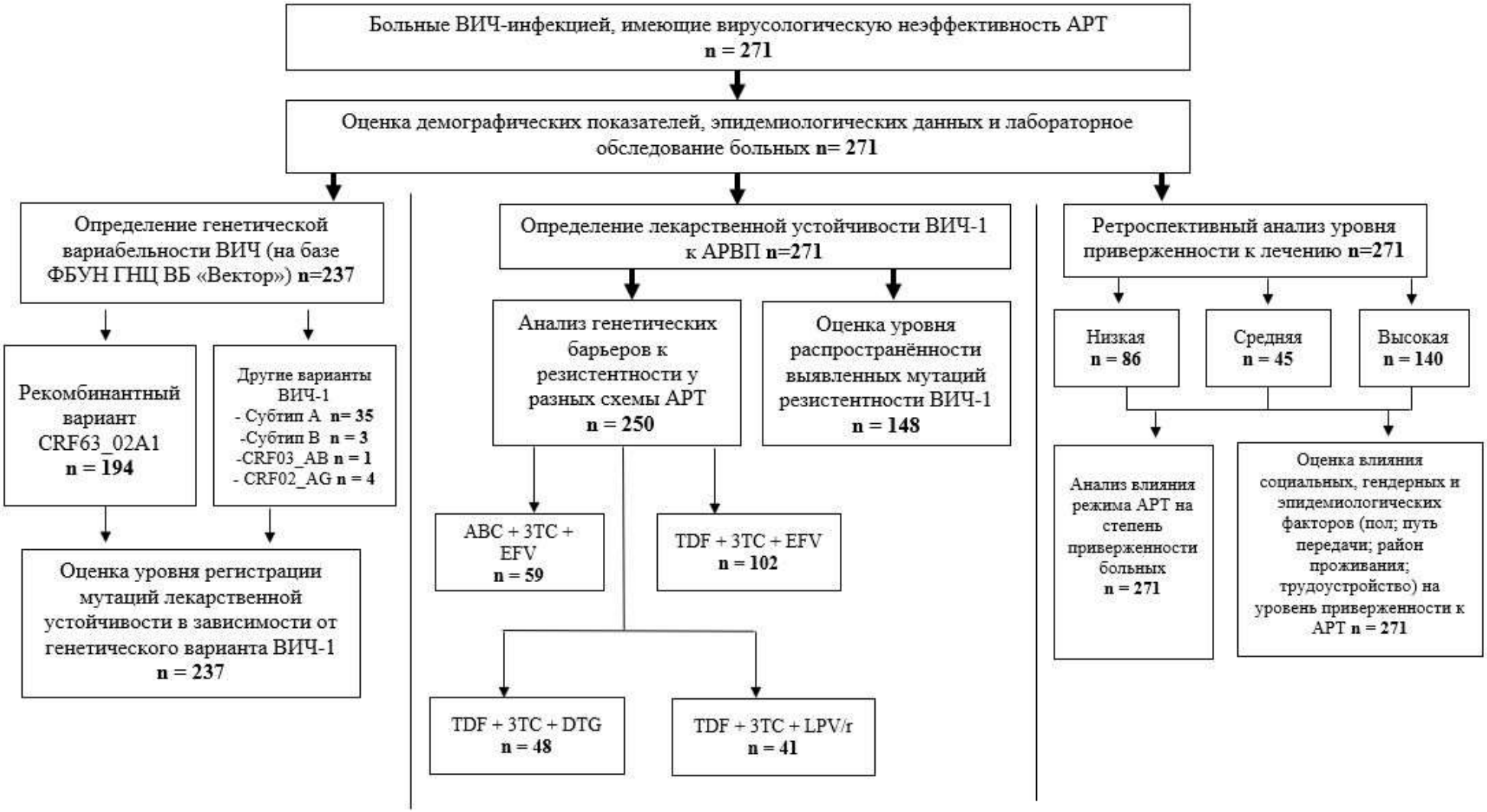


Рисунок 5 – Анализ распространенности приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1

Алгоритм исследования распространенности приобретенной лекарственной устойчивости и молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-инфекции. Анализ уровня приверженности

1 этап: На первом этапе проведен анализ основных демографических и эпидемиологических особенностей обследованной группы больных. Определены структура путей передачи, половозрастная характеристика, и проведен ретроспективный анализ степени приверженности больных к лечению в зависимости от получаемой схемы терапии. Также выполнен анализ влияния социальных, гендерных и эпидемиологических факторов (пол; путь передачи; район проживания; трудоустройство) на уровень приверженности к АРТ. В исследование включен 271 больной с диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях болезни, у которых выявлена вирусологическая неэффективность лечения на фоне ранее проводимой успешной АРТ препаратами первой линии (когда в течение 3–6 месяцев регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ).

2 этап: На втором этапе для определения уровня распространенности приобретённой резистентности ВИЧ-1 к АРВП в образцах крови 271 пациента проводилось исследование ВИЧ-1 на наличие мутаций лекарственной устойчивости, а также для определения генетической вариабельности ВИЧ-1 в образцах крови 237 из 271 больных проводилось исследование ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса. Проведена сравнительная характеристика частоты встречаемости мутаций резистентности в зависимости от субтипа ВИЧ-1. Вследствие малого количества больных с «азиатским» субтипом B (3 человека), субтипом 02_AG (4 человека) и субтипом CRF03_AB (1 человек) их объединили в общую группу с 35 пациентами с ВИЧ-инфекцией, вызванной субтипом A. Таким образом, группа сравнения представлена 43 больными с ВИЧ-1 субтипом A и редкими генетическими вариантами.

3 этап. На третьем этапе проведен анализ генетических барьеров к резистентности у разных схем АРТ. Генетический барьер устойчивости, в

основном, обусловлен фармако-химическими свойствами лекарственного препарата, риском межлекарственных взаимодействий и его биодоступностью. В научной литературе имеются многочисленные данные о генетическом барьере к резистентности определенных лекарственных препаратов, в то время как сведения о генетическом барьере при сочетании различных препаратов (схем лечения) малочисленны. На основании вышеизложенного, все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от схемы лечения (первой линии). В 1 группу вошли 59 больных, получающих ABC + 3TC + EFV в качестве первой линии терапии; во 2 группу включены 102 пациента, получающих TDF + 3TC + EFV; в 3 группу вошли 48 больных, получающих схему лечения с включением ингибитора интегразы долутегравира (TDF + 3TC + DTG); 4 группу составил 41 больной со схемой лечения с ингибитором протеазы ВИЧ лопинавиром/ритонавиром (TDF + 3TC + LPV/r). В рамках оценки генетического барьера к резистентности в каждой группе проведен анализ частоты встречаемости мутаций резистентности ВИЧ-1 как на препараты, входящие в схему лечения, так и на наличие мутаций к препаратам внутри класса (перекрёстная резистентность). Кроме того, для каждой группы больных проведена оценка рисков формирования резистентности ВИЧ-1 на фоне регулярных пропусков лечения.

Лабораторные методы исследования

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

Для генотипирования и анализа резистентности ВИЧ-1 из 250 мкл плазмы крови пациентов выделяли РНК ВИЧ-1 с использованием набора «ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ» (С-8893, «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для получения вирус-специфического фрагмента, кодирующего область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1 300 нт), применяли схему гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием лабораторного набора праймеров. Первый раунд амплификации проводили с применением лиофилизированного набора «РеалБест Мастер микс ОТ» («Вектор-Бест», Россия), а второй – с БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color (2×)

(«БиоЛабМикс», Россия). Последовательность нуклеотидов полученных фрагментов определяли методом прямого секвенирования по обеим цепям с помощью автоматического генетического анализатора ABI PRISM 3130xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, США). Расшифрованные последовательности ВИЧ-1 собирали и редактировали в программе 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 ClustalW Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5. [138]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighboroiningmethod, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры [231]. Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали через анализ бутстрепов. С использованием интернет-ресурса jpHMM (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html) исследовали возможные мозаичные последовательности. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса (https://hivdb.stanford.edu) с учетом рекомендаций ВОЗ по эпидемиологическому надзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости [78; 232]

2.1.4 Оценка распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам

Выполнено обследование 119 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в возрасте от 22 до 66 лет, наблюдавшихся в период с мая по декабрь 2021 г. в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Критериями включения пациентов в исследование были:

а) возраст 18 лет и старше;

б) подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции;

в) отсутствие опыта приема антиретровирусных препаратов в анамнезе;

г) подписанное больным добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

а) отказ от обследования и лечения;

б) прием антиретровирусных препаратов в анамнезе (в том числе для доконтактной профилактики).

У всех больных оценивались эпидемиологические данные: путь инфицирования, показания к обследованию, группа риска. Генотипирование и определение лекарственной устойчивости ВИЧ-1 выполнялось на базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн работы, состоящий из нескольких направлений (Рисунок 6).

Рисунок 6 – Оценка распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам

Алгоритм исследования распространенности первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области

1 этап. На первом этапе проведен анализ основных демографических и эпидемиологических особенностей обследованной группы больных. Определены структура путей передачи и половозрастная характеристика. В исследование включено 119 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях болезни, у которых отсутствовал опыт приема антиретровирусных препаратов (в том числе в рамках доконтактной профилактики).

2 этап. На втором этапе для определения уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к АРВП в образцах крови 119 пациентов проводилось исследование ВИЧ-1 на наличие мутаций лекарственной устойчивости, а также для определения генетической вариабельности ВИЧ-1 в образцах крови 110 из 119 больных проводилось исследование ВИЧ-1 на принадлежность к генетической группе – субтипу или рекомбинантной форме вируса.

3 этап. На третьем этапе проведена оценка уровня распространённости выявленных мутаций резистентности ВИЧ-1. Сформирован профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 относительно препаратов из группы НИОТ (Абакавир; Ламивудин; Зидовудин), ННИОТ (Эфавиренз; Невирапин; Этравирин; Доравирин; Рилпивирин) и ИП (Лопинавир; Дарунавир; Ритонавир).

2.1.5 Оценка эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска, подразделения Центр по профилактике и борьбе со СПИД (далее – Центр СПИД) в период с 2019 по

2022 год с использованием следующих методов: изучение и обобщение опыта, аналитический, статистический методы, метод экспертных оценок.

Для анализа использовались следующие статистические отчеты: форма федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции»; форма федерального статистического наблюдения № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ». С целью изучения эффективности диспансерного наблюдения и внедрённых методов привлечения больных ВИЧ-инфекцией к АРТ проводился анализ динамики уровня охвата диспансерным наблюдением и АРТ с использованием сведений из Федерального регистра лиц, инфицированных ВИЧ, – отчета № 105 «О качестве наполнения ФРВИЧ сведениями». Для расчета относительных показателей использовали данные Росстата о численности населения в субъектах и федеральных округах Российской Федерации за 2019–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3 ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

На раннем этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (1991–1995 гг.) в Сибирском Федеральном округе отмечались достаточно низкие значения пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Первые два случая заболевания выявлены в 1989 году. Несмотря на активизацию с 1996 года эпидемического процесса в регионах СФО, еще в течение 3 лет сохранялась сравнительно благополучная ситуация, и только в конце 1998 года был зафиксирован стремительный рост уровня заболеваемости. По сравнению с предыдущим отчетным годом количество установленных новых случаев заражения увеличилось в 29 раз, показатель заболеваемости составил 16,9 на 100 тысяч населения.

Резкому подъему уровня заболеваемости ВИЧ в 1998 году способствовал, в частности, занос и последующее активное распространение ВИЧ в группе молодых людей – жителей Иркутской области, употреблявших наркотики инъекционным путем. Затем началось активное распространение ВИЧ-инфекции в Кемеровской области, Алтайском и Красноярском краях. В 2007 году эпидемический подъем заболеваемости зарегистрировали в Новосибирской области (НСО), которая вошла в тройку территорий-лидеров по эпидемической ситуации в СФО.

Стремительному распространению ВИЧ-инфекции в НСО способствовали и другие факторы, в частности наличие широких транспортно-логистических связей и близость государственной границы с Казахстаном, Монголией, Китаем. За счет завоза психоактивных веществ в области стала быстро распространяться наркомания, что привело к росту парентерального пути передачи ВИЧ. Так, в

2012 году среди больных с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции доля лиц с парентеральным путем передачи составила 53,6 %.

В настоящее время Сибирский Федеральный округ является одним из высокопораженных по ВИЧ-инфекции округов в Россиской Федерации. Показатель заболеваемости в СФО составляет 62,7 на 100 тыс. населения и превышает среднероссийский (по данным на 2023 год). В рейтинге регионов СФО по уровню заболеваемости НСО занимает 6-е место – 45,0 на 100 тыс. населения (более высокие показатели зарегистрированы в Красноярском крае; Алтайском крае; Томской, Иркутской и Кемеровской областях).

В СФО преобладает половой путь передачи инфекции, доля которого составила 76,8 %; наиболее вовлечённой в эпидпроцесс группой остаются мужчины в возрасте 25–45 лет. Большой вклад в рост заболеваемости вносит высокий уровень внутренней миграции жителей СФО [53].

В каждом субъекте федерального округа функционирует центр по профилактике и борьбе со СПИД. В 9 субъектах региональные центры СПИД представлены самостоятельными амбулаторно-поликлиническими учреждениями. В Новосибирской области с 2016 года Центр структурно входит в состав инфекционной больницы и имеет стационарные койки.

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи по профилю «ВИЧ-инфекция» и повышения её доступности Министерством здравоохранения НСО было принято решение об объединении ГБУЗ НСО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» и ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска. Принятию данного решения способствовал ряд имеющихся организационных и иных проблем. В частности, до 2015 года имелось недостаточное количество специализированных медицинских коек для лечения больных ВИЧ-инфекцией. Единственный специализированный стационар находился в Новосибирской области в р. п. Кольцово в промзоне ГНЦ ВБ «Вектор» и был рассчитан на 30 коек. Кроме того, материально-техническая и лабораторная база поликлиники Центра СПИД не удовлетворяли имеющиеся потребности в диагностических исследованиях на фоне роста заболеваемости

ВИЧ-инфекцией. На основании вышеизложенных фактов было реализовано постановление Минздрава НСО об усилении службы противодействия ВИЧ за счет объединения с инфекционной службой.

3.1 Современная структура Центра по профилактике и борьбе со СПИД

Оказание лечебно-диагностической помощи больным ВИЧ-инфекцией с октября 2016 г. происходит на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска. «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» является структурным подразделением ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1». Подразделение включает в себя: поликлинику, отдел профилактики, отделение для освидетельствования на ВИЧ мигрантов, эпидемиологический отдел, аптечный пункт. На базе стационара ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» развернуто 60 специализированных коек для лечения больных ВИЧ-инфекцией. За одну рабочую смену через поликлиническое отделение Центра СПИД проходит от 460 до 714 пациентов. В 2020 году произошло расширение площадей медицинского учреждения с 323 кв. м до 1 047 кв. м за счет переезда подразделения в новое здание.

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией на базе Центра СПИД осуществляется:

- организация диспансерного наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией по утвержденным стандартам Минздрава России;
- организация и оказание всех видов медицинской помощи больным ВИЧ/СПИД по утвержденным стандартам Минздрава России (на базе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» и/или других ЛПУ Новосибирской области);
- организация лечения и обеспечение лекарственными средствами (проведение специфической антиретровирусной терапии);
- оказание психологической, юридической, социальной и других видов помощи больным ВИЧ-инфекцией/СПИД и членам их семей;

- осуществление диспансерного наблюдения за другими, подлежащими ему контингентами, имеющими риск инфицирования ВИЧ, в т. ч. за дискондартными парами;
- осуществление выездных консультаций (в составе мобильных бригад) для курации пациентов из маломобильных групп;
- организация и проведение профилактических мероприятий по ВИЧ-инфекции среди населения области.

В штате поликлинического отделения Центра СПИД работают 16 врачей-инфекционистов, 10 эпидемиологов, 6 медицинских психологов, 4 социальных работника, педиатр, терапевт, а также узкие специалисты: невролог, фтизиатр, дерматолог. Для пациентов имеется возможность в выполнении рентгенографии, УЗИ исследования, ФГДС, ЭКГ в плановом порядке или экстренно в соответствии с медицинскими стандартами.

Оказание медицинской помощи взрослому населению осуществляется следующим образом: проводится диспансерное наблюдение в поликлинике «Центра профилактики и борьбы со СПИД» ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» или медицинских организациях (МО) по месту жительства; а также стационарная медицинская помощь по инфекционной патологии и паллиативная помощь в стационаре ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1», для чего развернуто 63 койки, в том числе 1 – для детей от 15 лет и старше, 3 – в реанимационном отделении.

Медицинская помощь детям с ВИЧ или с перинатальным контактом по ВИЧ осуществляется следующим образом: диспансерное наблюдение проводится совместно с поликлиникой «Центра профилактики и борьбы со СПИД» ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» и медицинской организацией (МО) по месту жительства. В случае отказа родителей от ребенка наблюдение осуществляется специалистами ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» и медицинскими работниками интернатного учреждения, где находится ребенок. При выявлении сочетанной с ВИЧ инфекционной патологии у детей им проводится лечение в инфекционной ГБУЗ НСО «Детской городской клинической больнице № 3», в случаях диагностики соматических

заболеваний – в медицинских организациях педиатрического профиля, по показаниям – в стационаре ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1».

Больным с сочетанной патологией ВИЧ + туберкулез медицинская помощь осуществляется в стационарах противотуберкулезной службы области. Диспансерное наблюдение за пациентами с установленным диагнозом активного туберкулёза (МБТ отр.) и ВИЧ-инфекции, не нуждающимися в стационарной помощи, проводится на базе противотуберкулезных диспансеров г. Новосибирска.

С 06.10.2023 организована работа кабинета противотуберкулезной помощи (Приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 06.10.2023 № 2678-НПА «О создании кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией»), расположенном на базе поликлиники Центра СПИД по адресу ул. Ольги Жилиной, 90А, где осуществляется консультативный прием врача-фтизиатра, проводятся лабораторные (диаскинтест, ОАК, б/х, CD4+ лимфоциты, вирусная нагрузка РНК ВИЧ) и инструментальные (Р-ОГК, УЗИ ОБП, ЭКГ) методы обследования с целью диагностики и профилактики развития туберкулеза у данной категории больных. Пациенты с подозрением на туберкулез по принципу «Зеленого коридора» направляются в ближайший по месту жительства противотуберкулезный диспансер для проведения дообследования. Приказом назначены ответственные кураторы от инфекционной и фтизиатрической служб с целью организации взаимодействия и проведения сверки информации о пациентах.

3.2 Анализ эпидемиологической ситуации и индикаторные показатели Государственной стратегии по противодействию ВИЧ-инфекции

Статистическая информация представлена из отчетных форм федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции»; формы № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ»; сведений из Федерального регистра лиц, инфицированных ВИЧ – отчет № 105 «О качестве наполнения ФРВИЧ сведениями». Для расчета относительных показателей

использовали данные Росстата о численности населения в субъектах и федеральных округах Российской Федерации в 2019–2022 гг.

Новосибирская область входит в число регионов с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией. Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения НСО за 2023 г. составил 33,2 % (общее количество обследованных – 928 572), что аналогично периоду прошлого года. В 2022 г. охват обследованием так же составил 33,2 % (обследовано населения – 923 913 чел.). Диагноз ВИЧ-инфекция в 2023 г. впервые установлен 1 257 пациентам (без учета иногородних, иностранных граждан и пр.). Показатель заболеваемости составил 45,1 на 100 тыс. населения, что ниже на 5,8 % по сравнению с аналогичным периодом 2022 г. (47,7 на 100 тыс. населения).

Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией (включая службу ФСИН, прибывших из других административных территорий и иностранных граждан) на 01.01.2024 составил 1 176,5 на 100 тыс. населения. Показатель пораженности от лиц, состоящих на диспансерном учете (по данным ФРВИЧ с открытыми картами КДН отчет № 105 – 27 440 чел.) составил 982,0 на 100 тыс. населения.

Согласно результатам эпидемиологических расследований за 2023 г. доля полового пути передачи ВИЧ составила 76,8 %, парентеральный путь (при внутривенном употреблении наркотических средств) – 22,2 %, вертикальный путь – 0,6 %, пребывание в домашнем очаге – 0,2 %; неустановленный – 0,2 %. За аналогичный период 2022 г. половой путь зарегистрирован у 79,0 % заболевших, парентеральный путь (при внутривенном употреблении наркотических средств) – у 20,0 %, вертикальный путь – у 0,7 %, пребывание в домашнем очаге – у 0,2 %; неустановленный – у 0,1 %.

По данным ФРВИЧ (без контингента ГУФСИН) под диспансерным наблюдением на 01.01.2024 находилось 27 498 больных; получали АРВТ – 24 033 (87,4 %). За отчетный период 2023 г. впервые взято на АРВТ 4 013 человек. Вирусологическая эффективность антиретровирусной терапии в 2023 г. составила 81,2 % от числа лиц, получающих АРВТ (ПЦР РНК ВИЧ < 20 копий/мл). В 2023 г. прервали антиретровирусную терапию 1 172 пациента, из них: по причине смерти

– 284 чел., выбыли за пределы региона 101 чел.; низкая приверженность и отрыв от диспансерного наблюдения установлены у 787 больных. Многолетняя динамика показывает, что одним из ключевых факторов, влияющих на эффективность лечения, остается степень приверженности. В 2023 г. доля лиц, прервавших АРТ по причине низкой приверженности, составила 67,1 %.

В 2023 г. проведено 612 коррекций схем лечения с предпочтительного режима на альтернативный, из них: 111 – по причине развития резистентности (устойчивости) вируса к основной схеме лечения (в том числе у 7 детей); у 278 больных возникла индивидуальная непереносимость схемы первой линии, нежелательные явления (в т. ч. аллергические реакции); у 223 – отсутствие эффективности (вирусологической ремиссии) на фоне приема схемы первой линии в течение 3–6 месяцев. Развитие лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии является серьезной проблемой в регионе и требует дальнейшего изучения. Ежегодно регистрируется от 98 и до 221 случая неэффективности АРТ на фоне развития лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Использование альтернативных режимов и индивидуальных схем может увеличить риск развития межлекарственных взаимодействий у коморбидных пациентов.

Особо актуальной в регионе остается проблема ко-инфекции ВИЧ + туберкулез. Число лиц, больных туберкулезом среди пациентов с впервые установленным диагнозом, в 2023 г. составило 26 из 1 880 чел. (1,4 %). В 2022 г. – 45 больных с ко-инфекцией ВИЧ + туберкулез – 2,2 %.

Количество ВИЧ-инфицированных, имевших диагноз активного туберкулеза в течение 2023 г. составило 2 072 больных (7,1 % от всей диспансерной группы), что меньше, чем в 2022 г. (2 444 больных – 8,6 %). Заболеваемость сочетанной патологией Туберкулез + ВИЧ за 2022 г. по НСО, согласно данным ЕГИСЗ, составила 20,8 на 100 тыс. населения, что на 1,9 % ниже показателя аналогичного периода 2022 г. (21,0 на 100 тыс. населения). Количество детей с ВИЧ-инфекцией, имеющих диагноз активного туберкулеза, – 2 чел. Превышение регионального показателя отмечается на следующих территориях:

Болотнинский, Венгеровский, Искитимский, Каргатский, Колыванский, Коченевский, Купинский, Мошковский, Тогучинский, Черепановский районы, г. Бердск, г. Обь, г. Новосибирск.

Одним из основных направлений борьбы с туберкулезом является расширение охвата химиопрофилактикой (ХП), в особенности у пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекция, а также внедрение новых высокоэффективных режимов ХП. В 2023 г. ХП туберкулеза получили 9 456 больных ВИЧ-инфекцией (94,5 % от нуждающихся). За период работы «Кабинета противотуберкулезной помощи» проведено диагностических исследований: диаскинтест – у 678 больных, из них положительный результат получен у 97 чел. (14,3 %). Всего зарегистрировано пациентов (обращений) в КПП – 883, из них назначена ХП туберкулеза 433 больным ВИЧ. Направлено в учреждения противотуберкулезной службы с диагнозом «подозрение на туберкулез» 233 пациента.

Больные ВИЧ-инфекцией являются группой риска по тяжелому течению COVID-19. В 2023 г. диагноз COVID-19 установлен у 179 пациентов. Скончалось от COVID-19 (МКБ U07.1) на фоне вирусологической ремиссии и отсутствия иммунодефицита – 2 больных с ВИЧ-инфекцией. От комбинированного поражения легких, обусловленного SARS-CoV-2, вторичными инфекционными агентами и микобактериями туберкулеза, скончалось 14 пациентов (от пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2 и пневмоцистами – 4 чел., SARS-CoV-2 и ЦМВ – 2 чел., SARS-CoV-2 и бактериальными агентами – 5 чел., SARS-CoV-2 и микобактериями туберкулеза – 3 чел.). Несмотря на снижение темпов пандемии и общепопуляционной смертности от COVID-19, продолжают регистрироваться случаи летального исхода от новой коронавирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом (CD4+ лимфоциты < 200 кл.). Вышеуказанный факт требует дальнейшего изучения и анализа.

В 2023 году зарегистрировано 1 043 случаев смерти ВИЧ-инфицированных лиц, из них умерших от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, – 507 чел. (48,6 %), показатель смертности составил 18,1 на 100 тыс. населения, что на 9,1 % выше

показателя аналогичного периода 2022 года (в 2022 г.– 462 чел. (48,1 %), показатель – 16,6 на 100 тыс. населения). Диагноз «СПИД» выставлен 49 умершим (4,7 % от общего числа умерших в 2023 г.; в 2022 г. – 95 – 9,9 %). В 2023 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция + туберкулёз» умерло 177 человек – 17,0 %, большинство из которых (85,3 %) своевременно не обращались за медицинской помощью, не принимали антиретровирусную терапию и не проходили курсы ХП туберкулеза. Детальная структура основных причин смерти больных ВИЧ-инфекцией представлена на Рисунке 7.

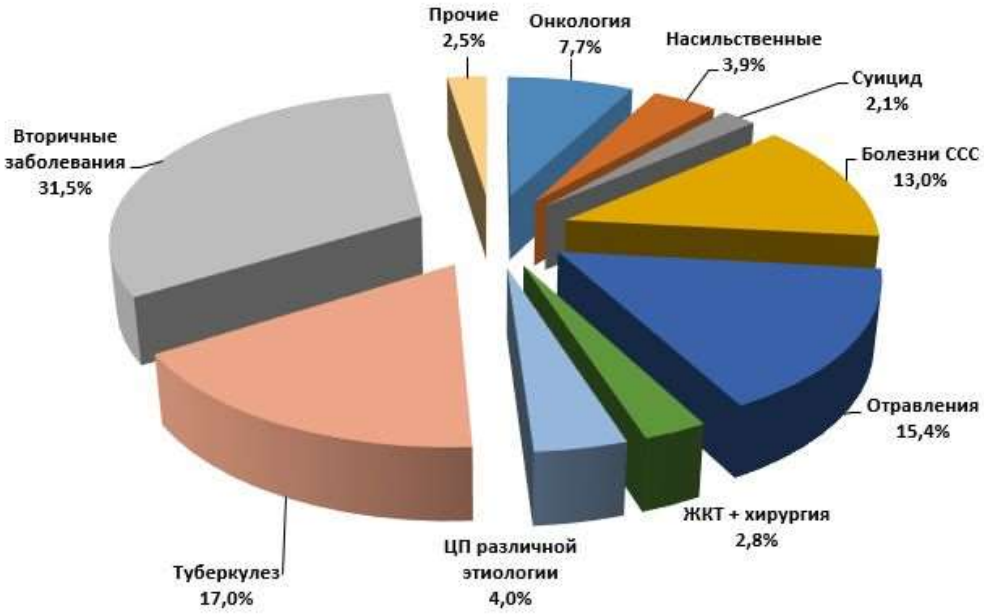


Рисунок 7 – Структура причин смерти лиц с ВИЧ-инфекцией в 2023 году (n = 1 043)

От вторичных заболеваний (исключая туберкулез) и их осложнений скончалось 31,6 % больных (329 из 1 043 абс.). Среди оппортунистических заболеваний лидирующее место в структуре смертности занимают патологические процессы в ЦНС (токсоплазмоз; ПМЛ; ВЭБ и ЦМВ-менингит/энцефалит; криптококкоз) – 53,8 % (177 из 329 абс.).

Среди причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией у умерших, доминировали: болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) – 13 %; отравления и передозировка различными веществами – 15,4 %, а также онкологические заболевания – 7,7 %. В 2023 г. отмечается увеличение доли лиц, скончавшихся от передозировки различных наркотических веществ и отравления суррогатами алкоголя и этиловым спиртом на 5,4 % (в 2023 г. – 15,4 %; в 2022 г. – 10 %) и онкологических заболеваний на 1,7 % (в 2023 г.– 7,7 %; в 2022 г. – 6,0 %).

В основе работы по достижению целевых показателей Государственной стратегии по противодействию распространения ВИЧ-инфекции лежит активное привлечение пациентов к диспансерному наблюдению и лечению, а также своевременное выявление заболевания за счет расширения охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию. В периоде с 2020 по 2022 год в Новосибирской области сформирована обновленная нормативно-правовая база, внедрены новые успешные практики по активному привлечению больных к диспансерному наблюдению и повышению степени их приверженности. По итогам 2023 г. все целевые показатели государственной стратегии достигнуты, однако сохраняются некоторые проблемы, в частности: высокая генетическая вариабельность ВИЧ-1 на территории региона и распространение резистентных вариантов ВИЧ-1; нарушения приверженности среди лиц, получающих АРВТ; высокий уровень заболеваемости и смертности от ко-инфекции ВИЧ +туберкулез. Несмотря на значительный рост охвата АРТ – продолжают регистрироваться случаи тяжелого течения ВИЧ-инфекции (чаще у лиц без опыта лечения или принимающих АРВТ менее 6 мес.); сохраняется серьезный риск летального исхода и осложнений COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом даже на фоне АРВТ.

Все вышеперечисленные проблемы требуют дальнейшего изучения и решения.

ГЛАВА 4 СТРУКТУРА И ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

4.1 Демографическая и эпидемиологическая характеристика обследованной группы. Структура вторичных заболеваний центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией

В исследование включено 204 пациента с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 29 до 56 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска со вторичными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) в периоде с октября 2020 г. по март 2022 г. В числе обследованных больных преобладали мужчины – 77,9 % (159 чел.). Возраст пациентов варьировал от 29 до 56 лет и, в среднем, составил (39 ± 3,82) лет. Большинство пациентов пришлось на возрастную группу 30–44 лет – 73,5 % (150 из 204 абс.); больные старше 45 лет составили 23,5 % (48 из 204 абс.); до 30 лет – 3 % (6 из 204 абс.).

По результатам эпидемиологического расследования установлено, что у большинства пациентов преобладал парентеральный путь инфицирования – 67,2 % (137 из 204 абс.); на долю полового гетеросексуального пути пришлось 32,8 % (67 из 204 абс.). Интересно отметить, что среди женщин значительно чаще регистрировался половой путь инфицирования – 82,2 % (37 из 45 абс.) по сравнению с мужчинами, где доля полового пути составила 18,9 % (30 из 159 абс.) ($p < 0,001$).

Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали только 24,0 % больных (49 чел.), 21,6 % лиц (44 чел.) прервали ранее назначенную АРТ, 54,4 % пациентов не принимали АРТ (111 чел.). Из числа больных, получавших АРТ до госпитализации, все 49 человек начали прием препаратов в ближайшие 5 лет на стадии вторичных заболеваний 4А-Б.

По результатам клинических, лабораторных и инструментальных данных этиология вторичных заболеваний ЦНС верифицирована у 75,6 % больных (154 из 204 абс.). В общей структуре заболеваний ЦНС у 204 больных ВИЧ-инфекцией преобладали туберкулезный менингит/менингоэнцефалит – 21,1 % (43 из 204 абс.), – и церебральный токсоплазмоз – 17,2% (35 из 204 абс.) (Рисунок 8).

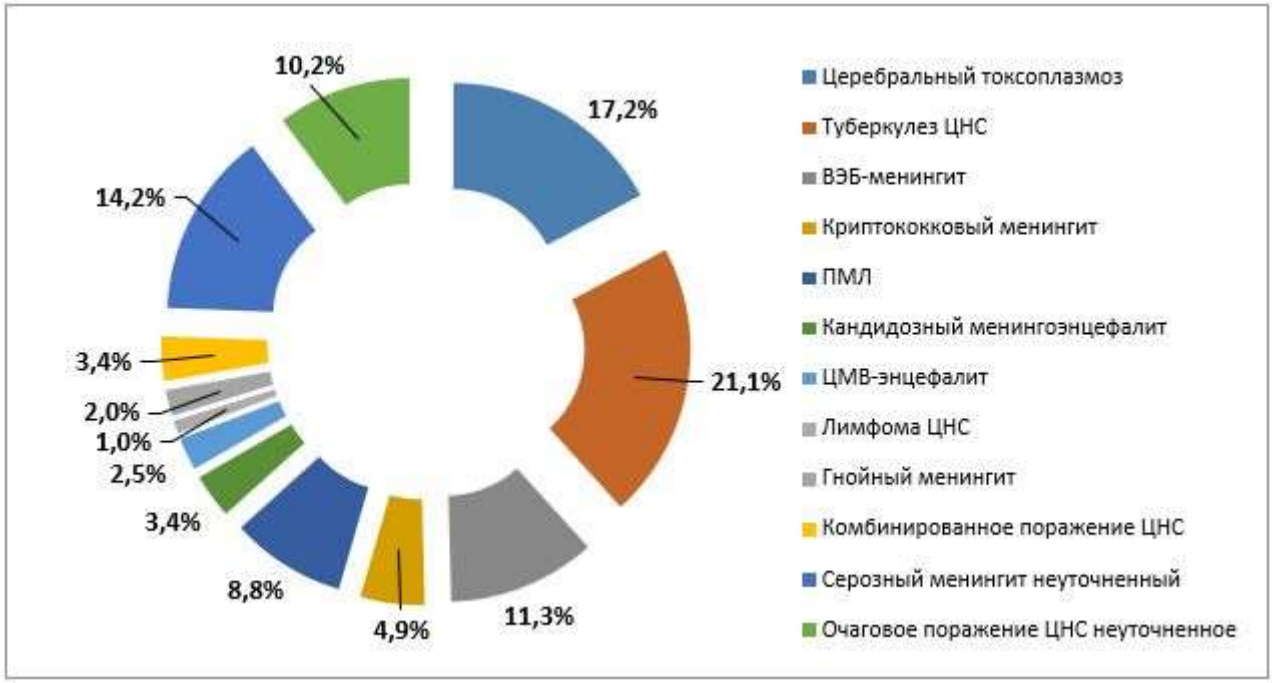


Рисунок 8 – Этиологическая структура поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области в 2020–2022 гг. (n = 204)

На долю серозного менингита, вызванного ВЭБ, пришлось 11,3 % (23 из 204 абс.). Грибковое поражение ЦНС представлено кандидозным менингоэнцефалитом (*C. albicans*) – 3,4 % (7 из 204 абс.) и криптококковым менингитом – 4,9 % (10 из 204 абс.) соответственно. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) выявлена у 8,8 % больных (18 из 204 абс.). ЦМВ-энцефалит встречался в 2,5 % случаев (5 из 204 абс.). На долю поражения ЦНС неуточненной этиологии пришлось 24,4 %, среди которых

очаговые изменения в ЦНС зарегистрированы у 10,2 % (21 из 204 абс.); серозный менингит – 14,2 % (29 из 204 абс.).

Комбинированное поражение ЦНС несколькими возбудителями встречалось в 3,4 % случаев (7 из 204 абс.) и было представлено сочетанием таких агентов как: *Mycobacterium tuberculosis* + ВЭБ (4 чел.), ЦМВ + ВЭБ (2 чел.), *T. gondii* + ВЭБ (1 чел.). Гнойный менингит зарегистрирован у 4 больных (2 %) и был вызван *Streptococcus pneumoniae*.

Объемные образования ЦНС выявлены у 2 пациентов (1 %) и представлены первичной лимфомой ЦНС.

На первом этапе диагностики поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией важную роль играет нейровизуализация (КТ или МРТ головного мозга), которая, в дополнении к лабораторным методам исследования, позволяет ускорить процесс подтверждения диагноза (нозологии) и начала этиотропной терапии. Особенно востребованы данные исследования у лиц с подозрением на ПМЛ, верификация которой требует сложных методов исследования (определение генетического материала JC-вируса в ликворе), малодоступных во многих стационарах.

4.2 Степень иммуносупрессии и частота встречаемости различных нозологических форм поражения центральной нервной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Среди пациентов с установленной этиологией поражения ЦНС (n = 154) на момент поступления в стационар уровень CD4+ лимфоцитов варьировал от 9 до 301 кл/мкл$^{-1}$, и в среднем составил (127,4 ± 19,4)кл/мкл. У 11 из 154 обследованных (7,1 %) отмечался выраженный иммунодефицит (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл$^{-1}$), у всех остальных пациентов – тяжелый (CD4+ < 200 кл/мкл$^{-1}$) – 92,9 %. Учитывая известную зависимость риска развития различных оппортунистических заболеваний и степени иммуносупрессии [150], проведен анализ частоты встречаемости различных нозологических форм поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов (Рисунок 9).

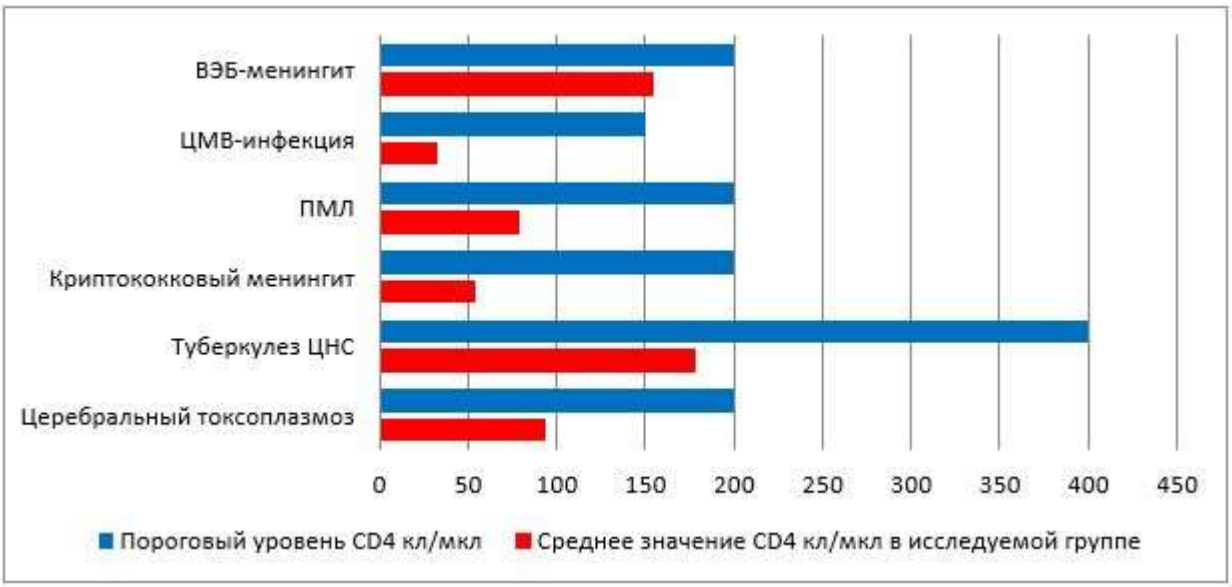


Рисунок 9 – Уровень CD4-лимфоцитов в периферической крови (кл/мкл) пациентов в исследуемой группе лиц, связанных с риском развития оппортунистических инфекций ЦНС (n = 134)

По данным L. N. Bowen и соавт. (2016) пороговый уровень CD4-лимфоцитов (синий цвет) – значение CD4+ лимфоцитов, при котором начинают регистрироваться случаи оппортунистического поражения ЦНС в зависимости от этиологии [150]. Так, риск развития токсоплазмоза головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией существенно повышается при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, у большинства больных он регистрируется при CD4 ≤ 100 кл/мкл [112]. Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит может регистрироваться при различных уровнях CD4-лимфоцитов, однако наибольшее число случаев приходится на уровень CD4 менее 200 кл/мкл [151]. Показано, что риск развития криптококкового менингита и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) значительно увеличивается при CD4 ≤ 200 кл/мкл [150].

У пациентов с церебральным токсоплазмозом средний уровень CD4+ лимфоцитов составил (94,0 ± 11,2) кл/мкл; туберкулезным менингитом/менингоэнцефалитом – CD4+ (178,1 ± 44,3) кл/мкл; ВЭБ-менингит – (154,5 ± 7,3) кл/мкл. Наиболее низкие средние значения CD4+ наблюдались у

больных с ПМЛ (78,6 ± 30,1) кл/мкл), криптококковым менингитом (53,8 ± 19,4) кл/мкл) и ЦМВ-энцефалитом (32,8 ± 10,3) кл/мкл).

4.3 Клиническая характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией

У большинства госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией со вторичными заболеваниями ЦНС установленной этиологии зарегистрирована тяжелая степень тяжести заболевания – 68,9 % (106 из 154 абс.); среднетяжелая степень наблюдалось у 13,6 % (21 и 154 абс.); крайне тяжелая с летальным исходом – у 17,5 % (27 из 154 абс.). Степень тяжести заболевания зависела не только от этиологии и распространенности патологического процесса в ЦНС, но и от органных поражений других локализаций различными вторичными агентами. Изолированное поражение ЦНС зарегистрировано только у 20,7 % больных ВИЧ-инфекцией с подтвержденной этиологией (32 из 154 абс.). Структура выявленных сочетанных вторичных заболеваний (за исключением ЦНС) представлена на Рисунке 10.

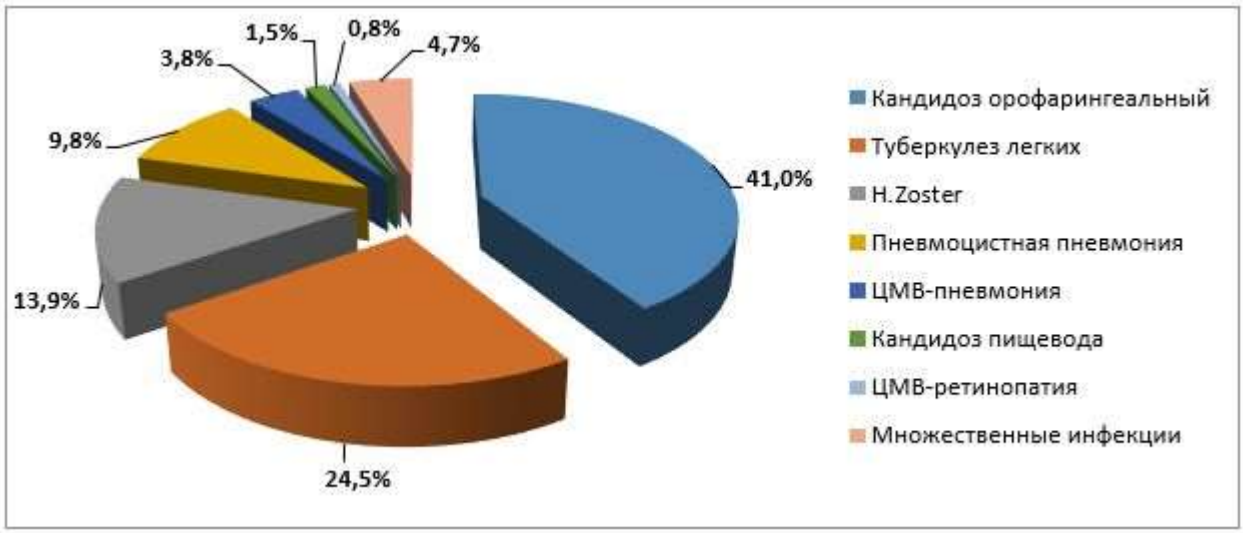


Рисунок 10 – Частота диагностированных вторичных заболеваний (за исключением ЦНС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n = 122)

Анализ диагностированных вторичных инфекций (за исключением ЦНС) показал, что среди пациентов наиболее часто регистрировался орофарингеальный кандидоз – у 41,0 % больных (50 чел.). Нередко регистрировались Herpes Zoster – в 13,9 % случаев (17 чел.), и диссеминированный и очаговый туберкулез легких – 24,5 % (30 чел.). Важно отметить, что у большинства пациентов с туберкулезным поражением ЦНС выявлено активное течение туберкулеза легких с наличием «свежих» очагов и инфильтратов – 74,4 % (32 из 43 абс.). Пневмоцистная пневмония диагностирована у 9,8 % больных (12 чел.); ЦМВ-пневмония у 3,8 % (4 чел.); ЦМВ-ретинит выявлен у 1 больного (0,8 %). Множественные вторичные инфекции зарегистрированы у 4,7 % больных (6 чел.) и были представлены сочетанием орофарингеальный кандидоз + H. Zoster (4 чел.); орофарингеальный кандидоз + туберкулез легких (2 чел.).

В соответствии с целью исследования проведен анализ частоты неврологических симптомов при наиболее распространенных оппортунистических инфекциях ЦНС – церебральном токсоплазмозе; туберкулезе ЦНС; прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и криптококковом менингите. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 1. Оценка данных симптомов проводилась при госпитализации (первичное обращение) до начала лечения.

Таблица 1 – Частота встречаемости церебральных и неврологических симптомов у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в зависимости от этиологии (n = 106)

Клинический симптом	Церебральный токсоплазмоз (n = 35)	Туберкулез ЦНС (n = 43)	ПМЛ (n = 18)	Криптококковый менингит (n = 10)
Головная боль	17 (48,6 %)[1]	26 (60,5 %)[1]	2 (11,1 %)[1]	10 (100 %)*[1]
- затылочная область	7 (41,2 %)	21 (80,8 %)	1 (50 %)	0 (0 %)
- лобная и височная область	9 (52,9 %)	4 (15,4 %)	1 (50 %)	1 (10 %)
- распирающая	1 (5,9 %)	1 (3,8 %)	0 (0 %)	9 (90 %)
Рвота	4 (11,4 %)[2]	9 (20,9 %)[2]	0 (0 %)[2]	9 (90 %)*[2]
Ригидность затылочных мышц	4 (11,4 %)[3]	23 (53,5 %)*[3]	1 (5,5 %)[3]	5 (50 %)*[3]

Продолжение Таблицы 1

Клинический симптом	Церебральный токсоплазмоз (n = 35)	Туберкулез ЦНС (n = 43)	ПМЛ (n = 18)	Криптококковый менингит (n = 10)
Двигательные нарушения по центральному типу	33 (94,3 %)*[4]	23 (53,5 %)[4]	11 (61,1 %)[4]	0 (0 %)
- гемипарез	19 (57,6 %)	21 (91,3 %)	10 (90,1 %)	0 (0 %)
- монопарез	14 (42,4 %)*[5]	2 (8,7 %)[5]	1 (9,9 %)[5]	0 (0 %)
Глазодвигательные нарушения	2 (5,7 %)[6]	11 (25,6 %)*[6]	0 (0 %)	0 (0 %)
Нарушения чувствительности (гипестезия; гиперестезия)	3 (8,6 %)[7]	2 (4,6 %)[7]	7 (38,8 %)*[7]	0 (0 %)
Судорожный синдром (генерализованные тонико-клонические судороги)	12 (34,3 %)	11 (25,6 %)	2 (11,1 %)	1 (10 %)
Когнитивные и психические изменения	7 (20 %)[8]	2 (4,6 %)[8]	16 (88,8 %)*[8]	1 (10 %)[8]
Нарушения сознания	7 (20 %)*[9]	14 (32,6 %)*[9]	1 (5,5 %)[9]	0 (0 %)[9]
- умеренное оглушение (13–14 баллов по ШКГ[10])	0 (0 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
- глубокое оглушение (11–12 баллов по ШКГ)	6 (85,7 %)	7 (50 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
- сопор (9–10 баллов по ШКГ)	1 (14,3%)	6 (42,9 %)	0 (0 %)	0 (%)

Примечания: * – сравниваемое значение; 1, 2, 3 и т. д. – группа сравнения; [1] – p = 0,004; 0,016; < 0,001; [2] – p < 0,001; [3] – p < 0,05; [4] – p = < 0,001; 0,004; [5] – p = 0,006; 0,044; [6] – p = 0,02; [7] – p = 0,008; < 0,001; [8] – p < 0,001; [9] – p < 0,05; [10] – Шкала ком Глазго.

Установлено, что при криптококковом менингите, преимущественно, за счет ликвородинамических нарушений и формирования внутричерепной гипертензии, у 100 % больных регистрировалась головная боль, что чаще по сравнению с церебральным токсоплазмозом – 48,6 % (p = 0,004 χ^2), туберкулезом ЦНС – 60,5 % (p = 0,016 χ^2) и ПМЛ – 11,1 % случаев (p < 0,001χ^2). Головная боль нередко носила распирающий характер. Рвота также наблюдалась, в основном,

при криптококковом менингите – 90 % случаев, – по сравнению с другими нозологиями с поражением ЦНС ($p < 0,001 \chi^2$). Менингеальные симптомы в виде ригидности затылочных мышц выявлялись чаще при туберкулезе ЦНС (53,5 %) и криптококковом менингите (50 %), по сравнению с церебральным токсоплазмозом и ПМЛ (11,4 % и 5,5 %, соответственно) ($p < 0,05 \chi^2$), для которых развитие воспалительного процесса в мозговых оболочках не характерно. Двигательные нарушения чаще регистрировались при церебральном токсоплазмозе (94,3 %) и ПМЛ (61,1 %) за счет формирования очагового поражения, преимущественно, в лобной доле головного мозга (при церебральном токсоплазмозе) и в подкорковом белом веществе (при ПМЛ), по сравнению с туберкулезом ЦНС – 53,5 % ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ χ^2). При этом интересно отметить, что при туберкулезном менингоэнцефалите и ПМЛ у большинства больных данные нарушения протекали в виде гемипареза (91,3 % и 90,1 % соответственно), в то время как при церебральном токсоплазмозе у 42,4 % больных встречался верхний монопарез ($p < 0,05$ χ^2). Доля больных с гемипарезом при церебральном токсоплазмозе составила 57,6 %. При криптококковом менингите двигательных нарушений не зарегистрировано, т. к. для данной нозологии не характерно очаговое поражение ЦНС. Глазодвигательные нарушения при туберкулезе ЦНС встречались у 25,6 % больных вследствие развития базилярного менингита с распространением воспаления на вещество головного мозга с поражением черепно-мозговых нервов (ЧМН), что чаще, чем при церебральном токсоплазмозе – 5,7 % ($p < 0,05$ χ^2). При ПМЛ и криптококковом менингите глазодвигательных нарушений не выявлено. Нарушения чувствительности в виде гиперестезии и гипестезии зарегистрированы у 38,8 % больных с ПМЛ, в то время как при церебральном токсоплазмозе и туберкулезе ЦНС они встречались значительно реже (8,6 % и 4,6 % соответственно; $p = 0,008$ и $p < 0,001$ χ^2).

Судорожный синдром зафиксирован у 34,3 % больных церебральным токсоплазмозом и у 25,6 % больных туберкулезом ЦНС. Реже генерализованные тонико-клонические судороги наблюдались у больных ПМЛ и криптококковым менингитом (11,1 % и 10 % соответственно) за счет расширения желудочковых

пространств и формирования отека мозга (при криптококковом менингите). Достоверно установлено, что когнитивные и психические нарушения в виде эмоциональной лабильности, снижения памяти и интеллекта, поведенческих расстройств (за счет нарушения работы базальных ганглиев) чаще регистрировались у больных ПМЛ – 88,8 %, по сравнению с другими нозологиями ($p < 0,001$ χ^2). Практически у всех больных ПМЛ с когнитивными и психическими нарушениями (15 из 16 абс. – 93,7 %) данные симптомы являлись первично манифестными и послужили поводом для обращения за медицинской помощью. Нарушения сознания чаще регистрировались у больных церебральным токсоплазмозом и туберкулезом ЦНС (20,0 % и 32,6 % соответственно), по сравнению с другими вторичными заболеваниями ($p < 0,05$ χ^2), при этом у больных с туберкулезом ЦНС чаще регистрировались тяжелые формы угнетения сознания (сопор, 9–10 баллов по ШКГ) – 42,9 % по сравнению с церебральным токсоплазмозом – 14,3 %.

4.4 Лабораторная характеристика вторичного поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией

Анализ показателей цереброспинальной жидкости при наиболее распространенных оппортунистических инфекциях ЦНС, таких как церебральный токсоплазмоз, туберкулез ЦНС, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и криптококковый менингит, представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика показателей цереброспинальной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в зависимости от этиологии (n = 106)

Показатель ликвора	Церебральный токсоплазмоз (n = 35)	Туберкулез ЦНС (n = 43)	ПМЛ (n = 18)	Криптококковый менингит (n = 10)
Воспалительные изменения в ликворе (плеоцитоз > 5×10^6/л)	13 (37,1 %)[1]	41 (95,3 %)*[1]	2 (11,1 %)[1]	8 (80 %)*[1]

Продолжение Таблицы 2

Показатель ликвора	Церебральный токсоплазмоз (n = 35)	Туберкулез ЦНС (n = 43)	ПМЛ (n = 18)	Криптококковый менингит (n = 10)
- плеоцитоз от 5 до 50 $\times 10^6$/л	11 (84,6 %)	2 (4,9 %)	2 (100 %)	1 (12,5 %)
- плеоцитоз от 51 до 100 $\times 10^6$/л	2 (15,4 %)	10 (24, 4%)	0 (0 %)	6 (75 %)
- плеоцитоз > 100 $\times 10^6$/л	0 (0 %)	29 (70,7 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
Состав ликвора:				
нейтрофилы > 60 %	2 (15,4 %)	3 (7,3 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)
лимфоциты > 60 %	1 (7,7 %)	23 (56,1 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)
Смешанный (лимфоциты 41–59 %; нейтрофилы 41–59 %)	10 (76,9 %)	15 (36,6 %)	2 (100 %)	4 (50 %)
Глюкоза				
Нормальное значение (2,8–3,9 ммоль/л)	33 (94,3 %)	3 (7 %)	15 (83,3 %)	3 (30 %)
Снижена (< 2,8 ммоль/л)	2 (5,7 %)[2]	40 (93 %)*[2]	1 (5,6 %)[2]	7 (70 %)*[2]
Повышена (> 3,9 ммоль/л)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11,1 %)	0 (0 %)
Белок				
Нормальное значение (0,2–0,3 г/л)	26 (74,3 %)	23 (53,5 %)	11 (61,1 %)	2 (20 %)
Снижен (< 0,2 г/л)	0 (0 %)	1 (2,3 %)	1 (5,6 %)	0 (0 %)
Повышен (> 0,3 г/л)	9 (25,7 %)[3]	19 (44,2 %)[3]	6 (33,3 %)[3]	8 (80 %)*[3]

Примечания:* – сравниваемое значение; 1, 2, 3 и т. д. – группа сравнения; [1] – $p \leq 0{,}001$; [2] – $p \leq 0{,}001$; [3] – $p = 0{,}034$; 0,042; 0,002.

Воспалительные изменения в ликворе чаще регистрировались при туберкулезе ЦНС и криптококковом менингите (95,3 % и 80 % соответственно), по сравнению с церебральным токсоплазмозом (37,1 %) и ПМЛ (11,1 %); ($p < 0{,}001$ χ^2). Стоит отметить, что при туберкулёзе ЦНС чаще наблюдался более высокий уровень цитоза ($> 100 \times 10^6$/л) – 70,7 % больных с выявленными

воспалительными изменениями в ликворе, в то время как при криптококковом менингите у большинства больных (75 %) его уровень варьировал от 50 до 100×10^6. Анализ клеточного состава ликвора не выявил характерных для определенного возбудителя особенностей. Достоверно установлено, что у больных с криптококковым менингитом и туберкулезом ЦНС чаще встречалось снижение уровня глюкозы в ликворе (70 % и 93 % соответственно), чем при других нозологиях, что соответствует литературным данным ($p < 0{,}001$ χ^2). Повышение уровня белка в ликворе более характерно для криптококкового менингита (80 %) по сравнению с ПМЛ (33,3 %), туберкулезом ЦНС (44,2 %) и церебральным токсоплазмозом (25,7 %) ($p < 0{,}05$ χ^2).

Для оценки генетического разнообразия ВИЧ-1 у больных с поражением ЦНС для 36 пациентов проведено генотипирование ВИЧ-1, что выявило инфицирование двумя генетическими вариантами вируса: субтипом А6 (8,3 %) и CRF63_02A6 (91,7 %). Важно подчеркнуть, что для всех пациентов, инфицированных субтипом А6, характерна средняя степень тяжести заболевания, обусловленная развитием серозного менингита неуточненной (1 чел.) и ВЭБ-этиологии (2 чел.). Очаговых поражений нервной системы у больных с субтипом А не выявлено. Среди лиц, инфицированных вирусом CRF63_02A6, регистрировалась преимущественно тяжелая степень тяжести заболевания – 81,8 % (27 из 33 абс.), – обусловленная очаговым поражением ЦНС различной этиологии; крайне тяжелая с летальным исходом зарегистрирована у 2 больных (6,1 %) с первичной лимфомой ЦНС и ПМЛ. Менингит средней степени тяжести наблюдался у 12,1 % больных, инфицированных CRF63_02A6 субтипом ВИЧ.

4.5 Летальные исходы у больных ВИЧ-инфекцией с вторичными заболеваниями центральной нервной системы

Структура летальных исходов (n = 27) в периоде госпитализации у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС представлена следующими нозологиями: церебральный токсоплазмоз (6 чел.), туберкулез ЦНС (7 чел.), ПМЛ (8 чел.),

ЦМВ-энцефалит (4 чел.) и первичная лимфома ЦНС (2 чел.). Наиболее высокая частота летальных исходов зарегистрирована среди больных с первичной лимфомой ЦНС – 100 % (2 из 2 абс.), ЦМВ-энцефалитом – 80 % (4 из 5 абс.) и ПМЛ – 44,4 % (8 из 18 абс.). Доля умерших среди больных с церебральным токсоплазмозом составила 17,1 % (6 из 35 абс.); туберкулезом ЦНС – 16,3 % (7 из 43 абс.).

Важно отметить, что 36 из 43 больных туберкулезом ЦНС (83,7 %) были переведены в медицинские учреждения противотуберкулезной службы, среди которых у 32 чел. диагностирован туберкулезный менингоэнцефалит и имелся неблагоприятный прогноз течения заболевания. По данным ГБУЗ НСО «Государственной областной Новосибирской клинической туберкулёзной больницы», среди указанных лиц (36 чел.), переведенных из инфекционного стационара, в течение первого месяца от момента перевода от осложнений туберкулезного менингоэнцефалита скончалось 9 человек. На основании вышеизложенного можно констатировать, что общая частота летальных исходов у больных туберкулезом ЦНС (период госпитализации в инфекционном и один месяц в противотуберкулёзном стационаре) составила 37,2 % (16 из 43).

В среднем, период от момента возникновения клинически манифестных симптомов поражения ЦНС до летального исхода, составил (17,3 ± 6,03) дней. Продолжительность данного периода по отдельным нозологиям представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Средняя продолжительность периода от начала клинических симптомов до летального исхода при вторичных заболеваниях ЦНС у больных ВИЧ (n = 27)

Вторичные заболевания ЦНС	Церебральный токсоплазмоз (n = 6)	Туберкулез ЦНС (n = 7)	ПМЛ (n = 8)	ЦМВ-энцефалит (n = 4)	Первичная лимфома ЦНС (n = 2)
Количество дней (среднее)	20,8 ± 5,3	13,10 ± 3,13	21,10 ± 4,67	10,00 ± 1,82	21,00 ± 5,65

4.6 Результаты нейровизуализации (КТ и МРТ) у больных ВИЧ-инфекцией с вторичными заболеваниями центральной нервной системы

С целью уточнения объема и распространения патологического процесса в веществе головного мозга 93 больным с очаговым поражением ЦНС проведена нейровизуализация (81 пациенту (87,1 %) – магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием и 12 (12,9 %) – мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием).

Среди пациентов, обследованных с использованием методов нейровизуализации, преобладали больные с церебральным токсоплазмозом – 37,6 % (35 из 93 абс.), ПМЛ – 19,4 % (18 из 93) и очаговыми изменениями в ЦНС неуточненной этиологии – 22,6 % (21 из 93 абс.). На долю туберкулезного менингоэнцефалита пришлось – 10,8 % (10 из 93 абс.), при этом всем пациентам с данной нозологией выполнена МСКТ головного мозга; грибкового менингоэнцефалита (C. albicans) – 3,2 % (3 из 93 абс.), ЦМВ-энцефалита – 3,2 % (3 из 93 абс., 2 из них – МСКТ), объемного образования ЦНС (первичная лимфома 2 абс.) – 2,1 % и комбинированного поражения ЦНС (T. gondii + ВЭБ – 1 абс.) – 1,1 %.

У больных церебральным токсоплазмозом при МРТ выявлялись множественные или единичные очаги различной локализации округлой формы с выраженным перифокальным отеком и накоплением контраста по периферии очага. Локализация выявленных очагов представлена в Таблице 4. При ПМЛ на МРТ обнаруживали ассиметричные очаги демиелинизации в белом веществе мозга, которые у части больных распространялись на большие участки. У больных туберкулезным менингоэнцефалитом при МСКТ выявляли нечеткость границ ликвор-содержащих пространств, интенсивное контрастирование мозговых оболочек на уровне основания головного мозга, очаговые изменения головного мозга (в т. ч. солидный или кольцевой характер накопления контрастного вещества). При ЦМВ-энцефалите регистрировались множественные

гиперинтенсивные субкортикально расположенные очаги, а также участки кистозной трансформации. У больных грибковым менингоэнцефалитом (C. albicans) и очаговым поражением ЦНС неуточненной этиологии выявленные очаги в головном мозге были различных размеров, преимущественно ассиметричны и носили полиморфный характер (кистозные, воспалительные с перифокальным отеком и без, округлые или с неровными контурами). При первичной лимфоме ЦНС очаги располагались в глубине перивентрикулярной паренхимы мозга с вовлечением мозолистого тела и базальных ганглиев с нечеткими контурами с наличием кистозного компонента и с умеренно выраженным перифокальным вазогенным отеком.

Таблица 4 – Частота выявления очагов воспаления в различных участках головного мозга при вторичных заболеваниях ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией (данные МРТ)

Расположение очагов в головном мозге	Вторичные заболевания ЦНС		
	Церебральный токсоплазмоз (n = 35)	ПМЛ (n = 18)	ЦМВ-энцефалит (n = 3)
В обоих полушариях	34 (97,1 %)	11 (61,1 %)	2 (66,7 %)
В одном полушарии	1 (2,9 %)	7 (38,9 %)	1 (33,3 %)
Лобная доля	33 (94,3 %)	2 (11,1 %)	1 (33,3 %)
Теменная доля	16 (45,7 %)	14 (77,8 %)	0 (0 %)
Височная доля	11 (31,4 %)	1 (5,5 %)	1 (33,3 %)
Затылочная доля	7 (20 %)	8 (44,4 %)	0 (0 %)
Мозжечок	3 (8,6 %)	5 (27,7 %)	3 (100 %)
Подкорковые ядра	7 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Мозолистое тело	2 (2,9 %)	1 (5,5 %)	0 (0 %)

4.7 Особенности течения туберкулезного менингита/энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией

Туберкулез центральной нервной системы был преобладающей нозологией в общей структуре заболеваний ЦНС у 204 больных ВИЧ-инфекцией – 21,1 % (43 из 204 абс.). Важно отметить, что, согласно данным отечественных и зарубежных авторов, у больных ВИЧ-инфекцией в структуре оппортунистических заболеваний ЦНС преобладающей нозологией является церебральный токсоплазмоз (34,7 % и 55 % соответственно) [60; 248]. Широкое распространение туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области наиболее вероятно связано с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом общего населения как в Сибирском Федеральном округе в целом (52,66 на 100 тыс. населения), так и в Новосибирской области в частности (50,68 на 100 тыс. населения), при этом среднероссийский показатель в 2023 году составил 29,24 на 100 тыс. населения [37].

В структуре туберкулезного поражения нервной системы значительно преобладали формы с менингоэнцефалитом – 90,7 % (39 из 43 абс.), на долю туберкулезного базилярного менингита пришлось 9,3 % (4 из 43 абс.). При этом, по имеющимся литературным данным, доля менингоэнцефалита в структуре туберкулеза ЦНС в среднем варьирует от 47,2 до 70 % [61].

У 83,7 % (36 из 43 абс.) больных туберкулёзом ЦНС зарегистрирована тяжелая степень тяжести заболевания, у 16,3 % (7 из 36 абс.) – крайне тяжелая с летальным исходом (в период госпитализации в инфекционном стационаре). По результатам выполненного генотипирования ВИЧ-1 (36 абс.) – все больные туберкулезом ЦНС (12 из 36 абс. в данной выборке) были инфицированы рекомбинантным CRF63_02A6 вариантом ВИЧ-1.

Подавляющее большинство пациентов с туберкулезом ЦНС имели первичные очаги в легких – 95,3 % (41 из 43 абс.), изолированный патологический процесс в ЦНС зарегистрирован у 2 больных (4,7 %). Среди больных с наличием первичных очагов в легких (41 абс.) активный туберкулез

(«свежие» очаговые и инфильтративные изменения по МСКТ или Р-ОГК) выявлен у 32 больных (78 %), метатуберкулезные изменения – у 9 пациентов (22 %). Среди лиц с активным туберкулезом (32 абс.) на долю очаговых форм пришлось 40,6 % (13 из 32 абс.); инфильтративный туберкулез – 15,6 % (5 из 32 абс.), и диссеминированный – 43,8 % (14 из 32 абс.). Вышеуказанные данные отличаются от имеющихся литературных, согласно которым у большинства пациентов с туберкулезом ЦНС регистрируется активный диссеминированный процесс в легких (в т. ч. генерализованный с поражением других внутренних органов – почек, селезенки и др.). Высокая частота развития туберкулеза ЦНС на фоне «свежих» очаговых или метатуберкулезных изменений в легких в Новосибирской области может говорить о более агрессивном течении туберкулеза у лиц, инфицированных рекомбинантным CRF63_02A6 субтипом ВИЧ-1 за счет более быстрого прогрессирования иммунодефицита без антиретровирусной терапии и высокой склонности к гематогенной генерализации процесса. [25; 85].

4.8 Особенности течения церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией

Доля церебрального токсоплазмоза в общей структуре заболеваний ЦНС у 204 больных ВИЧ-инфекцией составила 17,2 % (35 из 204 абс.). У большинства больных зарегистрирована тяжелая степень тяжести – 82,9 % (29 из 35 абс.), крайне тяжелая с летальным исходом наблюдалась у 17,1 % пациентов (6 из 35 абс.).

При оценке клинического течения церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией установлено существенное преобладание двигательных нарушений по центральному типу (94,3 % больных) по сравнению с туберкулезом ЦНС и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, при которых они регистрировались реже (53,5 % и 61,1 % соответственно; $p < 0,001$ и $p = 0,004$). При токсоплазмозе ЦНС отмечена частая регистрация судорожного синдрома – 34,3 %. Тяжесть состояния при церебральном токсоплазмозе у

больных ВИЧ-инфекцией обусловлена, преимущественно, вышеуказанными симптомами. Когнитивные и психические изменения были зарегистрированы лишь у 20 % больных церебральным токсоплазмозом, при этом, согласно имеющимся литературным данным, их доля чаще превышает 65–80 %. [63; 234]. Данные симптомы и нарушения регистрировались, преимущественно, у больных с ПМЛ (88,8 %), что достоверно чаще, чем при церебральном токсоплазмозе ($p < 0,001$).

При проведении МРТ головного мозга установлено, что у большинства больных выявлялись множественные очаги, локализующиеся в обоих полушариях головного мозга, – 97,1 % (34 из 35 абс.), что обуславливало тяжелое течение церебрального токсоплазмоза у данной группы больных ВИЧ-инфекцией. Согласно литературным данным, частота одностороннего поражения при церебральном токсоплазмозе у больных ВИЧ-инфекцией варьирует от 45 до 70 % [16; 63].

По результатам выполненного генотипирования ВИЧ-1 (36 абс.) установлено, что все больные церебральным токсоплазмозом (11 из 36 абс. в данной выборке) были инфицированы рекомбинантным CRF63_02A6 вариантом ВИЧ-1.

Указанные выше клинические и структурные особенности (локализация и распределение очагов) свидетельствуют о формировании тенденции к более агрессивному течению церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с периодом 2009–2018 годов. Это может быть связано с циркуляцией и распространением на территории Новосибирской области новых рекомбинантных вариантов ВИЧ-1 (CRF63_02A6 и др.), которые характеризуются более «агрессивным» клиническим течением и высокой склонностью к формированию мутаций лекарственной устойчивости к АРВП [23; 227].

4.9 Эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

Для полной оценки эффективности используемых режимов химиопрофилактики туберкулёза имеется недостаточно актуальных литературных данных, учитывающих современную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в разных регионах России, влияние АРТ и степени иммунодефицита на эффективность химиопрофилактики, а также тенденции и распространение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Большинство имеющихся исследований по эффективности химиопрофилактики туберкулеза проводилось в период 2010–2015 годов и, в основном, были направлены на выбор оптимальной схемы профилактики. Проводилась общая оценка эффективности режимов ХП туберкулеза без учета степени иммунодефицита и влияния антиретровирусной терапии (отсутствие сравнительных исследований в крупных сопоставимых группах) [57; 120; 194].

В соответствии с целью исследования и высокой частотой встречаемости туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области проведено сравнительное исследование эффективности используемого режима химиопрофилактики туберкулеза у сопоставимых по возрасту, степени иммунодефицита и эффективности антиретровирусной терапии групп больных.

В исследование включены 236 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», в возрасте от 33 до 48 лет, взятых на диспансерный учет в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска. В исследование включались пациенты 18 лет и старше со стадиями вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В), имевшие выраженную степень иммунодефицита (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл$^{-1}$).

Среди 236 обследованных пациентов ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины – 72,5 % (n = 171). Возраст пациентов варьировал от 33 до 48 лет и, в среднем, составил (40,4 ± 3,65) лет. По результатам эпидемиологического

расследования установлено, что у 236 больных доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 51,7 %. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 45,3 % случаев, неуточненного пути – 3,0 % (Рисунок 11).

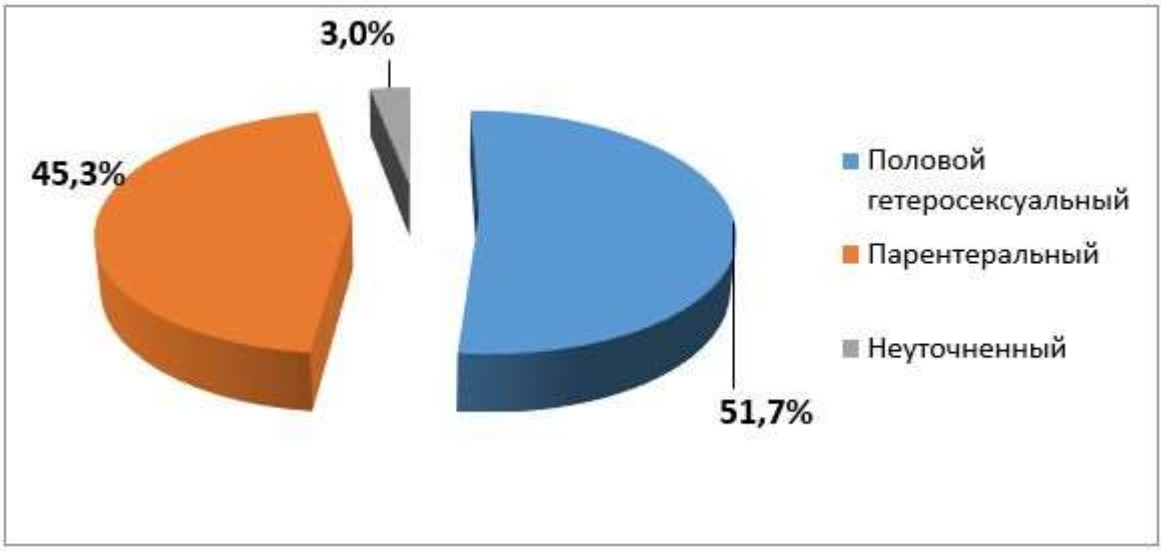


Рисунок 11 – Распределение больных по путям передачи ВИЧ-инфекции (%, n = 236)

У мужчин чаще регистрировался парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – в 58,5 % случаев (100 из 171) против 10,8 % (7 из 65) у женщин ($p < 0,05$).

В основной группе пациентов (147 больных) проведена химиопрофилактика туберкулеза. Возраст пациентов варьировал от 35 до 44 лет и в среднем составил (39,4 ± 2,69) лет. Уровень CD4+ лимфоцитов варьировал от 236 до 322 кл/мкл$^{-1}$ и в среднем составил (292,8 ± 27,5) кл/мкл$^{-1}$, что соответствовало выраженному иммунодефициту у данной группы обследованных.

В контрольную группу вошли 89 пациентов, которые не получали ХП туберкулеза. В структуру данной группы входили лица, подписавшие письменный информированный отказ от проведения ХП туберкулеза – 40,5 % (36 из 89 абс.); лица с противопоказаниями к назначению ХП туберкулеза: с

язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – 20,2 % (18 из 89 абс.); неконтролируемой артериальной гипертензией и ИБС – 14,7 % (13 из 89 абс.); с гиперчувствительностью к изониазиду и пиразинамиду (после начала приема препарата) – 17,9 % (16 из 89 абс.); с умеренной и высокой активностью АЛТ/АСТ на фоне хронического гепатита С – 4,5 % (4 из 89 абс.); с эпилепсией в анамнезе – 2,2 % (2 из 89 абс.) (Рисунок 12).

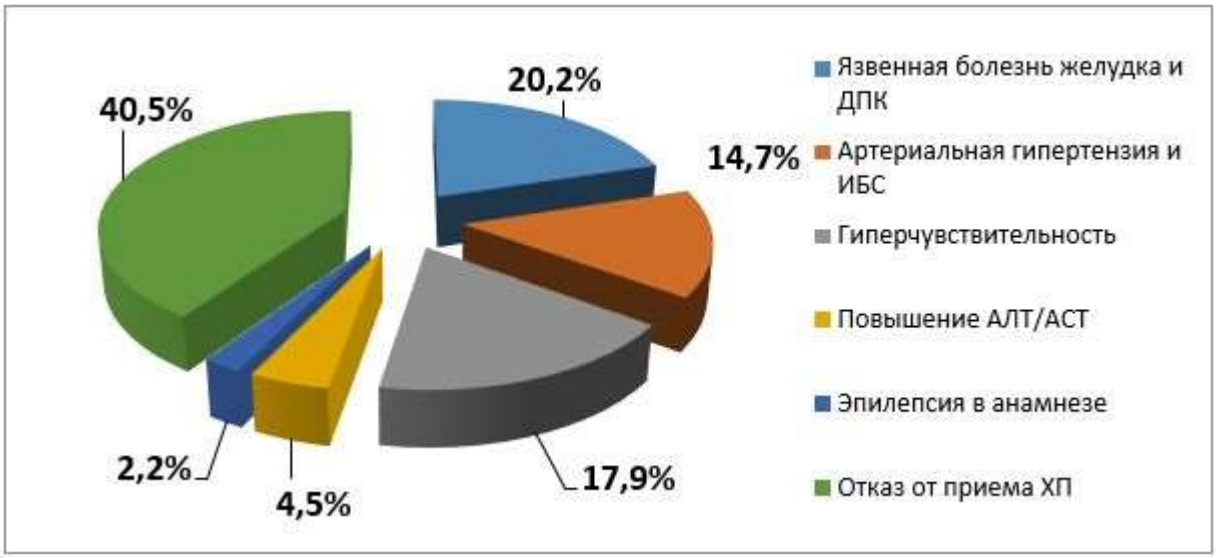


Рисунок 12 – Структура противопоказаний к ХП туберкулеза в контрольной группе больных ВИЧ-инфекцией (%, n = 89)

Возраст пациентов в контрольной группе варьировал от 33 до 48 лет и, в среднем, составил (41,4 ± 2,9) лет. Уровень CD4+ лимфоцитов варьировал от 205 до 345 кл/мкл$^{-1}$ и в среднем составил (303,3 ± 24,5) кл/мкл$^{-1}$. Таким образом, основная и контрольная группа были сопоставимы по полу, возрасту и выраженной степени иммунодефицита.

В основной группе (n = 147) в течение одного года диспансерного наблюдения диагноз «Туберкулез» установлен у 7 больных (4,8 %). В числе последних очаговый туберкулез легких выявлен у 71,4 % (5 из 7 абс.), у остальных больных диагностирован инфильтративный туберкулез легких – 28,6 % (2 из 7 абс.). В контрольной группе (n = 89) выявлено 17 случаев туберкулеза

(19,1 %), что достоверно чаще, чем в основной группе ($p < 0,001$) (см. Таблицу 1). Инфильтративный туберкулез легких диагностирован у 47,1 % (8 из 17 абс.); а также очаговый туберкулез легких – в 29,4 % (5 из 17 абс.) и даже диссеминированный туберкулез легких – 23,5 % (4 из 17 абс.). Установлено, что инфильтративный туберкулез легких регистрировался чаще у лиц, не получавших ХП туберкулеза – 8,9 % (8 из 89 абс.) по сравнению с больными, получавшими ХП туберкулеза – 1,4 % (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса $p = 0,013$). Важно отметить, что диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован только в контрольной группе пациентов, не получавших ХП туберкулеза. Относительный риск (RR) в основной и контрольных группах составил 0,442 (< 1), что свидетельствует о снижении вероятности развития туберкулеза у больных, принимавших ХП (обратная связь, 95 % ДИ [0,235; 0,830], $p < 0,05$). Отношение шансов (OR) в основной и контрольных группах равно 0,212 (менее 1,0), что свидетельствует о том, что шансы развития туберкулеза больше в контрольной группе (фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода; 95 % ДИ [0,084; 0,534]).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Основной показатель	Основная группа (n = 147)	Контрольная группа (n = 89)
Средний возраст больных, лет	39,4 ± 2,69	41,4 ± 2,98
Средний уровень СД4 лимфоцитов, кл/мкл$^{-1}$	292,8 ± 27,5	303,3 ± 24,5
Количество больных, с установленным диагнозом «Туберкулез»	7	17
Доля лиц, с установленным диагнозом «Туберкулез»	4,8 %*	19,1 %*
Структура выявленных форм туберкулеза		
Очаговый туберкулез легких	5 (3,4 %)	5 (5,6 %)
Инфильтративный туберкулез легких	2 (1,4 %)**	8 (8,9 %)**

Продолжение Таблицы 5

Основной показатель	Основная группа (n = 147)	Контрольная группа (n = 89)
Диссеминированный туберкулез легких	0	4 (4,5 %)
Примечания: * – критерий Хи-квадрат < 0,001; ** – Хи-квадрат с поправкой Йейтса, p = 0,013.		

Полученные данные подтверждают необходимость проведения химиопрофилактики туберкулеза комбинацией изониазида с пиразинамидом всем пациентам с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции с целью снижения риска развития у них туберкулеза. Больным с выраженным и тяжелым иммунодефицитом, имеющим противопоказания к приему препаратов для химиопрофилактики туберкулеза, учитывая высокий риск его развития, рекомендована организация диспансерного наблюдения совместно с фтизиатром на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД, в том числе проведение компьютерной томографии для ранней верификации туберкулезного процесса в легких.

ГЛАВА 5 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ИХ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ SARS-COV-2 И ВТОРИЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

5.1 Клиническая характеристика COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

В исследование включены 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в периоде с мая 2020 года по апрель 2021 года. В исследование включались пациенты 18 лет и старше со стадиями ВИЧ-инфекции: субклиническая (3 стадия) и вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В).

Антиретровирусную терапию до поступления в стационар получали 71,8 % больных (69 чел.), 9,4 % больных (9 чел.) прервали ранее назначенную АРТ, 18,8 % не принимали АРТ (18 чел.). Из числа 69 пациентов, получавших АРТ до госпитализации, большинство получали тенофовир-содержащие режимы 75,4 % (52 чел.), в том числе из общего числа – тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + + ингибиторы интегразы – 28,9 % (20 чел.); тенофовир 300 мг + ламивудин 300 мг + ингибиторы протеазы – 26,1 % больных (18 чел.), и тенофовир 300 мг + + ламивудин 300 мг + ННИОТ – 20,4 % пациентов (14 чел.). Схемы, содержащие в качестве базисного препарата абакавир 600 мг, получали 17 больных (24,6 %).

В числе 96 обследованных больных преобладали женщины – 53,1 % (51 чел.). Возраст пациентов варьировал от 26 до 54 лет и в среднем составил (33,0 ± 2,95) лет. По результатам объективного осмотра, эпидемиологических и лабораторных данных установлено, что в числе 96 больных доминировали пациенты с 3 и 4А стадиями ВИЧ-инфекции (36,5 % и 32,3 % соответственно). На долю 4Б стадии пришлось 22,9 % больных, 4В стадии – 8,3 % (Рисунок 13).

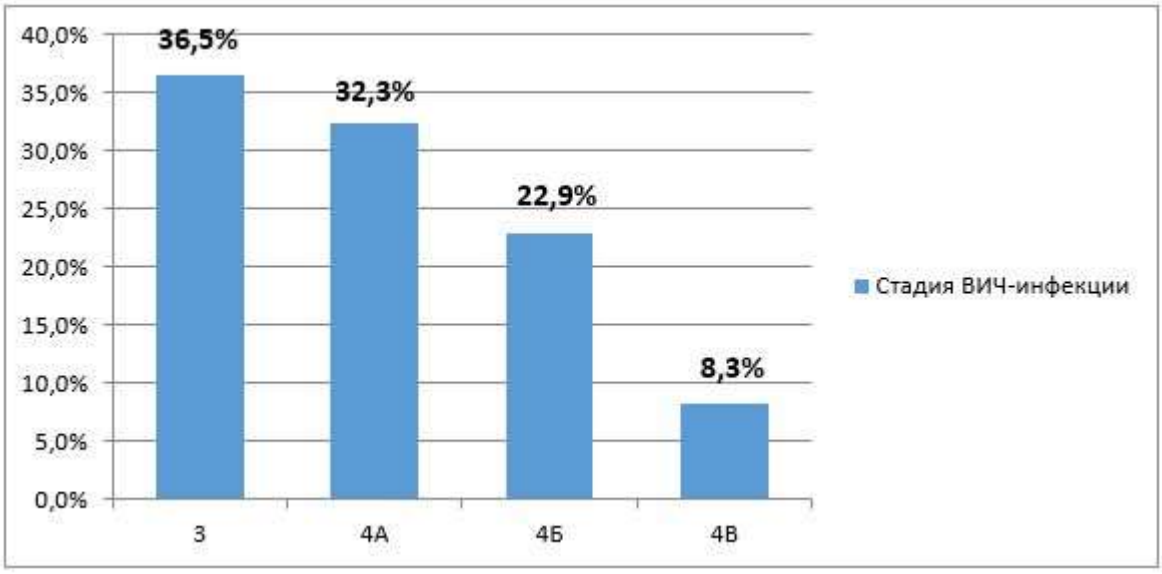


Рисунок 13 – Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции (n = 96)

В числе госпитализированных 96 больных с COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции преобладал лица со средней степенью тяжести болезни – 60,4 % (58 чел.), у 32,3 % (31 чел.) пациентов диагностирована легкая степень тяжести. Тяжелая степень тяжести заболевания наблюдалась у 3 больных (3,1 %), крайне тяжёлая с летальным исходом – у 4 пациентов (4,2 %).

У всех пациентов заболевание начиналось с лихорадки: чаще с субфебрильной (76,0 %), у остальных – умеренной (14,6 %) или высокой (9,4 %). Продолжительность лихорадки на фоне терапии варьировала от 2 до 6 дней и в среднем составила (3,4 ± 0,7) дня. Из числа 96 больных с ко-инфекцией COVID-19 + ВИЧ лишь у 3,2 % отсутствовали симптомы поражения дыхательной системы, у остальных 96,8 % отмечалось поражение различных ее отделов. Жалобы на отсутствие обоняния (аносмию) предъявляли 7,3 % пациентов. У 44,8 % больных (43 чел.) заболевание протекало в форме ОРВИ, в том числе в форме фарингита – у 29,2 % (28 чел.), трахеобронхита – у 15,6 % (15 чел.). Пневмония диагностирована у 52,1 % (50 чел.), в том числе двусторонняя полисегментарная пневмония – у 19 человек (19,8 %); односторонняя нижнедолевая пневмония у 17 (17,3 %); сегментарное поражение – у 14 (15,0 %)

(Рисунок 14). Симптомы дыхательной недостаточности (одышка, частота дыхательных движений более 22 в мин., снижение сатурации менее 96 %) зафиксированы у 24,0 % больных с подтвержденной пневмонией (12 чел.), или 12,5 % от числа обследованных больных. При этом признаки умеренной дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки в объеме 3–5 л/мин, наблюдались у 7 пациентов (14,0 % больных пневмонией). У одного больного объем кислородной поддержки составил 10 л/мин; у 4 пациентов (8,0 %) развился ОРДС, и они находились на ИВЛ с последующим летальным исходом.

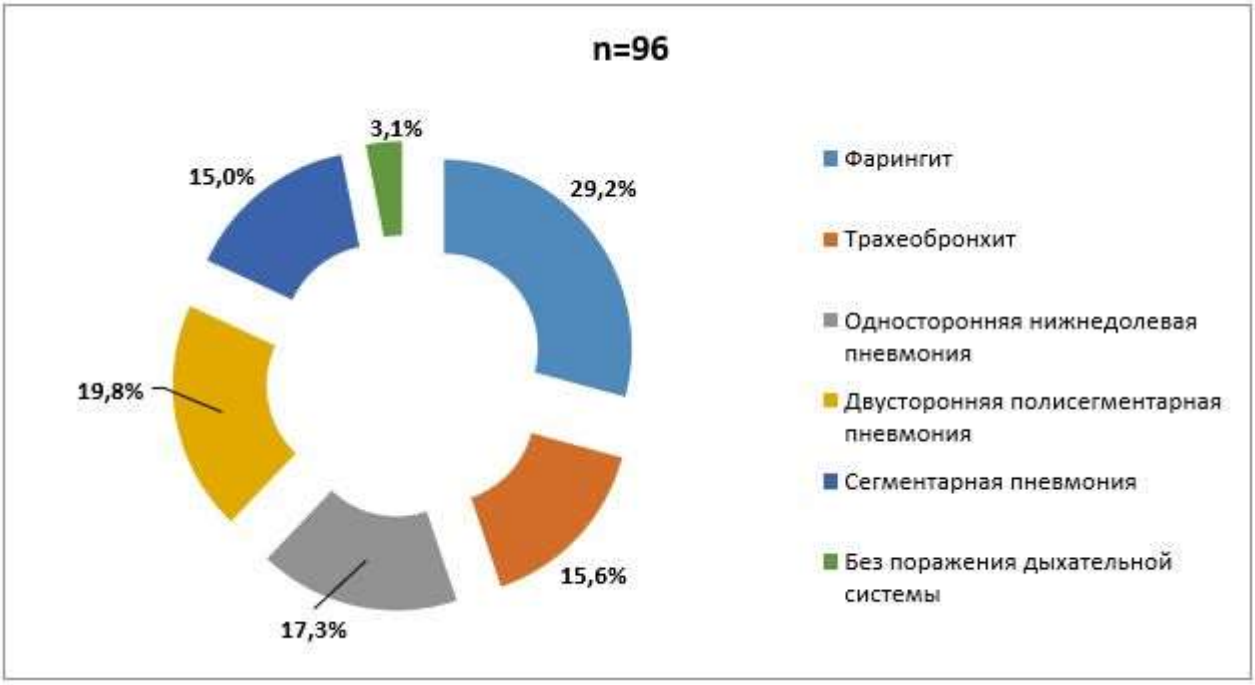


Рисунок 14 – Распределение больных с ко-инфекцией ВИЧ + COVID-19 по уровням поражения дыхательной системы

5.2 Структура вторичных заболеваний у больных с COVID-19. Оценка влияния степени иммунодефицита (или его отсутствия) и различных вторичных заболеваний на степень тяжести течения COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией

Анализ структуры вторичных инфекций у больных с COVID-19 показал, что среди пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции (65 чел.) регистрировались: орофарингеальный кандидоз – у 78,5 % больных (51 чел.), Herpes Zoster – в 6,2 % случаев (4 чел.). Комбинированное с COVID-19 поражение легких диагностировано у пациентов с цитомегаловирусной и пневмоцистной пневмонией, подтвержденными методом ПЦР из мокроты у 4,6 % (3 чел.) и 3,1 % больных (2 чел.) соответственно. У одного больного (1,5 %) выявлен серозный менингит ВЭБ-этиологии. Множественные вторичные инфекции установлены у 6,2 % больных (4 чел.) с 4В стадией заболевания (6,2 %) (Рисунок 15).

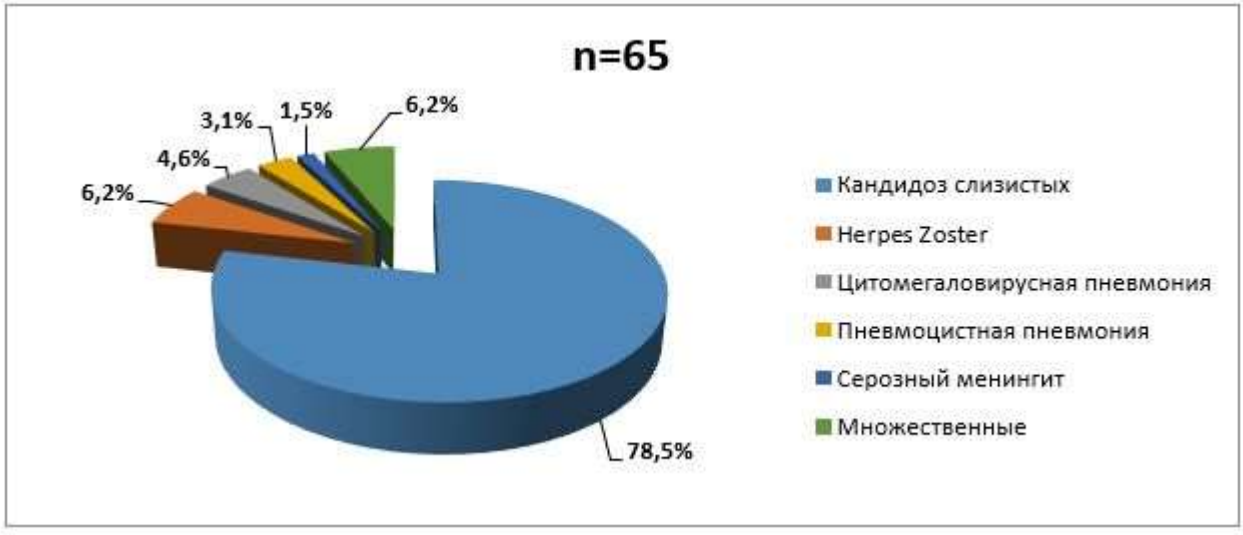


Рисунок 15 – Частота диагностированных вторичных инфекций у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции (n = 65)

На момент поступления в стационар у 49 из 96 обследованных больных (51,0 %) отсутствовал иммунодефицит (CD4+ > 500 кл/мкл$^{-1}$). Умеренный

иммунодефицит (CD4+ от 350 до 499 кл/мкл$^{-1}$) выявлен у 17 больных (17,7 %), выраженный иммунодефицит (CD4+ от 200 до 349 кл/мкл$^{-1}$) установлен у 21 больного (21,9 %) и тяжелый иммунодефицит (CD4+ < 200 кл/мкл$^{-1}$) – у 9 пациентов (9,36 %). С целью изучения зависимости между степенью выраженности иммунодефицита и тяжестью течения COVID-19 больные распределены на следующие группы: 1 группу составили пациенты без иммунодефицита (49 чел.); 2 группу – пациенты с умеренным и выраженным иммунодефицитом (38 чел.); 3 группу – пациенты с тяжелым иммунодефицитом (9 чел.).

Легкая степень тяжести COVID-19 зарегистрирована у 63,2 % больных 2 группы с умеренным или выраженным иммунодефицитом, что достоверно чаще, чем у пациентов 1 группы без иммунодефицита – 14,3 %, ОШ = 10,268, 95 % ДИ [3,648; 29,004], $p < 0,001$, χ^2 (см. Таблицу 1). В 3 группе легкой формы болезни не отмечалось.

Тяжелая степень тяжести COVID-19 выявлена в 3 группе у 4 из 9 больных (44,4 %), что достоверно чаще, чем у больных 1 группы, среди которых тяжелая форма COVID-19 установлена у 3 из 49 пациентов (6,1 %), $p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний). У пациентов 2 группы тяжелая форма болезни не зарегистрирована (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных COVID-19 с ВИЧ-инфекцией по степени тяжести в зависимости от выраженности иммунодефицита (абс. и %)

Степень тяжести болезни	Группы больных по степени иммунодефицита		
	Группа 1 (n = 49)	Группа 2 (n = 38)	Группа 3 (n = 9)
Легкая	7 (14,3%)	24 (63,2%)*	0
Среднетяжелая	39 (79,6%)	14 (36,8%)	5 (55,6%)
Тяжелая	3 (6,1%)	0	4 (44,4%)**
Примечания: * – $p < 0,001$; χ^2 ОШ = 10,268, 95 % ДИ [3,648–29,004] сравнение 1 и 2 групп; ** – $p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний) сравнение 1 и 3 групп.			

Необходимо отметить, что у всех 4 пациентов 3 группы с тяжелой степенью тяжести заболевания оно осложнилось присоединением вторичных инфекционных агентов и развитием комбинированного поражения легких: SARS-CoV-2 + ЦМВ-пневмония (2 чел.) и SARS-CoV-2 + пневмоцистная пневмония (2 чел.), – что привело к прогрессированию дыхательной недостаточности и летальному исходу. У пациентов 2 группы с тяжелой формой болезни не отмечалось летальных исходов.

Также важно подчеркнуть, что у больных 2 группы с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладала легкая форма COVID-19 (63,2 %) и отсутствовала тяжелая степень тяжести, в отличие от 1 и 3 групп. Полученные результаты во 2 группе можно связать с тем, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией из-за угнетения функции иммунной системы значительно реже встречался системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако на фоне глубокого иммунодефицита, что отмечалось в 3 группе, за счет присоединения вторичных инфекционных агентов, вызывающих поражение легочной ткани, значительно увеличивался риск тяжелого течения заболевания и летального исхода при COVID-19.

Во 2 группе без иммунодефицита преобладала средняя степень тяжести (79,6 %), что соответствует данным о течении COVID-19 у иммунонескомпроментированных лиц.

Среди 69 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ + COVID-19, получающих АРТ, доля лиц с неопределяемой вирусной нагрузкой (< 100 копий/мл РНК ВИЧ) составила 79,7 % (55 чел.). У остальных уровень вирусной нагрузки не превышал 10 000 копий/мл. Среди пациентов, прервавших или не получавших ранее АРТ (27 чел.) вирусная нагрузка РНК ВИЧ от 100 000 копий/мл до 1 000 000 копий/мл наблюдалась у 12 больных (44,4 %); от 1 000 000 до 5 000 000 копий/мл зарегистрирована у 8 больных (29,6 %); у 7 пациентов определялась вирусная нагрузка более 5 000 000 копий/мл РНК ВИЧ. При изучении связи между уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ и высотой лихорадки установлено, что чем больше количество вирусных копий ВИЧ в крови, тем выше была максимальная

лихорадка (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен 0,783; связь между исследуемыми признаками – прямая, сила связи по шкале Чеддока – высокая, f = 25, p < 0,05). Установлено, что у всех пациентов с тяжелым течением болезни и летальным исходом (4 чел. из 3 группы) зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки – более 5 000 000 копий/мл РНК ВИЧ.

5.3 Морфологические изменения в легких у больных ВИЧ-инфекцией с комбинированным поражением: SARS-CoV-2 + вторичные агенты

В исследовании представлены результаты изучения морфологических изменений в легких при комбинированном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями у 2 больных с тяжелой степенью тяжести COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции и летальным исходом.

1. Больная А., 42 лет. Поступила в стационар на 7-й день болезни. Амбулаторно за медицинской помощью не обращалась. ВИЧ-инфекция диагностирована в 2011 году, однако на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИД не состояла, АРТ не получала. С 1-го дня болезни отмечалась высокая лихорадка до 41,2 ºС, которая плохо купировалась антипиретиками. С 3-го дня заболевания присоединился сухой малопродуктивный кашель, одышка при умеренной физической нагрузке. Постепенно снижалась толерантность к физической нагрузке и нарастал интоксикационный синдром. На 7-й день заболевания доставлена скорой медицинской помощью в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1». При поступлении StO2 93 %, ЧСС 102 в мин, ЧДД 21–22 в мин, АД 110/70 мм рт. ст. Проводились обследование и терапия согласно методическим рекомендациям Минздрава России по COVID-19 и клиническим рекомендациям по ВИЧ-инфекции. Методом ПЦР из мокроты обнаружен генетический материал РНК SARS-CoV-2 и ДНК *Pneumocystis carinii.* При рентгенографии органов грудной клетки признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Установлены высокая вирусная нагрузка – РНК ВИЧ 5 653 500 копий/мл, тяжелый иммунодефицит (уровень CD4+ лимфоцитов – 53 кл/мкл$^{-1}$). Несмотря на

проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности. Летальный исход наступил на 5-й день госпитализации. По результатам морфологического исследования выявлено комбинированное поражение легких: SARS-CoV-2 и пневмоцистоз. При макроскопическом исследовании легкие плотно-эластической, «резиновоподобной» плотности, серовато-красноватые, безвоздушные. Микроскопическая картина представлена (Рисунок 16) пролиферативным тромбваскулитом сосудов малого и среднего калибра, наличием *Pneumocystis carinii* в экссудате. Имеются фокусы сформированных гиалиновых мембран на фоне скопления пневмоцист в экссудате.

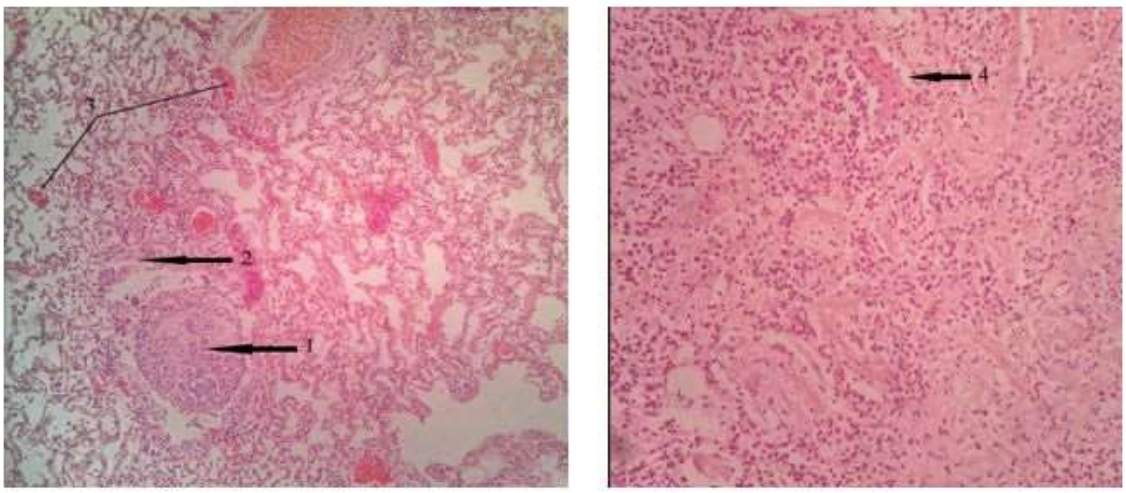


Рисунок 16 – Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и pneumocystis carinii) у больного с ВИЧ-инфекцией. Микропрепарат, увеличение × 10/0,25. Окраска – гематоксилин-эозином: 1 – pneumocystis carinii в некротических экссудатах; 2 – альвеолярное повреждение; 3 – тромбоз сосудов микроциркуляторного русла; 4 – разрушенная гиалиновая мембрана в окружении pneumocystis carinii

2. Больной Г., 47 лет, поступил в стационар на 8-й день болезни. Диагноз ВИЧ-инфекция установлен в 2016 году. Пациент также ранее не получал АРТ. Ведущими клиническими синдромами на момент поступления были

интоксикационный за счет высокой лихорадки до 40,1 ºС и дыхательная недостаточность – StO2 91 % без кислородной поддержки. Методом ПЦР из мокроты выявлены РНК SARS-CoV-2 и ДНК ЦМВ. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Установлены высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ – 10 110 000 копий/мл, тяжелый иммунодефицит (уровень CD4+ лимфоцитов – 30 кл/мкл$^{-1}$). Летальный исход наступил на 7-й день госпитализации. По результатам морфологического исследования выявлено комбинированное поражение легких: SARS-CoV-2 и ЦМВ. При макроскопическом исследовании выявлены фиброателектаз легких и кистозные изменения. Микроскопическая картина в легких представлена (Рисунок 17) десквамацией эпителия бронхов. Преобладание альвеоцитов II типа с признаками десквамации. Наличие цитомегалоклеток. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет воспалительной инфильтрации. Вовлечение сосудов мелкого калибра через продуктивный тромбваскулит. Склероз межальвеолярных перегородок (реализация фибропластической грануляции).

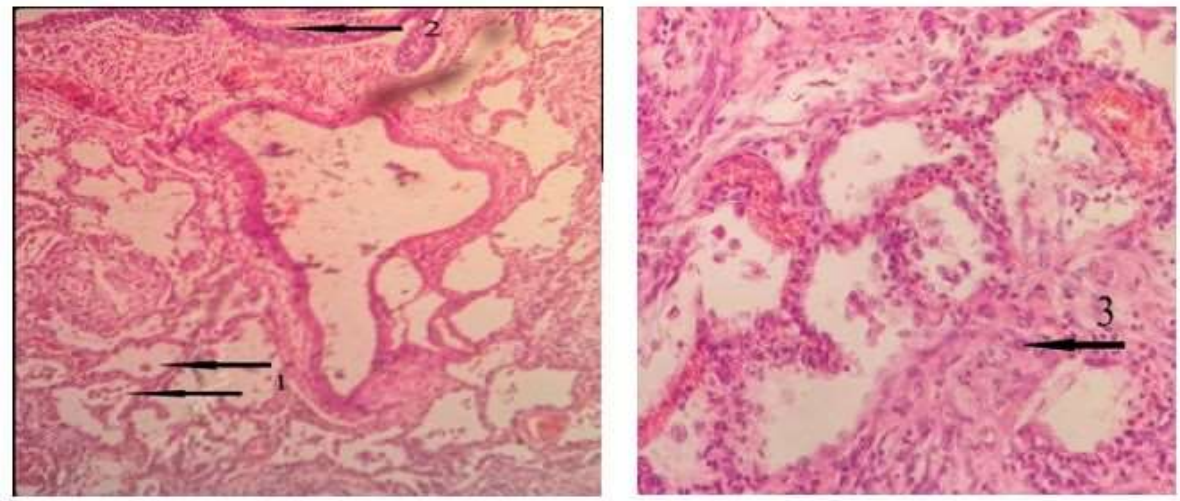


Рисунок 17 – Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и ЦМВ) у больного с ВИЧ-инфекцией: 1 – цитомегалоклетки; 2 – пролиферация респираторного эпителия; 3 – фибробластическая реакция. Микропрепарат, увеличение × 10/0,25. Окраска гематоксилин-эозином

ГЛАВА 6 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРИОБРЕТЕННОЙ И ПЕРВИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

6.1 Общая характеристика исследуемой группы (приобретенная резистентность) и эпидемиологические данные. Анализ степени приверженности

Выполнено обследование 271 больного с диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях болезни, в возрасте от 21 до 59 лет, наблюдавшихся с марта 2018 г. по август 2022 г. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» и получавших АРТ.

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 56,4 % (n = 153). Возраст пациентов варьировал от 18 до 59 лет и в среднем составил (35,4 ± 2,85) лет. Для данной выборки пациентов установлено доминирование полового гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции – 64,8 %. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение психоактивных веществ) пришлось 31,5 % случаев, полового гомосексуального пути – 0,4 %, неуточненного пути – 3,3 % (Рисунок 18).

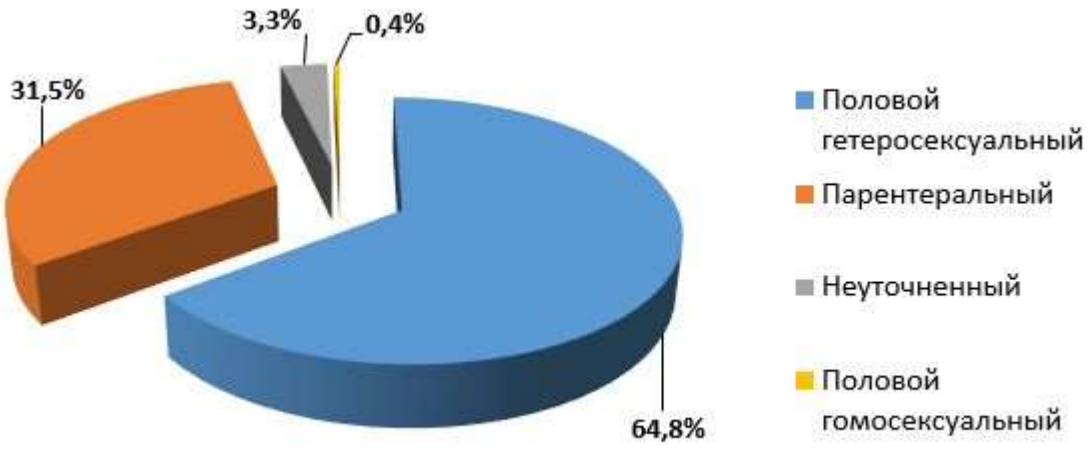


Рисунок 18 – Структура путей передачи ВИЧ-инфекции (n = 271)

У мужчин чаще регистрировали парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – в 50,9 % случаев (78 из 153) против 25,4 % (30 из 118) у женщин ($p < 0,05$).

По результатам ретроспективного анализа степени приверженности к АРТ установлено, что у 48,3 % (131 из 271 абс.) больных имелись пропуски приема препаратов, в т. ч. низкая приверженность отмечена у 31,7 % (86 из 271 абс.) больных; средняя – у 16,6 % пациентов (45 из 271 абс.). Проведен анализ взаимосвязи степени приверженности к АРТ у обследованных больных ВИЧ-инфекцией с различными социальными, гендерными и эпидемиологическими факторами (Рисунок 19).

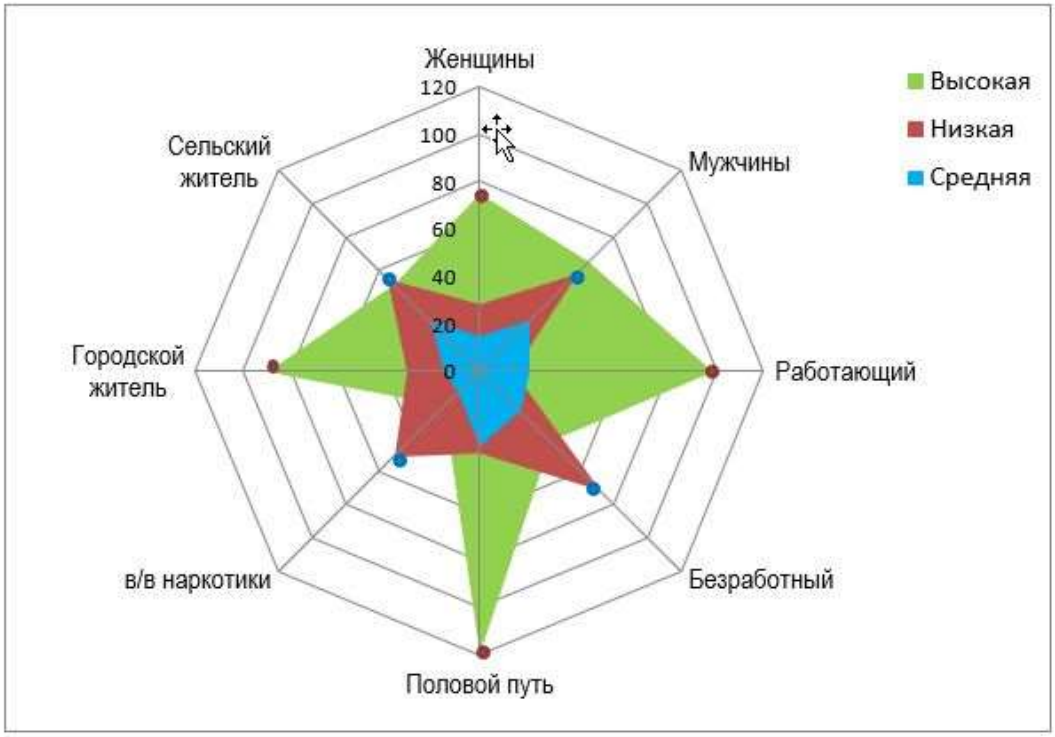
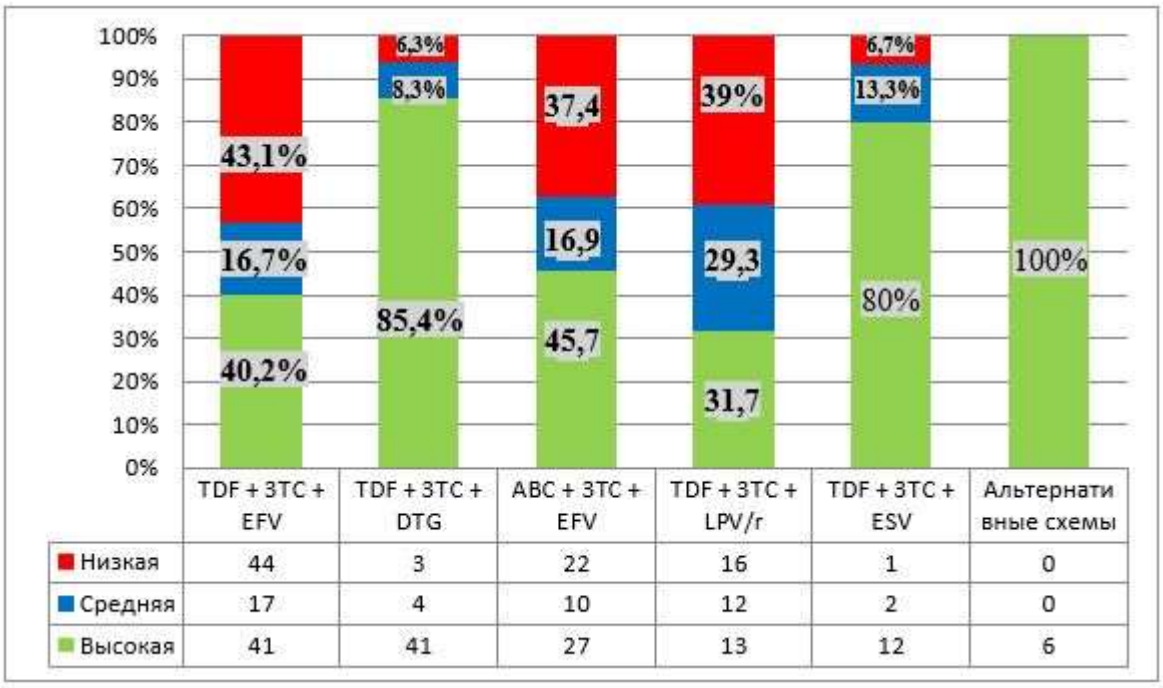


Рисунок 19 – Распределение больных по степени приверженности к АРТ в зависимости от изучаемых факторов в % (n = 271)

Установлено, что наиболее часто нарушения приверженности регистрировались у лиц с парентеральным путем передачи ВИЧ – 75,3 %, по сравнению с половым – 36 % ($p < 0,001$), и у жителей сельской местности –

62,5 %, по сравнению с городскими жителями – 34,1 % ($p < 0,001$). Среди мужчин нарушения приверженности выявлялись чаще, чем у женщин – 57,5 % и 36,4 % соответственно ($p < 0,001$). Также значимым фактором явилось отсутствие постоянного трудоустройства – нарушение приверженности отмечалось у 69,5 % больных этой группы по сравнению с пациентами, имеющими постоянное место работы – 26,3 % ($p < 0,05$). Напротив, высокая приверженность чаще отмечалась у больных женского пола – 63,6 %, по сравнению с мужчинами – 42,5 %; при наличии постоянного трудоустройства – 73,7 % по сравнению с 30,5 % при его отсутствии; при половом пути передачи – 64,0 %, по сравнению с парентеральным путем передачи – 24,7 %; у городских жителей – 65,9 % против 37,5 % у сельских ($p < 0,05$).

Обследованные пациенты получали разные схемы АРТ. Проведен анализ степени приверженности при различных режимах терапии (Рисунок 20).



	TDF + 3TC + EFV	TDF + 3TC + DTG	ABC + 3TC + EFV	TDF + 3TC + LPV/r	TDF + 3TC + ESV	Альтернативные схемы
Низкая	44	3	22	16	1	0
Средняя	17	4	10	12	2	0
Высокая	41	41	27	13	12	6

Рисунок 20 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией с разной приверженностью с учетом режима АРТ (n = 271)

Большинство пациентов (102 из 271 абс.) в качестве терапии первой линии получали схему: Тенофовир 300 мг × 1 р/сут + Ламивудин 300 мг × 1 р/сут + + Эфавиренз 600 мг × 1 р/сут (далее – TDF + 3TC + EFV) – 37,6 %. Доля пациентов с высокой степенью приверженности на этой схеме АРТ составила 40,2 %, средней – 16,7 % и низкой – 43,1 %.

Схему Абакавир 600 мг × 1 р/сут + Ламивудин 300 мг × 1 р/сут + + Эфавиренз 600 мг × 1 р/сут (далее – ABC + 3TC + EFV) получали 21,7 % пациентов (59 из 271 абс.), из которых с высоким уровнем приверженности оказалось 45,7 %, средним – 16,9 % и низким – 37,4 % больных.

Режим терапии в составе: Тенофовир 300 мг × 1 р/сут + Ламивудин 300 мг × 1 р/сут + Долутегравир 50 мг × 1 р/сут (далее – TDF + 3TC + DTG) получали 17,7 % больных (48 из 271 абс.). Доля больных с высокой степенью приверженности составила 85,4 %, средней – 8,3 % и низкой – 6,3 %.

Схему терапии с включением ингибитора протеазы Лопинавир/Ритонавир 200 + 50 мг по 2 таб. × 2 р/сут (далее TDF + 3TC + LPV/r) получали 15,1 % пациентов (41 из 271 абс.), среди которых с высокой приверженностью оказалось 31,7 %, средней – 29,3 % и низкой – 39 %.

Доля пациентов, получавших режим терапии: Тенофовир 300 мг × 1 р/сут + + Ламивудин 300 мг × 1 р/сут + Элсульфавирин 20 мг × 1 р/сут (далее TDF + 3TC + ESV), составила 5,5 % (15 из 271 абс). Высокая степень приверженности на схеме TDF + 3TC + ESV выявлена у 80 %; средняя – у 13,3 % и низкая – у 6,7 % больных.

Часть пациентов получали препараты первой линии альтернативного ряда (2,4 %) – TDF + 3TC + RAL (2 чел.); TDF + 3TC + DRV/r (3 чел.) и Ф-AZT + 3TC + RAL (1 чел.) с высокой степенью приверженности (см. Рисунок 20).

Установлено, что пациенты, получавшие схему TDF + 3TC + DTG, чаще имели высокую степень приверженности (85,4 %), по сравнению с больными на режимах терапии TDF + 3TC + EFV и TDF + 3TC + LPV/r (42,1 % и 31,7 % соответственно) ($p < 0,001$). Напротив, низкая приверженность наиболее часто

регистрировалась на режимах TDF + 3TC + EFV – 43,1 %, ABC + 3TC + EFV – 37,4 % и TDF + 3TC + LPV/r – 39 % по сравнению с больными, получающими схемы TDF + 3TC + DTG – 6,3 % и TDF + 3TC + ESV – 6,7 % ($p < 0,001$).

6.2 Распространённость приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусной терапии. Генетическая вариабельность вируса иммунодефицита человека

По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 54,6 % обследованных с вирусологической неудачей АРТ (148 из 271 абс.). Из числа 148 резистентных вариантов ВИЧ-1 чаще других выявляли сочетание мутаций устойчивости к препаратам из группы НИОТ и ННИОТ – в 60,1 % (89 абс.) случаев. Изолированные мутации к НИОТ встречались в 15,5 % (23 абс.); к ННИОТ в 12,2 % (18 абс.). Сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ингибиторы интегразы (ИИ) установлено у 4,1 % больных (6 абс.). Доля пациентов с устойчивостью к НИОТ и ИП (ингибиторы протеазы) составила 2 % (3 абс.); НИИОТ + ИИ у 1,4 % (2 абс.). Комбинация мутаций сразу к трем классам препаратов выявлена у 6 больных: НИОТ + ННИОТ + ИИ 2,7 % (4 абс.) и НИОТ + ННИОТ + ИП (2 абс.). У одного пациента (0,6 %) зарегистрирована изолированная мутация к ИИ (Рисунок 21).

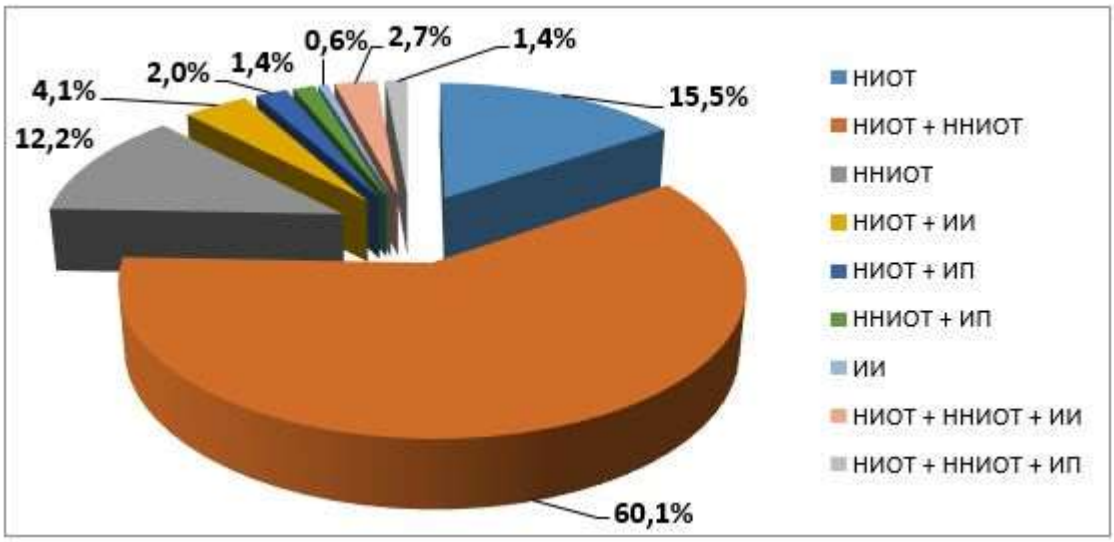


Рисунок 21 – Распределение исследованных вариантов ВИЧ-1 по спектру сформированной резистентности к классам антиретровирусных препаратов (%, n = 148)

Среди всех резистентных вариантов ВИЧ (n = 148) наиболее часто встречались следующие мутации к препаратам из группы НИОТ: M184V – 56,1 %, K75R – 14,2 %, и L74V в 12,8 % случаев. К препаратам из группы ННИОТ чаще регистрировались мутации K103N (37,8 %) и E138A (18,9 %). Мутации, обусловливающие резистентность к препаратам из группы ИИ, в основном, были представлены R263K (2,1 %), N155H (2,8 %) и T97A (3,4 %), а в 2022 году впервые выявлен вариант ВИЧ-1 с сочетанием сразу 4 мутаций к ИИ: E138K + G140A + S147G + Q148K.

Резистентные к ИП варианты мутаций представлены M46I (2,8 %) и T74P (2,8 %). Распределение всего спектра выявленных мутаций резистентности ВИЧ представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Разнообразие и частота выявленных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (n = 148)

Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ и частота их выявления (n, %)				
M41L (n = 8)	D67N (n = 6)	Y115F (n = 14)		
5,4	4,1	9,5		
K65R (n = 21)	M184I (n = 13)	K70N (n = 4)		
14,2	8,7	2,8		
K70E (n = 8)	T215F (n = 5)			
5,4	3,4			
V75M (n = 5)	L74V (n = 19)	M184V (n = 83)		
3,4	12,8	56,1		
L210W (n = 1)	E44D (n = 2)	K219E (n = 8)		
0,7	1,4	5,4		
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ и частота их выявления (n, %)				
K103N (n = 56)	E138A (n = 28)	Y181C (n = 22)	V108I (n = 8)	V106I (n = 8)
37,8	18,9	14,8	5,4	5,4
K238T (n = 2)	L100I (n = 4)	M230L (n = 4)	K101E (n = 6)	A98G (n = 11)
1,4	2,8	2,8	4,1	7,4
P225H (n = 20)	G190S (n = 10)	H221Y (n = 11)	F227L (n = 1)	V179E (n = 14)
13,5	6,8	7,4	0,7	9,5
Y188L (n = 4)				
2,8				
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ИИ и частота их выявления (n, %)					
R263K (n = 3)	E92Q (n = 3)	N155H (n = 4)	Y143H (n = 4)	E138K (n = 3)	G140A (n = 3)
2,1	2,1	2,8	2,8	2,1	2,1
S147G (n = 4)	Q148K (n =3)	T97A (n = 5)			
2,8	2,1	3,4			
Y143S (n = 1)	G149A (n = 1)				
0,7	0,7				
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ИП и частота их выявления (n, %)				
M46I (n = 4)	F35L (n = 3)	M46L (n = 3)	T74P (n = 4)	V82A (n = 1)	
2,8	2,1	2,1	2,8	0,7	

Примечание: НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы; ИИ – ингибиторы интегразы.

Генотипирование исследованной выборки ВИЧ-1 выявило 4 генетических варианта – субтип А (14,7 %), субтип В (1,3 %), CRF03_AB (0,4 %), CRF63_02A (81,9 %), – и уникальные рекомбинантные варианты, образованные с участием субтипа А6 и CRF02_AG (1,7 %). Резистентные варианты ВИЧ-1 встречались чаще у лиц, инфицированных вирусом генотипа CRF63_02A – 62,4 % (121 из 194 абс.), по сравнению с другими генотипами вируса – 23,3 % (10 из 43 абс.); ($p < 0,001$). Все выявленные случаи резистентности ВИЧ к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы зарегистрированы только среди больных с генотипом ВИЧ CRF63_02A.

6.3 Генетические барьеры к резистентности и их влияние на вирусологический ответ в зависимости от схемы лечения

Проведен анализ генетических барьеров к резистентности и их влияния на вирусологический ответ в зависимости от схемы АРТ, анализ частоты развития мутаций резистентности ВИЧ к АРП и степени приверженности к АРТ при использовании схем с различным генетическим барьером к устойчивости.

К схемам с низким генетическим барьером к устойчивости отнесены: ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + EFV.

Схема ABC + 3TC + EFV

Среди 59 пациентов, получавших схему лечения ABC + 3TC + EFV в качестве первой линии, резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у большинства инфицированных – 84,7 % (50 из 59 абс.). Более чем у половины больных с выявленной лекарственной устойчивостью возбудителя ($n = 50$) имелись нарушения приверженности – низкая у 44 % (22 из 50 абс.) и средняя 20 % (10 из 50 абс.). Доля людей с высокой приверженностью к АРТ составила 36 % (18 из 50 абс.). Среди 9 больных, у которых не зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушений приверженности не выявлено.

Согласно профилю лекарственной устойчивости (Таблица 8), самые «уязвимые» позиции в схеме ABC + 3TC + EFV выявлены у препаратов абакавир и

ламивудин – 47,5 %, преимущественно за счет развития мутации M184V и M184I.

Таблица 8 – Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в схеме ABC + 3TC + EFV (n = 59)

АРП	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Абакавир	28	47,5	0	0	3	5,0	28	47,5
Ламивудин	28	47,5	0	0	3	5,0	28	47,5
Зидовудин	0	0	1	1,7	3	5,0	55	93,3
Эфавиренз	23	38,9	2	3,4	5	8,5	29	49,2
Невирапин	23	38,9	2	3,4	5	8,5	29	49,2
Этравирин	1	1,7	1	1,7	2	3,4	55	93,2
Доравирин	2	3,4	2	3,4	0	0	55	93,2
Рилпивирин	0	0	0	0	3	5,0	56	95
Лопинавир/ритонавир	0	0	0	0	0	0	59	100
Тенофовир	2	3,4	2	3,4	2	3,4	53	89,8
Примечание: АРП – антиретровирусные препараты.								

Резистентность к зидовудину установлена у 6,7 % больных. Перекрестная резистентность к тенофовиру зарегистрирована у 6 больных (10,4 %) за счет мутации K65R в комбинации с M184V и другими. Среди ННИОТ наиболее часто выявляли устойчивость к препаратам эфавиренз и невирапин – 38,9 % за счет формирования мутации K103N как изолированной, так и в сочетании с другими. Перекрестная резистентность к ННИОТ 2-го поколения встречалась редко – к этравирину (6,8 %), доравирину (6,8 %), рилпивирину (5 %), преимущественно за счет сочетания мутаций V106I, A98G, H221Y, Y181C. Устойчивости к препаратам из группы ИИ и ИП выявлено не было.

Схема TDF + 3TC + EFV

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + 3TC + EFV в качестве первой линии (n = 102), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 78,4 % (80 из 102 абс.). У большинства пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя

(n = 80) имелись нарушения приверженности – низкая у 52,5 % (42 из 80 абс.) и средняя у 17,5 % (14 из 80 абс.). Доля людей с высокой приверженностью составила 30 % (24 из 80 абс.). Среди 22 больных, у которых не было зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушений приверженности не выявлено у 77,3 % (17 из 22 абс.); средняя – у 13,6 % (3 из 22 абс.) и низкая – у 9,1 % (2 и 22 абс.).

Согласно профилю лекарственной устойчивости (Таблица 9), среди препаратов из группы НИОТ в схеме TDF + 3TC + EFV наиболее часто регистрировали мутации к ламивудину и абакавиру – 59,8 %, преимущественно за счет развития мутации M184V/I. Резистентность к тенофовиру за счет развития мутаций K65R и K70E выявлена у 26 вариантов ВИЧ-1 (25,3 %), что чаще, чем в группе, получающей схему ABC + 3TC + EFV ($p < 0,05$). Резистентность к зидовудину встречалась в 1,9 % случаев. Среди ННИОТ достоверно реже, чем в группе ABC + 3TC + EFV, регистрировалась устойчивость к эфавирензу и невирапину – 25,4 % за счет формирования мутации K103N как изолированной, так и в сочетании с другими ($p < 0,05$). Перекрестная резистентность к ННИОТ 2-го поколения встречалась редко: к этравирину – в 2,8 %, к доравирину – в 3,7 %, к рилпивирину – в 2,8 %, преимущественно за счет сочетания мутаций V106I, A98G, H221Y, Y181C. Устойчивости к препаратам из групп ИИ и ИП выявлено не было.

Таблица 9 – Профиль описанной лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам при использовании схемы с включением TDF + 3TC + EFV (n = 102)

АРП	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Абакавир	4	3,9	0	0	57	55,9	41	40,2
Ламивудин	45	44,1	0	0	16	15,7	41	40,2
Зидовудин	0	0	0	0	2	1,9	100	98,1

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Эфавиренз	16	15,7	4	3,9	6	5,8	76	74,6
Невирапин	16	15,7	4	3,9	6	5,8	76	74,6
Этравирин	2	1,9	1	0,9	0	0	99	97,2
Доравирин	3	2,8	0	0	1	0,9	98	96,3
Рилпивирин	2	1,9	0	0	1	0,9	99	97,2
Лопинавир/ритонавир	0	0	0	0	0	0	102	100
Тенофовир	14	13,7	9	8,8	3	2,8	80	74,7
Примечание: АРП – антиретровирусные препараты.								

К схемам с высоким генетическим барьером к устойчивости отнесены: TDF + 3TC + DTG и TDF + 3TC + LPV/r.

Схема TDF + 3TC + DTG

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + 3TC + DTG в качестве первой линии (n = 48), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 16,7 % (8 из 48 абс.), что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + + EFV($p < 0,05$). У большинства пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 (n = 8) имелись нарушения приверженности – низкая 37,5 % (3 из 8 абс.) и средняя 50,0 % (4 из 8 абс.). Среди 40 больных, у которых не было зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушений приверженности не было. Согласно профилю лекарственной устойчивости, среди препаратов из группы ИИ в схеме TDF + 3TC + DTG зарегистрировано 4 резистентных варианта ВИЧ, преимущественно за счет развития мутации E138K, G140A, S147G, Q148K. Из группы НИОТ: устойчивость к тенофовиру за счет развития мутаций K65R и K70E выявлена у 2 вариантов ВИЧ-1; к ламивудину и абакавиру – также у 2 вариантов ВИЧ-1 за счет развития мутации M184V. Резистентность на зидовудин не была зарегистрирована.

Схема TDF + 3TC + LPV/r

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + 3TC + LPV/r в качестве первой линии (n = 41), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 9,8 % (4 из

41 абс.), что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + + EFV ($p < 0,05$). Анализ уровня приверженности в данной группе показал, что у всех пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 ($n = 4$) имелись нарушения приверженности – низкая в 100 % случаев. Среди 37 больных, у которых не было зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушения приверженности выявлены у 24 пациентов: низкая и средняя по 32,4 % соответственно. Доля людей с высокой приверженностью составила 35,2% (13 из 37 абс.). Согласно профилю лекарственной устойчивости – среди препаратов из группы ИП в схеме TDF + 3TC + LPV/r зарегистрировано 4 резистентных варианта ВИЧ, преимущественно за счет развития мутаций M46I и T74P. Интересно отметить, что все выявленные резистентные к ИП варианты ВИЧ выявлены в 2022 году. Из группы НИОТ: устойчивость к тенофовиру не выявлена; к ламивудину и абакавиру – у 1 варианта ВИЧ-1 за счет развития мутации M184V. Резистентность к зидовудину не зарегистрирована.

6.4 Общая характеристика обследованной группы (первичная резистентность) и эпидемиологические данные

Выполнено обследование 119 больных с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в возрасте от 22 до 66 лет, наблюдавшихся в период с мая по декабрь 2021 г. в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска.

Среди 119 обследованных пациентов преобладали мужчины – 68,1 % ($n = 81$). Возраст пациентов составил в среднем (39,40 ± 2,95) года. По результатам эпидемиологического расследования установлено, что у 119 больных доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 61,3 %. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 32,7 % случаев, полового гомосексуального пути – 0,8 %, неуточненного пути – 5,2 % (Рисунок 22).

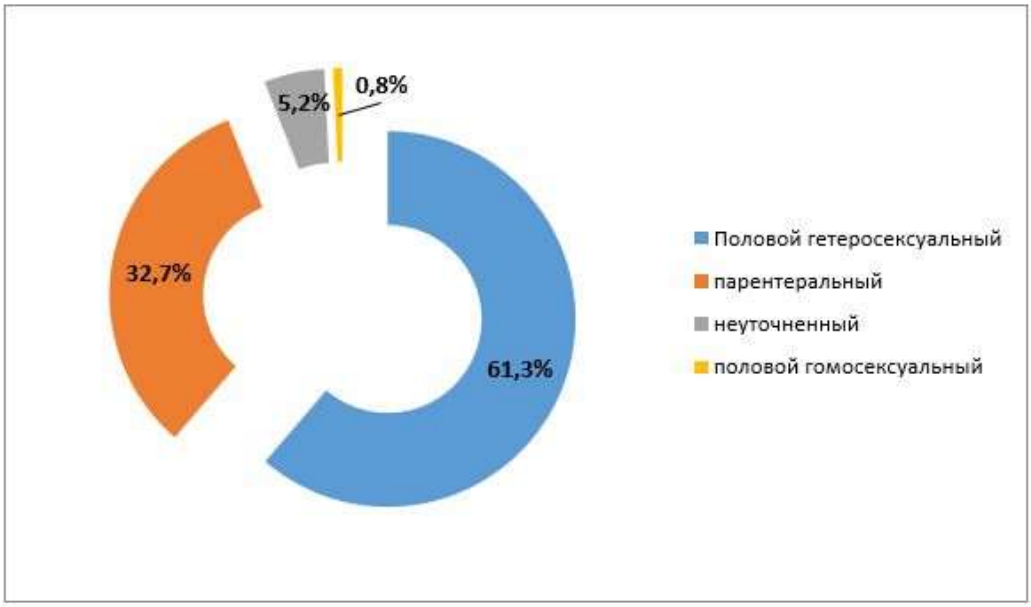


Рисунок 22 – Распределение обследованных больных по пути передачи ВИЧ-инфекции (n = 119)

Интересно отметить, что у мужчин достоверно чаще регистрировался парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – в 40,7 % случаев (33 из 81 абс.) против 15,8 % (6 из 38 абс.) у женщин ($p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний).

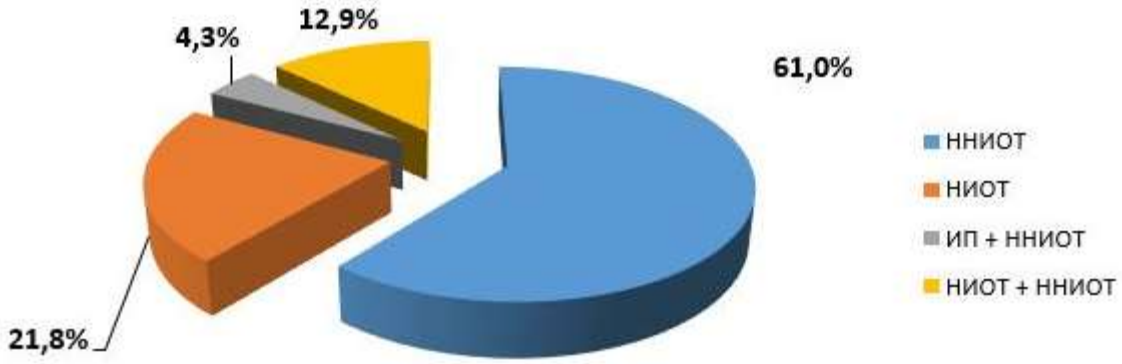
6.5 Распространенность первичной резистентности и молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1

У 110 больных выполнено генотипирование ВИЧ-1 и выявлено 5 генетических вариантов ВИЧ: субтип А6 (12,8 %), субтип В (1,8 %), CRF63_02A6 (80,9 %), CRF01_AE (1,8 %), CRF02_AGFSU (0,9 %) и два варианта уникальных рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипа А6 и CRF63_02A6 (по 0,9 %). Лица, у которых были выделены URF ВИЧ-1, являлись потребителями инъекционных наркотических препаратов (ЛУИН). Вариант ВИЧ-1 CRF01_AE, близкий к вирусам из Китая и обладающий высоким уровнем резистентности к эфавирензу, невирапину и средним к доравирину, был

обнаружен у мужчины 23 лет, который посещал Среднюю Азию. ВИЧ-1 CRF01_AE, кластеризующийся с вирусами из Таиланда и Вьетнама, был выявлен у мужчины 62 лет, инфицированного при гетеросексуальных контактах, но не выезжавшего за рубеж. Среднеазиатский ВИЧ-1 CRF02_AGFSU был найден у женщины 56 лет, инфицированной половым путем.

Согласно основному перечню мутаций, подлежащих надзору за первичной резистентностью ВИЧ-1 (МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам от 20.08.2013»), обнаружено 16 резистентных вариантов ВИЧ-1, т. е. 13,4 % от всей обследованной группы больных. По совокупности всех выявленных мутаций (в том числе подлежащих надзору) первично резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены в 19,3 % случаев (23 из 119).

Чаще других регистрировались изолированные мутации к препаратам из группы ННИОТ – в 61,0 % (14 из 23). Изолированные мутации к НИОТ встречались в 21,8 % (5 из 23), сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ННИОТ – в 12,9 % (3 из 23), к ингибиторам протеазы (ИП) + ННИОТ – в 4,3 % (1 из 23) случаев (Рисунок 23).



Примечание: ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы.

Рисунок 23 – Распределение резистентных вариантов ВИЧ-1 по классам препаратов (n = 23)

Достоверной разницы между частотой встречаемости мутаций для вирусов субтипа A6 и CRF63_02A6 не выявлено, однако стоит отметить, что для ВИЧ-1 субтипа A6 был зарегистрирован только один вариант мутации – V179E (2 из 15 абс.).

Установлено, что среди резистентных ВИЧ (n = 23) наиболее часто встречалась мутация K103N – одна (30,6 %) и в сочетании с P225H и K70T (по 4,3 %). Зарегистрированы единичные мутации – Y181C, V106I, Y115F и D67N. Среди комбинаций мутаций выявлены D67E + V179E и T74P + E138G (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение выделенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (n = 23)

Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ и частота их выявления в %				
M41L (n = 3)		D67N (n = 1)		Y115F (n = 1)
13,2		4,3		4,3
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ и частота их выявления в %				
K103N (n = 7)	E138A (n = 3)	Y181C (n = 1)	V108I (n = 2)	V106I (n = 1)
30,6	13,2	4,3	8,6	4,3
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ + ННИОТ и частота их выявления в %				
K103N + P225H (n = 1)		D67E + V179E (n = 1)		K103N + K70T (n = 1)
4,3		4,3		4,3
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ + ИП и частота их выявления в %				
T74P + E138G (n = 1)				
4,3				
Примечание: НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы.				

Большинство больных с резистентными вариантами ВИЧ-1 были инфицированы парентеральным путем – 69,5 % (16 из 23 абс.), на долю полового пути пришлось 26,2 % (6 из 23 абс.), неуточненного пути – 4,3 %. Важно отметить, что вариант ВИЧ-1 CRF01_AE, близкий к вирусам из Китая и обладающий высоким уровнем резистентности к эфавирензу, невирапину и

средним – к дораверину, был обнаружен у посещавшего Среднюю Азию мужчины 23 лет, инфицированного, с его слов, при гетеросексуальных контактах.

6.6 Профиль первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам

На основании выявленных мутаций ВИЧ-1 был составлен профиль резистентности вируса для каждого пациента относительно препаратов групп НИОТ, ННИОТ и ИП (Таблица 11). Наиболее часто высокий уровень устойчивости выявлялся к препаратам группы ННИОТ – эфавирензу (7,5 %) и невирапину (8,4 %). Средний уровень устойчивости в единичных случаях был зарегистрирован к препаратам этравирин, рилпивирин и эфавиренз (по 0,8 %). В группе ИП выявлена низкая устойчивость к препарату лопинавир/ритонавир.

Таблица 11 – Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам в общей группе (n = 119)

АРВТ	Выявленная устойчивость ВИЧ							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Абакавир	1	0,8	0	0	0	0	118	99,2
Ламивудин	0	0	0	0	0	0	119	100
Зидовудин	0	0	0	0	5	4,2	114	95,8
Эфавиренз	9	7,5	1	0,8	0	0	109	91,7
Невирапин	10	8,4	0	0	2	1,6	107	90
Этравирин	0	0	1	0,8	3	2,4	115	96,8
Доравирин	0	0	0	0	2	1,6	117	98,4
Рилпивирин	0	0	1	0,8	2	1,6	116	97,6
Лопинавир/ритонавир	0	0	0	0	1	0,8	118	99,2
Дарунавир/ритонавир	0	0	0	0	0	0	119	100

Примечание: АРВТ – антиретровирусная терапия.

ГЛАВА 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫХ МЕР И НОВЫХ ПРАКТИК ПО БОРЬБЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

7.1 Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию лиц, поступающих на стационарное лечение в медицинские организации Новосибирской области

В основе раннего выявления ВИЧ-инфекции у населения лежит расширение охвата скрининговым обследованием на антитела к ВИЧ. Одним из индикаторов эффективно проводимого скрининга на ВИЧ-инфекцию является показатель выявляемости, который измеряется отношением числа лиц из групп населения, у которых впервые выявлена ВИЧ-инфекция, к численности протестированных на антитела к ВИЧ в данной группе населения в это же время на 100 тысяч человек. Наиболее высокий показатель выявляемости регистрируется среди лиц, относящихся к уязвимым группам, и среди пациентов, поступающих на стационарное лечение в медицинские организации, в особенности в отделения гнойной хирургии и травматологии, а также в инфекционные стационары.

С целью увеличения охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию и повышения уровня выявляемости издан Приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 15.10.2019 № 3429 «О дополнительных мерах по увеличению охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию в государственных медицинских организациях Новосибирской области», в рамках которого внедрялось обязательное обследование на ВИЧ-инфекцию всех, поступающих на стационарное лечение, если их ВИЧ-статус неизвестен в течение одного года. Динамика количества обследованных лиц в периоде с 2016 по 2022 год представлена на Рисунок 24.

Так, по данным отчетной формы № 4, в период с 2016 по 2018 год количество обследованных пациентов стационаров варьировало от 13 289 до 19 922, и средний ежегодный прирост обследованных составлял 13,3 %. После

утверждения приказа Минздрава НСО № 3429 в период с 2020 года наблюдается значительное увеличение охвата пациентов данной группы скрининговым обследованием на ВИЧ, так в 2020 г. обследовано 67 922, что на 241 % больше, чем в 2018 г. – 19 922 обследований. В 2021 и 2022 гг. объем обследований также увеличивался на 31,2 % и 3,3 % соответственно по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. В 2019–2022 гг. было выявлено 658 новых случаев лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции.

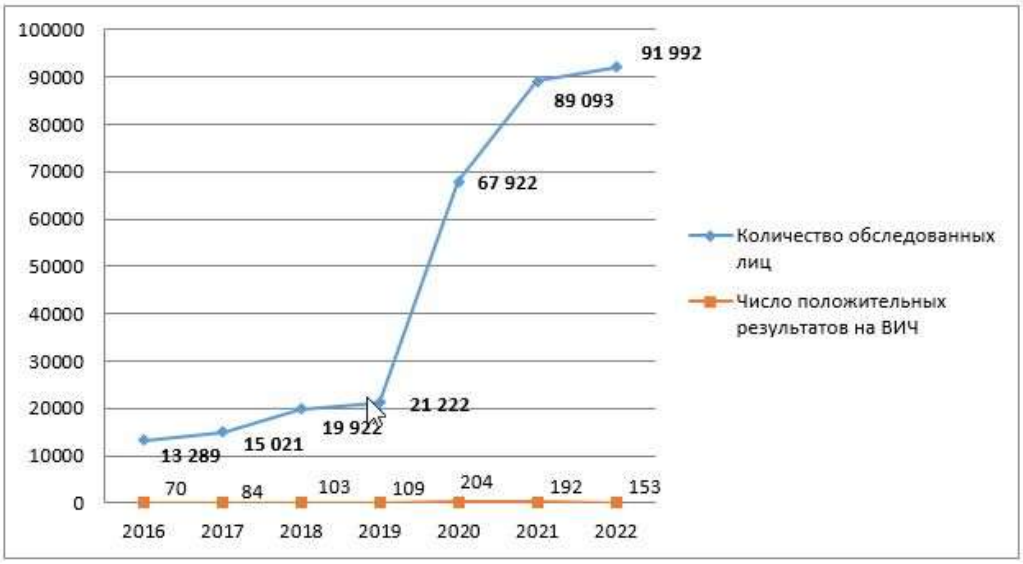


Рисунок 24 – Динамика количества пациентов стационаров, охваченных обследованием на ВИЧ в Новосибирской области

7.2 Охват диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией

В Новосибирской области, помимо рутинных методов привлечения больных к диспансерному наблюдению и АРТ, таких как взаимодействие с другими медицинскими организациями, направление уведомлений по защищенному каналу связи, активный вызов пациентов, поиск информации по пациентам, не посещающим Центр СПИД в медицинской информационной системе; с 2019 года разработана система информирования Центра СПИД по защищенному каналу связи VipNet обо всех пациентах с ВИЧ-инфекцией,

поступающих на стационарное лечение в медицинские организации Новосибирской области вне зависимости от профиля основного заболевания (кардиология, хирургия, неврология и др.). Помимо паспортной части (ФИО, дата рождения, адрес фактический, адрес регистрации) в Центр СПИД также направляются данные объективного осмотра и анамнез основного заболевания. Данная система закреплена Приказом министерства здравоохранения Новосибирской области № 3505 «О совершенствовании мероприятий по увеличению охвата ВИЧ-инфицированных пациентов диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией».

Полученная информация анализируется специалистами Центра СПИД, и проводится актуализация данных. В ответ по защищенному каналу связи VipNet специалисты Центра СПИД направляют лечащему врачу рекомендации по дообследованию и дополнительной тактике ведения пациента с учетом наличия у него ВИЧ-инфекции. При необходимости организуется обследование, консультирование и назначение лечения врачом Центра СПИД. Таким образом, выстроена система, которая позволяет проводить работу по привлечению к диспансерному наблюдению и АРВТ не только на базе Центра СПИД и инфекционного стационара, но и на базе других учреждений.

За период 2019–2022 гг. в рамках приказа № 3505 от медицинских организаций Новосибирской области в Центр СПИД направлено 6 938 уведомлений о факте поступления на стационарное лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией, среди которых 60,8 % (4 221 из 6 938 абс.) уже находились на диспансерном наблюдении и принимали АРТ; 24,7 % не состояли на диспансерном учете и не принимали АРТ (1 713 из 6 938 абс.); 14,5 % состояли на диспансерном учете, но прервали лечение на срок более чем 3 мес. (1 004 из 6 938 абс.). Таким образом, доля пациентов, требующих проведения мероприятий по повышению уровня приверженности и привлечения к АРТ, составила 39,2 % (2 717 из 6 939 абс.).

Из 2 717 больных, после проведенных мероприятий по привлечению к диспансерному наблюдению (консультация психолога; активный вызов; равное

консультирование), возобновили АРТ 18,9 % пациентов (514 из 2 717 абс.); впервые начали прием АРТ – 36,5 % (991 из 2 717 абс.). У 10,2 % зарегистрирован повторный отрыв от лечения (278 из 2 717 абс.). Не обратились в Центр СПИД после всех проведенных мероприятий – 34,4 % больных ВИЧ-инфекцией (934 из 2 717 абс.) (Рисунок 25).

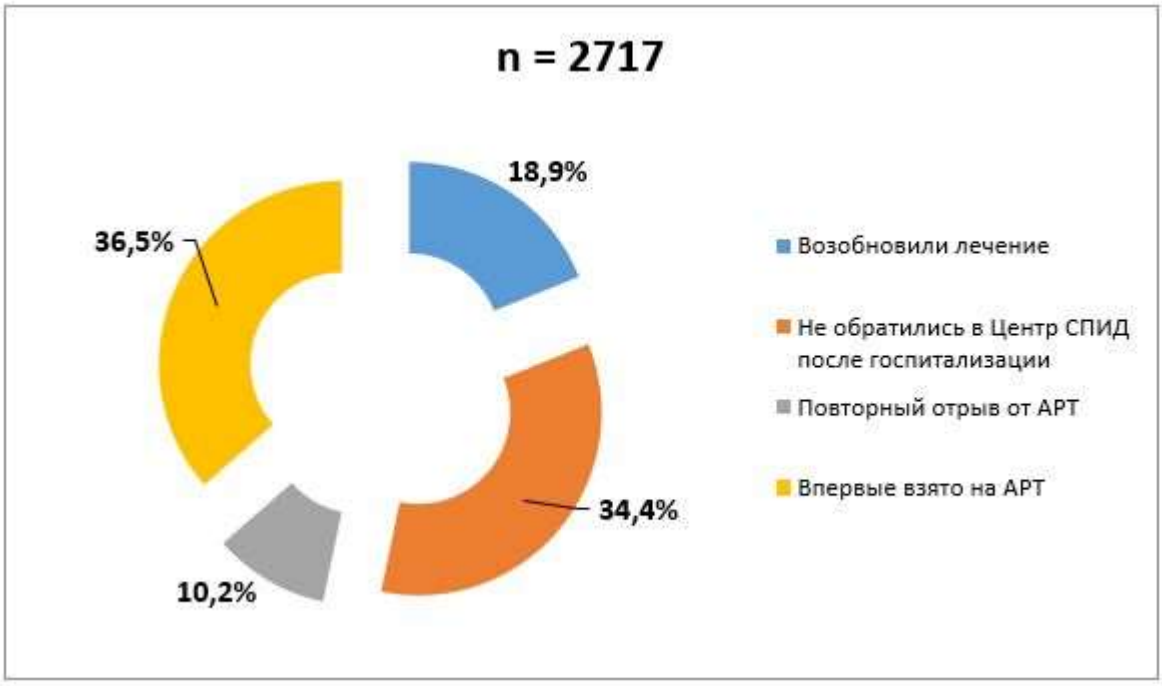


Рисунок 25 – Результаты мероприятий по привлечению пациентов к диспансерному наблюдению в рамках приказа Минздрава НСО № 3505

7.3 Реализация опыта семейного сопровождения на базе Центра СПИД

Одной из наиболее сложных категорий больных ВИЧ-инфекцией являются дети и подростки. Дети раннего возраста имеют абсолютную зависимость от приверженности к лечению родителей, а подростки в силу возрастных характерологических особенностей часто прерывают назначенное лечение [9; 198; 258].

На базе Центра СПИД проведен анализ амбулаторных карт 45 детей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», у которых в 2021 г. были

зарегистрированы факты нарушения приверженности к АРТ и определяемый уровень вирусной нагрузки. У всех пациентов оценивались социально-демографические факторы и наличие психологических проблем: проживание в неполной семье; нахождение в учреждениях социальной защиты; конфликтные ситуации в семье, а также динамика основных лабораторных показателей (количество СД4-лимфоцитов и вирусная нагрузка РНК ВИЧ) на фоне проводимой АРТ. При анализе социально-демографических факторов установлено, что из числа 45 детей с низкой приверженностью к АРТ 60 % (27 из 45 абс.) проживают в неполных семьях; 13,3 % находятся под опекой или в приемных семьях (6 из 45 абс.) и только 26,7 % детей живут в полных семьях (12 из 45 абс.). Возраст родителей варьировал от 23 до 45 лет и, в среднем, составил (30,5 ± 2,9) года. Имеют официальное трудоустройство 28,8 % родителей; у 24,4 % есть регулярные «подработки» или «неофициальная» занятость; собственное ИП (индивидуальное предпринимательство) или самозанятость – у 8,8 % родителей, и 38 % затруднились назвать свой источник доходов. Анализ приверженности ВИЧ-инфицированных родителей к АРТ показал, что лишь у 15,5 % зарегистрирована высокая степень приверженности и неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ более 6 месяцев, у остальных родителей (84,5 %) имеются нарушения или отсутствие приема АРТ, в то время как посещение врача-инфекциониста с ребенком проводится регулярно.

Учитывая полученные результаты, а также высокую зависимость детей, особенно младшего возраста, от приверженности родителей к АРТ, с целью улучшения качества оказания медицинской помощи был издан локальный приказ по ГБУЗ НСО «ГИКБ №1» № 247 «Об организации семейного сопровождения в отделении «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1». Основной принцип – наблюдение всей семьи у одного врача. Такой подход способствует улучшению внутрисемейного микроклимата и существенно улучшает приверженность детей и родителей. Для данной группы пациентов (беременные; дети; родители детей с ВИЧ-инфекцией) имеется отдельный процедурный кабинет и регистратура для сокращения времени ожидания приема

специалистов. Психологическую поддержку пациентов обеспечивает мультидисциплинарная команда в составе врача, психолога, специалиста по социальной работе, невролога, равного консультанта. Имеется индивидуальный график посещения психолога и специалиста по социальной работе как детей, так и родителей. В рамках семейного наблюдения проводится психологическое обследование всех детей (тестирование) с последующим назначением нейровизуализации.

Помимо диспансерного наблюдения и лечения основного заболевания (ВИЧ-инфекция), в соответствии с требованием Клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у детей», на базе поликлиники Центра СПИД во взаимодействии с медицинскими организациями НСО организована комплексная система профилактики и диагностики соматической неинфекционной патологии и психологических нарушений у детей с ВИЧ-инфекцией. В частности, проводится оценка психического статуса детей разного возраста (тест Векслера); нейровизуализация; осмотр специалистов ЛОР, невролога; дерматолога, гастроэнтеролога; детского кардиолога; социальное сопровождение подростков и группы поддержки; повышение мотивации к физической активности и занятиям спортом.

За 4 месяца функционирования семейного сопровождения 17 родителей возобновили регулярный прием АРТ, и 9 – начали лечение. По сравнению с результатами предыдущего анализа доля родителей, получающих АРТ и имеющих высокую приверженность, увеличилась с 15,5 % до 77,3 %. Среди 45 детей, имеющих ранее определяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ на фоне АРТ, у 20 % (9 абс.) в течение 3 месяцев регистрируется неопределяемый уровень вирусной нагрузки, а у 6 детей – в течение 2 месяцев.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в мире и в России определяет непреходящий научный интерес специалистов к различным аспектам данного заболевания в отдельных регионах страны. Этот интерес обусловлен еще и тем, что с увеличением доступа к эффективной профилактике, диагностике, лечению, в том числе при оппортунистических инфекциях, ВИЧ-инфекция стала управляемым хроническим заболеванием, позволяющим людям, живущим с ВИЧ, вести долгую и здоровую жизнь. В настоящее время Сибирский Федеральный округ является одним из высоко пораженных по ВИЧ-инфекции округов в Российской Федерации. Показатель заболеваемости в СФО составляет 62,7 на 100 тыс. населения и превышает среднероссийский (по данным на 2023 год). В рейтинге регионов СФО по уровню заболеваемости Новосибирская область (НСО) занимает 6-е место – 45,0 на 100 тыс. населения (более высокие показатели зарегистрированы в Красноярском крае; Алтайском крае; Томской, Иркутской и Кемеровской областях).

В СФО преобладает половой путь передачи инфекции, доля которого составила 76,8 %; наиболее вовлечённой в эпидпроцесс группой остаются мужчины в возрасте 25–45 лет. Большой вклад в рост заболеваемости вносит высокий уровень внутренней миграции жителей СФО [53].

В каждом субъекте федерального округа функционирует центр по профилактике и борьбе со СПИД. В 9 субъектах региональные центры СПИД представлены самостоятельными амбулаторно-поликлиническими учреждениями. В Новосибирской области с 2016 года центр СПИД структурно входит в состав Городской инфекционной клинической больницы и имеет стационарные койки. Реорганизация службы противодействия ВИЧ-инфекции в виде слияния центра СПИД и ГИКБ способствовала улучшению качества и повышению доступности оказания медицинской помощи по профилю «ВИЧ-инфекция» за счет существенного увеличения количества специализированных коек для лечения больных ВИЧ-инфекцией, расширения лабораторно-диагностической базы (в том

числе приобретения нового оборудования). Кроме того, в 2020 г. произошло расширение площадей медицинского учреждения с 323 кв. м до 1 047 кв. м за счет переезда подразделения в новое здание.

Известно, что увеличение охвата пациентов антиретровирусной терапией приводит к значительному снижению уровня заболеваемости и смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией [53; 247], однако случаи тяжелого течения ВИЧ-инфекции у больных с низкой приверженностью к лечению продолжают регистрироваться [185]. В частности, в Новосибирской области – одном из лидирующих по заболеваемости ВИЧ регионе в России, среди оппортунистических заболеваний наиболее часто в структуре смертности занимают патологические процессы в ЦНС и туберкулез. Данный факт требует дополнительного изучения, а также высокой настороженности профильных специалистов по вопросам своевременной диагностики поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией. Проблема субтип-специфических различий в течении ВИЧ-инфекции, вызванной отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1, является малоизученной [76].

В связи с высокой вариабельностью многих вторичных агентов и их генетической изменчивости с приобретением новых патогенных свойств и лекарственной устойчивости, проявления вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией могут измениться к более агрессивному течению. Данный факт требует изучения региональных особенностей и вторичных заболеваний с целью разработки и внедрения новых методов ранней диагностики и лечения [93; 130].

В связи с доминированием туберкулеза легких и ЦНС среди вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, в совершенствовании оказания медицинской помощи важное место занимает химиопрофилактика (ХП) данного заболевания. Эффективность ХП туберкулеза, несмотря на существующие с 2016 г. методические рекомендации по ее обязательному назначению всем больным ВИЧ-инфекцией, недостаточно отражена в литературных данных.

С учетом прошедшей пандемии COVID-19 ее возможного влияния на иммунные и клинические характеристики многих инфекционных и

неинфекционных состояний требуется дальнейшее изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммунодефицита, моно- и сочетанного поражения легких SARSCoV2 и вторичными инфекциями.

В настоящее время не представляется возможным точно определить количество больных, имеющих нарушения приверженности к антиретровирусной терапии. Учитывая данный факт, важной задачей является выявление факторов риска, существенно влияющих на степень приверженности больных ВИЧ-инфекцией к лечению еще до его начала, с целью проведения ранних мероприятий, направленных на формирование высокого уровня комплаентности (психологическая поддержка; мотивационное консультирование).

Вопросы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам обсуждаются в отечественной и мировой литературе, однако большинство исследований, посвященных резистентности ВИЧ-1, направлены на изучение возникновения и распространения различных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 без анализа взаимосвязи частоты их возникновения с используемыми схемами терапии, а также без оценки генетического барьера к развитию резистентности отдельных лекарственных препаратов и широко используемых схем лечения [47; 205].

Отсутствие данных о распространенности первичной и приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам, а также информации о генетических барьерах различных схем лечения приводило к неопределенности и возможным ошибкам при выборе предпочтительных схем лечения.

Целью настоящего исследования явилось установление клинических и молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-инфекции в Новосибирской области, распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению; определение эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией.

Первая задача исследования включала проведение анализа эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новосибирской области (НСО) и изучение структуры и порядка организации медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией. Для оценки динамики основных статистических показателей использовалась официальная отчетная информация и статистические формы, утверждённые нормативно-правовыми актами Российской Федерации.

Сибирский Федеральный округ является одним из высокопораженных по ВИЧ-инфекции округов в России. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в СФО составляет 62,7 на 100 тыс. населения и превышает среднероссийский (по данным на 2023 г.). В рейтинге регионов СФО по уровню заболеваемости НСО занимает 6-е место – 45,0 на 100 тыс. населения (более высокие показатели зарегистрированы в Красноярском крае, Алтайском крае, Томской, Иркутской и Кемеровской областях) [53].

Начиная с 2020 г., в НСО регулярно выполняются все индикаторные показатели Государственной стратегии по противодействию распространения ВИЧ-инфекции, однако, несмотря на это, в регионе сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в НСО превышает среднероссийский на 16,4 % по данным на 01.01.2024 [53].

Реорганизация службы в 2016 г. позволила существенно улучшить качество и доступность медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией как за счет расширения площадей медицинского учреждения (с 323 кв. м до 1 047 кв. м с отдельным входом и полным разделением потоков больных) и внедрения новых штатных единиц (врача-инфекциониста, эпидемиолога, фтизиатра, педиатра, дерматовенеролога, невролога), так и за счет увеличения количества специализированных медицинских коек по профилю «ВИЧ-инфекция» (с 137 в 2016 году до 278 в 2023 году). Но в то же время наблюдается ряд актуальных проблем, требующих решения в ближайшее время.

Анализ многолетней динамики смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, показывает, что с 2020 г. отмечается тенденция к снижению уровня смертности от ВИЧ-инфекции и ее осложнений (за 8 мес. 2024 г. – 10,2; за

аналогичный период 2023 г. – 11,4), однако, несмотря на значительный рост охвата антиретровирусной терапией, продолжают регистрироваться случаи тяжелых форм ВИЧ-инфекции с развитием вторичных заболеваний. Среди них особую значимость представляют вторичные заболевания с поражением ЦНС, при этом основную долю лиц составляют пациенты с низким уровнем приверженности к лечению. Данный факт отмечается как в России, так и в общемировой практике [5; 234]. С учетом вышеизложенного, на первый план выходит ранняя диагностика и этиологическая верификация патологического процесса в ЦНС с целью своевременного начала этиотропной терапии.

Продолжают регистрироваться случаи летальных исходов от комбинированного поражения легких, обусловленного SARS-CoV-2, вторичными инфекционными агентами и микобактериями туберкулеза у больных с тяжелым иммунодефицитом (CD4+ лимфоциты < 200 кл.). Вышеуказанный факт требует дальнейшего изучения и анализа.

Несмотря на значительные успехи, сохраняется проблема отрыва пациентов от антиретровирусной терапии и диспансерного наблюдения. Проводимые в Центре по профилактике и борьбе со СПИД мероприятия по повышению уровня приверженности (увеличение штата психологов; увеличение доли лиц, получающих препараты с фиксированной комбинацией доз; внедрение практики семейного наблюдения; изучение факторов, влияющих на приверженность) вносят существенный вклад в решение данной проблемы. Доля лиц, прервавших АРТ по причине низкой приверженности, снизилась в 2023 г. до 67,1 % (за аналогичный период 2022 г. – 81,2 %), однако данный показатель остается на высоком уровне.

Высокая генетическая вариабельность ВИЧ-1 способствует увеличению доли лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области. Ежегодно регистрируется от 98 и до 221 случая неэффективности АРТ на фоне развития лекарственной устойчивости ВИЧ-1.

Другой актуальной проблемой остается ко-инфекция ВИЧ + туберкулез. На фоне проводимых противотуберкулезных мероприятий и усиления

взаимодействия с противотуберкулёзной службой отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией. Так, 2023 г. число больных с активным туберкулезом составило 2 072 больных (7,1 % от всей диспансерной группы), что меньше, чем в 2022 г. (2 444 больных – 8,6 %). Однако в ряде районов НСО отмечается превышение регионального показателя: Болотнинском, Венгеровском, Искитимском, Каргатском, Колыванском, Коченевском, Купинском, Мошковском, Тогучинском, Черепановском районах, г. Бердск, г. Обь, г. Новосибирск.

Таким образом, благодаря проведенному анализу эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Новосибирской области, удалось выявить наиболее актуальные проблемы, требующие дальнейшего изучения и решения в ближайшем будущем. Комплексный подход в решении вышеуказанных задач будет способствовать существенному снижению уровня заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции, а также повышению эффективности лечения и увеличению продолжительности жизни больных.

Второй задачей исследования было проведение анализа структуры и характеристики вторичных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у 204 госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией.

Оппортунистические заболевания центральной нервной системы часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов при определенных уровнях иммуносупрессии и характеризуются высоким уровнем инвалидизации и летальности, особенно при отсутствии своевременной этиотропной терапии. Зачастую первым и единственным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции являются именно церебральные нарушения вследствие вторичного поражения ЦНС. Весьма широкий спектр неврологических проявлений обуславливает необходимость наличия у специалистов высокого уровня знаний как особенностей клинической картины, так и этиологической структуры вторичных заболеваний ЦНС при ВИЧ-инфекции. Вышеуказанный факт требует настороженности врачей стационаров и амбулаторно-поликлинического звена в плане своевременной диагностики вторичных заболеваний ЦНС.

До настоящего исследования, этиологическая структура поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области была не изучена. Выявление клинико-лабораторных особенностей отдельных, наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных позволит выбрать верную терапевтическую тактику при первичном обследовании в стационаре, до получения результатов специфических методов исследования, с целью раннего начала этиотропной терапии, которая играет решающую роль в прогнозе выживаемости при вторичном поражении ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

В структуре поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных в Новосибирской области установлено преобладание туберкулезного менингита/менингоэнцефалита (21,1 %), на 2-м и 3-м месте были токсоплазмоз головного мозга (17,2 %) и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) (8,8 %). В то же время, согласно данным А. Б. Перегудовой и соавт. (2010), в Европейской части России чаще регистрируется церебральный токсоплазмоз – у 34,7 % больных с поражением ЦНС [60]. Зарубежные исследования также констатируют преобладание церебрального токсоплазмоза как вторичного заболевания у лиц с ВИЧ-инфекцией – до 55 % от всех случаев поражения ЦНС [248].

Частая регистрация случаев туберкулезного менингита среди больных ВИЧ-инфекцией в регионах Сибирского Федерального округа (в т. ч. НСО), вероятнее всего обусловлена высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (ДФО – 53,1; СФО 52,7 на 100 тыс. населения; УФО – 38,5) [37]. Высокая доля больных активным туберкулезом создает предпосылки к развитию неблагоприятной эпидемиологической ситуации среди лиц, входящих в группу риска по развитию туберкулеза (больные с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфекцией) [77]. В отличие от многих вторичных заболеваний ЦНС (церебральный токсоплазмоз, ПМЛ, криптококковый менингит), риск развития которых значительно увеличивается только при уровне CD4 менее 200 кл/мкл [150], туберкулезный менингит или менингоэнцефалит может регистрироваться и

при более высоких уровнях CD4-лимфоцитов [151]. В литературе описаны случаи развития туберкулезного менингита у пациентов с уровнем CD4+ лимфоцитов более 600 кл/мкл [233]. По нашим данным, наиболее высокие средние значения CD4+ лимфоцитов наблюдались у больных туберкулезным менингитом или менингоэнцефалитом – CD4+ (178,1 ± 44,3) кл/мкл. У пациентов с церебральным токсоплазмозом средний уровень CD4+ лимфоцитов составил (94,0 ± 11,2) кл/мкл; ВЭБ-менингит – (154,5 ± 7,3) кл/мкл. Наиболее низкие средние значения CD4+ наблюдались у больных с ПМЛ (78,6 ± 30,1) кл/мкл), криптококковым менингитом (53,8 ± 19,4) кл/мкл) и ЦМВ-энцефалитом (32,8 ± 10,3) кл/мкл).

В НСО в структуре туберкулезного поражения нервной системы значительно преобладали формы с менингоэнцефалитом – 90,7 % (39 из 43 абс.), на долю туберкулезного базилярного менингита пришлось – 9,3 % (4 из 43 абс.). При этом, по данным Е. Г. Фесюк (2012), А. А. Вишневского (2013), J. M. Leonard (2017), доля менингоэнцефалита в структуре туберкулеза ЦНС в среднем варьирует от 47,2 до 70 % [61; 62; 172]. Менингоэнцефалит протекал в тяжелой крайне тяжелой степени тяжести, с наличием в клинике угнетения сознания (сопор, 9-10 баллов по ШКГ) – 32,6 %, судорожного синдрома, гемипарезов, глазодвигательных нарушений (25,6 %); ригидность затылочных мышц (53,6 %) и воспалительные изменения в ликворе (плеоцитоз > 100 × 10^6/л) отмечались чаще, чем при других вторичных заболеваниях ЦНС.

Подавляющее большинство пациентов с туберкулезом ЦНС имели первичные очаги в легких – 95,3 % (41 из 43 абс.). Среди них активный туберкулез («свежие» очаговые и инфильтративные изменения по МСКТ или Р-ОГК) выявлен у 32 больных – 78 %; метатуберкулезные изменения – у 9 пациентов – 22 %. Среди лиц с активным туберкулезом (32 абс.) на долю очаговых форм пришлось 40,6 % (13 из 32 абс.); инфильтративный туберкулез составил 15,6 % (5 из 32 абс.) и диссеминированный – 43,8 % (14 из 32 абс.). Таким образом, установлено, что в НСО высока частота развития у больных ВИЧ-инфекцией туберкулеза ЦНС на фоне ограниченных процессов в легких.

Вышеуказанные данные отличаются от имеющихся литературных, согласно которым у большинства пациентов с туберкулезом ЦНС регистрируется активный диссеминированный процесс в легких (в т. ч. генерализованный с поражением других внутренних органов – почек, селезенки и др.). Наши исследования совпадают с данными И. Ю. Бабаевой и соавт. (2023), M. A. Schaller и соавт. (2019) о высокой частоте развития в настоящее время туберкулеза ЦНС на фоне «свежих» очаговых или метатуберкулезных изменений в легких; в НСО данные факты могут говорить о более агрессивном течении туберкулеза у лиц, инфицированных рекомбинантным CRF63_02A6 субтипом ВИЧ-1 за счет более быстрого прогрессирования иммунодефицита без антиретровирусной терапии и высокой склонности к гематогенной генерализации процесса [25; 85].

Таким образом, особенностями туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в НСО являются: 1) его преобладание в общей структуре вторичных заболеваний ЦНС (21,1 %); 2) более агрессивное, по сравнению с другими регионами, течение, связанное с инфицированием заболевших рекомбинантным CRF63_02A6 субтипом ВИЧ-1, высокая доля менингоэнцефалитической формы (91 %) тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести (100 %) с высоким процентом летальных исходов в первом месяце госпитализации (37,2 %); 3) развитие на фоне, преимущественно, ограниченных, а не диссеминированных процессов в легких (56,2 %), причем, как «свежих», так и метатуберкулезных.

Токсоплазмоз оказался вторым по частоте в структуре поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией – выявлялся у 17,2 % больных (35 из 204 абс.). У пациентов с церебральным токсоплазмозом средний уровень CD4+ лимфоцитов составил (94,0 ± 11,2) кл/мкл, т. е. возникал на фоне тяжелого иммунодефицита. Для токсоплазмоза ЦНС характерно развитие тяжелой и крайне тяжелой форм (100 %), преобладание двигательных нарушений по центральному типу (94,3 %), нарушения сознания до глубокого оглушения 11–12 баллов по ШКГ (85,7 %), судорожного синдрома (34,3 %). Когнитивные и психические изменения зарегистрированы лишь у 20 % больных церебральным токсоплазмозом, в

отличие от данных Е. С. Ананьевой и соавт. (2024), K. T. Thakur (2020), согласно которым их доля чаще превышает 65–80 %. [63; 234]. Наличие воспалительных изменений в ликворе отмечено у 37 % пациентов, при этом у большинства из них плеоцитоз был смешанным и невысоким (5–50 × 10^6/л), повышение уровня белка отмечалось у каждого четвертого больного. При проведении нейровизуализации у большинства пациентов выявлялись множественные очаги, локализующиеся в обоих полушариях головного мозга – 97,1 % (34 из 35 абс.). Наличие очагов только в одном полушарии головного мозга зарегистрировано лишь у одного больного. Очаги имели округлую форму с выраженным перифокальным отеком и накоплением контраста по периферии очага. Доля умерших в периоде госпитализации составила 17 % (6 чел. из 35).

На долю серозного менингита, вызванного ВЭБ, пришлось 11,3 % (23 из 204 абс.). Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) выявлена у 8,8 % больных (18 из 204 абс.). Грибковое поражение ЦНС представлено кандидозным менингоэнцефалитом (C. albicans) и криптококковым менингитом – 3,4 % (7 из 204 абс.) и 4,9 % (10 из 204 абс.) соответственно. ЦМВ-энцефалит встречался в 2,5 % случаев (5 из 204 абс.). На долю поражения ЦНС неуточненной этиологии пришлось 24,4 %, среди которых очаговые изменения в ЦНС зарегистрированы у 10,2 % (21 из 204 абс.); серозный менингит – 14,2 % (29 из 204 абс.).

Комбинированное поражение ЦНС несколькими возбудителями встречалось в 3,4 % случаев и представлено сочетанием таких агентов как *Mycobacterium tuberculosis* + ВЭБ (4 чел.), ЦМВ + ВЭБ (2 чел.), *T. gondii* + ВЭБ (1 чел.). У больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в Новосибирской области (79,3 %) диагностировано сочетанное поражение оппортунистическими заболеваниями различных органов, как правило, на фоне тяжелого иммунодефицита и отсутствия или прерывания раннее начатой АРТ, что ухудшает прогноз и создает значительные сложности терапии. Изолированное поражение ЦНС зарегистрировано только у 20,7 % больных ВИЧ-инфекцией.

Проведен анализ частоты неврологических симптомов при наиболее распространенных оппортунистических инфекциях ЦНС: церебральном токсоплазмозе; туберкулезе ЦНС; прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и криптококковом менингите. При сравнении данных нозологий выявлен ряд клинико-лабораторных особенностей: для криптококкового менингита, преимущественно, за счет ликвородинамических нарушений и формирования внутричерепной гипертензии характерна головная боль (100 %) и рвота (90 %); при туберкулезе ЦНС вследствие развития базального менингита выражены менингеальный синдром (53,5 %), глазодвигательные нарушения (25,6 %), а при менингоэнцефалите – угнетение сознания (32,6 %); для церебрального токсоплазмоза – двигательные нарушения (94,3 %) вследствие формирования очагового поражения, преимущественно в лобной доле головного мозга, а также судорожный синдром (34,3 %) и изменения уровня сознания (32,6 %); для ПМЛ за счет формирования очагов в подкорковом белом веществе заболевание начиналось с когнитивных и психических расстройств (93,7 %) и нарушений чувствительности в виде гиперестезии и гипестезии (38,8 %). Воспалительные изменения в ликворе чаще регистрировались при туберкулезе ЦНС и криптококковом менингите (95,3 % и 80 % соответственно) по сравнению с церебральным токсоплазмозом (37,1 %) и ПМЛ (11,1 %), ($p < 0{,}001$ χ^2). Самые низкие средние значения CD4+ наблюдались у больных с ПМЛ ($78{,}6 \pm 30{,}1$) кл/мкл), криптококковым менингитом ($53{,}8 \pm 19{,}4$) кл/мкл) и ЦМВ-энцефалитом ($32{,}8 \pm 10{,}3$) кл/мкл).

Выявленные определенные клинические и лабораторные особенности отдельных оппортунистических заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных необходимо учитывать при первичном обследовании при поступлении в стационар, до получения результатов специфических методов исследования, с целью более раннего начала этиотропной терапии. При возникновении неврологических проявлений у больных ВИЧ-инфекцией сложными для диагностики являются ПМЛ и лимфомы головного мозга, что требует использования инструментальных методов обследования (МРТ, МСКТ ГМ).

Преобладание тяжелых форм поражения ЦНС у лиц, инфицированных рекомбинантным штаммом ВИЧ CRF63_02A6, требует дальнейшего изучения.

Проведение масштабных сравнительных исследований тяжелых форм поражения ЦНС среди пациентов с ВИЧ позволит оценить возможные субтип-специфические различия в клиническом течении заболеваний, вызванных отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1.

Учитывая высокую частоту встречаемости туберкулеза ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области, третьей задачей исследования явилось проведение сравнительного исследования эффективности используемого режима химиопрофилактики туберкулеза у сопоставимых по возрасту, степени иммунодефицита и эффективности антиретровирусной терапии групп больных для обоснования рационального подхода к профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (в т. ч. снижения риска развития туберкулеза ЦНС). Согласно данным À. Orcau и соавт. (2011), В. М. Коломиец (2017), действенными способами предупреждения развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) и проведение химиопрофилактики (ХП) туберкулеза [28; 194]. По данным ВОЗ (2015), химиопрофилактика позволяет снизить риск развития туберкулеза на 40–60 % [12]. В соответствии с Клиническими рекомендациями: туберкулез у взрослых, утвержденными Минздравом России в 2024 году, химиопрофилактика туберкулеза проводится всем лицам с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции вне зависимости от иммунного статуса на момент постановки диагноза. Курс химиопрофилактики туберкулеза назначается после исключения активного туберкулеза на момент осмотра (отсутствия клинических симптомов; изменений на ФЛГ или Р-ОГК и отрицательных результатов диаскинтеста или ATR/IGRA-теста). Рутинно повторный курс химиопрофилактики туберкулеза не проводится. Решение о его необходимости принимает врач-фтизиатр в случае наличия у больного высокого риска развития туберкулеза: при уровне CD4 < 350 кл/мкл; лицам, контактным по туберкулезу [27]. В основной перечень рекомендуемых препаратов для проведения химиопрофилактики туберкулеза у

больных ВИЧ-инфекцией входят: монотерапия изониазидом 6 или 9 месяцев ежедневно, а также комбинации лекарственных средств: изониазид + этамбутол (3 мес., ежедневный прием), изониазид + пиразинамид (3 мес., ежедневный прием), рифапентин + изониазид (курс 1 мес. – 28 доз ежедневный прием или 3 мес. – 12 доз, прием 1 раз в неделю). Однако, в научной литературе имеется недостаточно данных и сравнительных исследований по эффективности различных режимов химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем иммунодефицита.

Основной группе пациентов (147 больных) проведена химиопрофилактика туберкулеза. Возраст пациентов варьировал от 35 до 44 лет и в среднем составил (39,4 ± 2,69) года. Уровень CD4+ лимфоцитов варьировал от 236 до 322 кл/мкл$^{-1}$ и в среднем составил (292,8 ± 27,5) кл/мкл$^{-1}$.

В контрольную группу вошли 89 пациентов, которые не получали ХП туберкулеза. В структуру данной группы входили лица, подписавшие письменный информированный отказ от проведения ХП туберкулеза, и больные с противопоказаниями к назначению ХП туберкулеза.

По результатам проведенного исследования установлено, что использование комбинации изониазида с пиразинамидом для химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией статистически значимо снижает риск развития туберкулеза у данной категории больных ($p < 0,05$). Достоверно установлено, что инфильтративный туберкулез легких регистрируется чаще у лиц, не получавших ХП туберкулеза – 8,9 %, по сравнению с больными, получавшими ХП туберкулеза – 1,4 % (Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса $p = 0,013$). Важно отметить, что диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован только в группе пациентов, не получавших ХП туберкулеза, что может свидетельствовать о риске развития распространенных форм заболевания у больных без ХП туберкулеза.

Для оценки эффективности различных препаратов для химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией требуется проведение крупных рандомизированных исследований, в том числе с включением в данное

исследование пациентов с тяжелым иммунодефицитом (СД4 < 200 кл/мкл$^{-1}$), у которых диагностика туберкулеза рутинными методами крайне затруднительна. Пациентам с выраженным иммунодефицитом, имеющим противопоказания к приему препаратов для ХП туберкулеза, нами на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД в НСО, учитывая более высокий риск развития данного заболевания, организовано диспансерное наблюдение совместно с фтизиатром, в том числе проведение компьютерной томографии для ранней верификации туберкулезного процесса в легких.

Четвертой задачей явилось изучение особенностей течения COVID-19 у 96 пациентов с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 26 до 54 лет и морфологических изменений в легких при их сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями. Выбор данного раздела исследования связан с тем, что набор материала проводился в период пандемии новой коронавирусной инфекции и, соответственно этому, научный и практический интерес представляло выявление специфичных черт ко-инфекции ВИЧ + SARS-CoV-2. Согласно данным Z. D. Guo и соавт. (2020), наиболее грозным осложнением COVID-19 является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстрым нарастанием дыхательной недостаточности [69]. На фоне ВИЧ-инфекции изменяется течение многих не оппортунистических инфекционных заболеваний. Исследования L. B. Brown и соавт. (2021) указывают на противоречивость данных о течении COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и на то, что на фоне иммунодефицита риск развития ОРДС ниже, чем у иммуно-некомпрометированных пациентов, но присоединение бактериальных и грибковых инфекций на фоне COVID-19 приводит к высокой летальности [82]. Кроме того, согласно данным Dutta D. и соавт. (2023), SARS-CoV-2, являясь нейротропным вирусом, вызывает неврологические осложнения у больных ВИЧ-инфекцией, усугубляя нейрокогнитивное расстройство (ВИЧ-ассоциированный энцефалит или HAND), связанное с ВИЧ-1 [115].

Для совершенствования диагностики и лечения пациентов с COVID-19 и ВИЧ-инфекцией нами проведен анализ полученных данных, в ходе которого

установлено, что легкая форма COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции регистрировалась чаще у пациентов с умеренным и выраженным иммунодефицитом (63,2 %), по сравнению с больными без иммунодефицита (14,3 %) (ОШ = 10,268, 95 % ДИ [3,648; 29,004]; $p < 0,001$), тогда как у больных с тяжелым иммунодефицитом она вообще не наблюдалась. Тяжелая степень тяжести COVID-19 выявлена в группе у 4 из 9 больных с тяжелым иммунодефицитом (44,4 %), что достоверно чаще, чем у больных без иммунодефицита, среди которых тяжелая форма COVID-19 установлена у 3 из 49 пациентов (6,1 %), $p < 0,05$; точный критерий Фишера (двусторонний). Тяжелая степень тяжести COVID-19 не регистрировалась у больных с умеренным и выраженным иммунодефицитом. Более того, у 4 больных с тяжелым иммунодефицитом агрессивное течение COVID-19 + ВИЧ осложнилось развитием сочетанного поражения легких SARS-CoV-2 и вторичных инфекций (ЦМВ или *Pneumocystis carinii*) и завершилось летальным исходом. Учитывая особенности патогенеза SARS-CoV-2, в основе тяжелой формы которого лежит гиперактивная реакция иммунной системы и высокая продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-6), у пациентов с ВИЧ-инфекцией из-за угнетения функции иммунной системы значительно реже встречается системный воспалительный ответ на SARS-CoV-2 и развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако на фоне глубокого иммунодефицита (CD4+ <200 кл/мкл$^{-1}$) за счет присоединения вторичных инфекционных агентов, вызывающих поражение легочной ткани, значительно увеличивался риск тяжелого течения заболевания и летального исхода при COVID-19 у данной категории пациентов. Следует отметить, что наличие вторичных заболеваний, не связанных с поражением легких (*Candida albicans, Herpes Zoster)*, не оказывало существенное влияние на тяжесть заболевания.

Изучение зависимости между уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ и высотой лихорадки показало прямую и сильную корреляционную связь между ними, что в свою очередь объясняет более тяжелое течение ко-инфекции COVID-19 + ВИЧ за счет выраженности интоксикационного синдрома и

прогрессирования иммунодефицита. При сопоставлении с данными M. Velasco (2020) о возможной эффективности некоторых антиретровирусных препаратов в отношении SARS-CoV-2, в частности тенофовира, мы не установили зависимости тяжести течения заболевания от принимаемых лекарственных схем [159]. Результаты наших исследований согласуются с данными Basoulis D. и соавт. (2023), в которых не выявлено зависимости между клиническим течением COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией, получающих разные схемы АРТ [142]. С точки зрения A. Alam и соавт. (2024), имеющиеся сведения об эффективности некоторых антиретровирусных препаратов в отношении COVID-19 связаны не с прямым действием АРВП на SARS-CoV-2, а с эффективным подавлением уровня виремии ВИЧ-1, что в свою очередь снижает риск прогрессирования иммунодефицита и развития комбинированных с COVID-19 вторичных заболеваний легких (ЦМВ или пневмоцистной пневмонии) [219].

Пятая задача исследования включала проведение анализа распространённости приобретенной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии у 271 ВИЧ-инфицированного в Новосибирской области на фоне применения схем антиретровирусной терапии с различным генетическим барьером к лекарственной устойчивости. По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 148 (54,6 %) больных с вирусологической неудачей АРТ. Чаще других регистрировалось сочетание мутаций к препаратам из группы НИОТ и ННИОТ – 60,1 %. Данное исследование подтвердило, что широко применяемые в клинической практике схемы антиретровирусной терапии имеют разный генетический барьер к резистентности. Так, наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF+ 3TC + LPV/r – 9,8 % выявления резистентности, и TDF + 3TC + DTG – 16,7 %, что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3TC + EFV – 84,7 % и TDF + 3TC + EFV – 78,4 % ($p < 0,05$).

Генотипирование исследованной выборки ВИЧ-1 выявило 4 генетических варианта: субтип A (14,7 %), субтип B (1,3 %), CRF03_AB (0,4 %), CRF63_02A (81,9 %), – и уникальные рекомбинантные варианты, образованные с участием

субтипа A6 и CRF02_AG (1,7 %). Резистентные варианты ВИЧ-1 встречались чаще у лиц, инфицированных вирусом генотипа CRF63_02A – 62,4 % (121 из 194 абс.), по сравнению с другими генотипами вируса – 23,3 % (10 из 43 абс.) ($p < 0,001$). Все выявленные случаи резистентности ВИЧ к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы зарегистрированы только среди больных с генотипом ВИЧ CRF63_02A [2]. Это определяет необходимость своевременного обследования больных с вирусологической неудачей на фоне АРТ на резистентность ВИЧ-1, а также внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов из группы риска по нарушению приверженности.

Важно отметить, что молекулярно-генетическое разнообразие циркулирующих в регионах Сибирского Федерального округа вариантов ВИЧ-1 характеризуется высокой гетерогенностью. Так, по данным L. V. Maksimenko и соавт. (2020), в Красноярском крае 57,2 % изолятов относились к подтипу A (A6), CRF63_02A1 был детектирован в 12,6 % случаев [129]. В Кемеровской области, по данным N. M. Gashnikova и соавт. (2017), распространенность рекомбинантного варианта CRF63_02A1 составила 71,7 % [203].

Возникновение приобретённой резистентности ВИЧ-1 к АРП, главным образом, связано с расширением охвата лечением ВИЧ-инфицированных как в НСО, так и в других регионах Российской Федерации. Высокая частота выявления устойчивости ВИЧ к препаратам из группы НИОТ и ННИОТ, в первую очередь, обусловлена их более широким применением в качестве стартовой схемы лечения. Препараты из группы НИОТ (абакавир, ламивудин, тенофовир, зидовудин) составляют основу большинства схем лечения. Кроме того, важную роль в развитии резистентности играют генетический барьер устойчивости АРП и степень приверженности больных ВИЧ-инфекцией к назначенной схеме лечения. По данным A. D. Luber (2005), генетический барьер устойчивости в основном обусловлен фармако-химическими свойствами лекарственного препарата, риском межлекарственных взаимодействий и его биодоступностью [175]. Результаты наших исследований согласуются с данными D. S. Clutter и соавт. (2016), что

препараты из группы ингибиторов интегразы (долутегравир), а также ингибиторов протеазы (лопинавир/ритонавир, атазанавир, дарунавир) характеризуются высоким генетическим барьером к резистентности, в то время как некоторые ННИОТ (эфавиренз, невирапин) и НИОТ (абакавир, ламивудин), широко применяемые в клинической практике, имеют низкий генетический барьер к устойчивости [144].

Шестой задачей исследования явилось изучение факторов, влияющих на приверженность к антиретровирусной терапии у больных с вирусологической неудачей, и влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии. По данным E. N. Ozhmegova и соавт. (2022), нарушение приверженности повышает риск формирования лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ уже в первые месяцы приёма АРТ даже при наличии у препаратов высокого барьера к резистентности [195].

Проведенный анализ в группе больных ВИЧ-инфекцией с развившейся вирусологической неудачей на фоне ранее эффективной АРТ (n = 271) показал, что нарушение приверженности отмечалось у значительной доли больных – 48,3 % (низкая – 31,7 %, средняя – 16,6 %). Установлено, что факторами, способствующими нарушению приверженности к АРТ являлись парентеральный путь передачи ВИЧ (у 75,3 % лиц с нарушением приверженности), проживание в сельской местности (у 62,5 %), отсутствие постоянного трудоустройства (у 69,5 %), мужской пол (у 57,5 %). Пациенты, получавшие схему TDF + 3TC + DTG, чаще имели высокую степень приверженности (85,4 %) по сравнению с больными на режимах терапии TDF + 3TC + EFV и TDF + 3TC + LPV/r (42,1 % и 31,7 % соответственно) ($p < 0,001$). Напротив, низкая приверженность наиболее часто регистрировалась на режимах TDF + 3TC + EFV (43,1 %), ABC + 3TC + EFV (37,4 %) и TDF + 3TC + LPV/r (39 %) по сравнению с больными, получающими схемы TDF + 3TC + DTG (6,3 %) и TDF + 3TC + ESV (6,7 %) ($p < 0,001$). Низкая приверженность на схемах лечения, включающих эфавиренз и лопинавир/литонавир, вероятнее всего, обусловлена высокой частотой нежелательных явлений при приеме данных лекарственных препаратов (в

соответствии с инструкцией к применению). Среди больных с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ (n = 148) преобладали лица с нарушением приверженности (70,9 %) по сравнению с пациентами, у которых не выявлена резистентность ВИЧ, где доля лиц с нарушением приверженности составила лишь 23,6 % ($p < 0,001$). Это свидетельствует в пользу взаимосвязи нарушения приверженности к АРТ и формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.

Учитывая полученные данные, при выборе стартовой схемы АРТ необходимо проводить анализ степени риска нарушения приверженности в зависимости от социальных и других факторов. Пациентам с прогнозируемым низким уровнем приверженности необходимо назначать схемы АРТ с включением в них препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и минимальным риском нежелательных явлений такие, как ингибитор интегразы – долутегравир; ингибитор протеазы – дарунавир; ННИОТ – этравирин и доравирин.

Седьмая задача исследования включала оценку уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у больных ВИЧ-инфекцией. Выполненное исследование выявило, что среди наивных ВИЧ-инфицированных жителей Новосибирской области (n = 119) распространенность первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ соответствует среднему уровню для территорий России – 13,4 % [102]. Среди резистентных ВИЧ (n = 23) наиболее часто встречалась мутация K103N – одна (30,6 %) и в сочетании с P225H и K70T (по 4,3 %). По данным A. Kirichenko и соавт. (2022), в ряде стран Средней Азии уровень первичной резистентности ВИЧ варьирует от 2,8 до 16,5 % [146].

Передача первично-резистентных штаммов ВИЧ-1 в Новосибирской области увеличилась в 2021 г. по сравнению с периодом 2017–2019 гг. с 5,3 % до 13,4 %. По результатам анализа профиля лекарственной устойчивости установлено, что наиболее часто высокий уровень резистентности выявлялся к препаратам эфавиренз (7,5 %) и невирапин (8,4 %). В первую очередь это

обусловлено широким распространением мутации K103N (30,6 % от выявленных мутаций).

Рост распространения первичной резистентности ВИЧ-1, главным образом, связан с расширением охвата АРТ пациентов с ВИЧ-инфекцией. Анализ эпидемиологических данных у этих больных позволил определить факторы, негативно влияющие на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе: это широкая распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче резистентных ВИЧ-1, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков. Впервые был зарегистрирован завоз из Средней Азии ВИЧ-1, обладающего высоким уровнем резистентности к препаратам первой схемы АРТ.

Активные миграционные потоки людей между странами СНГ могут создавать взаимные угрозы по распространению ВИЧ-1, имеющих сниженную чувствительность к АРВП. В связи с этим повышение эффективности проводимой АРТ, усиление эпидемического надзора за возникновением и распространением резистентных к АРВП ВИЧ-1 является актуальной задачей.

Восьмой задачей исследования было изучение молекулярно-генетического разнообразия ВИЧ-1 в образцах плазмы крови обследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области. В рамках исследования по скринингу первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРВП, у 110 больных выполнено генотипирование ВИЧ-1 и выявлено 5 генетических вариантов ВИЧ: субтип А6 (12,8 %), субтип В (1,8 %), CRF63_02A6 (80,9 %), CRF01_AE (1,8 %), CRF02_AGFSU (0,9 %), – и два варианта уникальных рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипа А6 и CRF63_02A6 (по 0,9 %). Лица, у которых были выделены URF ВИЧ-1, являлись потребителями инъекционных наркотических препаратов (ЛУИН). Вариант ВИЧ-1 CRF01_AE, близкий к вирусам из Китая и обладающий высоким уровнем резистентности к эфавирензу, невирапину и средним к доравирину, обнаружен у мужчины 23 лет, который посещал Среднюю Азию. ВИЧ-1 CRF01_AE, кластеризующийся с вирусами из Таиланда и Вьетнама, был выявлен у мужчины 62 лет, инфицированного при

гетеросексуальных контактах, но не выезжавшего за рубеж. Среднеазиатский ВИЧ-1 CRF02_AGFSU был найден у женщины 56 лет, инфицированной половым путем.

Результаты, полученные в рамках этого исследования, указывают на то, что в Новосибирской области с 2010 г. сохраняется распределение основных циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1: преобладает CRF63_02A6 (80,9 %), на втором месте по распространенности находится ВИЧ-1 субтипа A6, который обнаруживается в 12,8 %. По данным N. M. Gashnikova и соавт. (2017), в отличие от соседних регионов Сибири (Кемеровской, Томской, Омской областей, Красноярского края), в НСО регистрируется лишь незначительный рост гетерогенности циркулирующих вариантов ВИЧ-1 как за счет появления новых рекомбинантных вирусов, так и благодаря завозу ВИЧ-1 из других стран [203]. Впервые выявлены генетические варианты ВИЧ-1, специфические для Юго-Восточной Азии.

Важно отметить, что резистентные варианты ВИЧ-1 встречались чаще у лиц, инфицированных вирусом генотипа CRF63_02A – 62,4 % (121 из 194 абс.), по сравнению с другими генотипами вируса – 23,3 % (10 из 43 абс.) ($p < 0,001$). Все выявленные случаи резистентности ВИЧ к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы зарегистрированы только среди больных с генотипом ВИЧ CRF63_02A.

Более частая регистрация резистентных вариантов ВИЧ-1 у людей, инфицированных генотипом CRF63_02A, вероятнее всего, обусловлена высокой степенью его изменчивости и способности к более быстрой репликации, по сравнению с другими штаммами ВИЧ-1, циркулирующими на территории Новосибирской области

Девятая задача включала оценку эффективности организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией, внедренных в Новосибирской области в 2019–2022 гг. Реализованные в данный период организационно-правовые меры и внедренные новые практики по борьбе с ВИЧ-инфекцией показали высокую эффективность. Так, после утверждения Приказа Министерства

здравоохранения Новосибирской области от 15.10.2019 № 3429 «О дополнительных мерах по увеличению охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию в государственных медицинских организациях Новосибирской области» охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию пациентов, поступающих на стационарное лечение, значительно увеличился (в 2020 г. – выполнено 67 922 исследований, что на 241 % больше, чем в 2018 г. – 19 922 исследований). В 2021 и 2022 гг. объем обследований увеличился на 31,2 % и 3,3 % соответственно, по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. В 2019–2022 гг. выявлено 658 новых случаев лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции.

Разработанная с 2019 г. система информирования Центра СПИД по защищенному каналу связи VipNet обо всех пациентах с ВИЧ-инфекцией, поступающих на стационарное лечение в медицинские организации Новосибирской области (Приказ Минздрава НСО № 3505 «О совершенствовании мероприятий по увеличению охвата ВИЧ-инфицированных пациентов диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией»), позволила в период 2019–2022 гг. привлечь к диспансерному наблюдению и лечению 1 505 больных ВИЧ-инфекцией (514 возобновили АРТ, и 991 впервые начали прием АРТ).

Внедрение практики семейного наблюдения детей и родителей с ВИЧ-инфекцией на базе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» показало высокую эффективность уже на раннем этапе. Доля родителей, имеющих высокую степень приверженности к АРТ, увеличилась с 15,5 % до 77,3 % за 4 месяца семейного наблюдения. У 15 из 45 детей удалось достичь вирусологической эффективности АРТ и существенно повысить степень приверженности. Ранние результаты внедрения практики семейного наблюдения показывают, что для организации работы по повышению приверженности детей к АРТ важную роль играет психологическая поддержка и повышение приверженности к АРТ у родителей.

Вышеуказанные нормативно-правовые меры и внедренные практики способствуют достижению основных целевых индикаторов Государственной

стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Так, в Новосибирской области охват диспансерным наблюдением пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2022 г. составил 86,5 % по сравнению с 79,3 % в 2019 г., а охват антиретровирусной терапией за этот период повысился с 74,5 % до 85,2 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, дополняют отечественные и зарубежные исследования, направленные на противодействие распространению ВИЧ-инфекции и повышение качества оказания медицинской помощи.

Было показано, что, несмотря на снижение уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области и увеличение охвата антиретровирусной терапией, продолжают регистрироваться случаи тяжелого течения ВИЧ-инфекции и её осложнений, в том числе вторичных заболеваний центральной нервной системы. Впервые была описана структура поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области и определены доминирующие нозологии: туберкулез ЦНС (21,1 %) и церебральный токсоплазмоз (17,2 %). Изучение клинических симптомов и лабораторных данных позволило выявить некоторые особенности течения туберкулезного менингита/менингоэнцефалита и токсоплазмоза головного мозга.

Впервые был проведен анализ эффективности используемых режимов химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты подтверждают, что применение изониазида с пиразинамидом снижает риск развития туберкулеза.

Изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией показало, что при умеренном или выраженном иммунодефиците преобладала легкая форма болезни (63,2 %), в то время как у лиц с тяжелым иммунодефицитом развилось комбинированное с COVID-19 поражение легких цитомегаловирусом или пневмоцистой с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и летальным исходом.

Анализ лекарственной устойчивости показал, что на территории области уровень передаваемой лекарственной устойчивости составил 13,4 %, а приобретенной – 54,6 %. Высокий уровень распространения вариантов ВИЧ-1, несущих мутации лекарственной устойчивости, оказывает негативное влияние на

снижение темпов эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе. Кроме этого, была выявлена связь между определенными генетическими вариантами ВИЧ-1 и более частой регистрацией мутаций лекарственной устойчивости к АРТ: у доминирующего варианта CRF63_02A чаще встречались мутации лекарственной устойчивости – 62,4 %, по сравнению с другими генотипами вируса – 23,3 %, а также все случаи резистентности ВИЧ-1 к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы.

Также был выявлен ряд факторов, оказывающих негативное влияние на уровень приверженности к антиретровирусной терапии.

Внедренные в 2019–2022 гг. организационно-правовые меры и новые практики по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области показали высокую эффективность. За указанный период отмечается рост основных индикаторных показателей Государственной стратегии по противодействию распространения ВИЧ-инфекции: охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ, охват диспансерным наблюдением и АРТ.

Таким образом, результаты настоящего исследования дополняют существующие научные данные, демонстрируя, что, несмотря на достигнутые существенные успехи в борьбе с распространением ВИЧ-инфекцией, все еще сохраняется ряд актуальных проблем, требующих изучения и решения, в частности: агрессивное течение вторичных заболеваний ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, распространение лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1, низкая приверженность к лечению у отдельных категорий пациентов. Требуется дополнительное изучение методов профилактики и диагностики туберкулеза у больных с тяжелым иммунодефицитом.

ВЫВОДЫ

1. В Новосибирской области показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией, по данным на 01.01.2024 (45,0 на 100 тыс. населения), превышал среднероссийский на 16,4 % (37,6 на 100 тыс. населения); пораженность составила 982,0 на 100 тыс. населения. Высока доля полового пути передачи среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией – 76,8 % в 2023 г. Под диспансерным наблюдением (без контингента Федеральной службы исполнения наказания) находилось 27 498 больных (охват 88,2 %), из них антиретровирусную терапию получали 87,4 %, вирусологическая эффективность терапии составила 81,2 %. Отмечена большая частота отрывов от лечения (787 чел. в 2023 г.) по причине низкой приверженности в 67,1 % случаев.

2. У больных с поражением центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции (154 чел.) в структуре нозологических форм чаще встречались туберкулез (21,1 %) и церебральный токсоплазмоз (17,2 %). Особенности туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области: развитие в условиях тяжелого иммунодефицита (среднее значение CD4+ клеток (178,1 ± 44,3) кл/мкл); высокая доля менингоэнцефалитической формы (91 %) с летальным исходом в первом месяце госпитализации (37,2 %); развитие на фоне, преимущественно, ограниченных («свежих» и метатуберкулезных), а не диссеминированных процессов в легких (56,2 %). У пациентов с церебральным токсоплазмозом при среднем уровне CD4+ лимфоцитов (94,0 ± 11,2) кл/мкл развивались тяжелая и крайне тяжелая формы (100 %) с формированием очаговых поражений в лобной доле головного мозга и двигательными нарушениями по центральному типу (94,3 %), угнетением сознания до 11–12 баллов по Шкале ком Глазго (85,7 %), судорожным синдромом (34,3 %).

3. Использование комбинации изониазида с пиразинамидом для химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией снижает риск развития туберкулеза ($p < 0,05$). В основной группе ($n = 147$), получавшей курс

химиопрофилактики, в течение одного года диспансерного наблюдения диагноз «Туберкулез» установлен у 4,8 % больных, тогда как в контрольной группе (n = 89) пациентов, не получавших химиопрофилактику – у 19,1 %. Отношение шансов (OR) в основной и контрольных группах составило 0,212 (менее 1,0), то есть шансы развития туберкулеза больше в контрольной группе (фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода; 95 % ДИ [0,084; 0,534]). В основной группе больных с выявленным туберкулёзом легких диагностированы только очаговая (71,4 %) и инфильтративная формы (28,6 %), тогда как в контрольной группе у 23,5 % – диссеминированная.

4. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и COVID-19 с умеренным или выраженным иммунодефицитом преобладала легкая форма болезни (63,2 %) и отмечалась чаще, чем у больных без иммунодефицита (14,3 %) ($p < 0,001$, χ^2). У 44,4 % лиц с тяжелым иммунодефицитом развилось комбинированное с COVID-19 поражение легких цитомегаловирусом или пневмоцистой с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и летальным исходом. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ и высотой лихорадки, усугубляющей тяжесть течения заболевания (коэффициент корреляции Спирмена (ρ) составил 0,783). Степень тяжести заболевания не зависела от схемы антиретровирусной терапии.

5. У больных с вирусологической неудачей на фоне ранее эффективной антиретровирусной терапии (n = 271) в 54,6 % случаев по совокупности всех зарегистрированных мутаций выявлены резистентные варианты ВИЧ-1. Чаще других встречалось сочетание мутаций к препаратам из группы нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ) (60,1 %). Исследование генетического барьера к резистентности позволило установить, что наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3TC + LPV/r – 9,8 % выявления резистентности, и TDF + 3TC + DTG – 16,7 %, чем в группах с ABC + 3TC + EFV – 84,7 %, и TDF + 3TC + EFV – 78,4 % ($p < 0,05$).

6. В группе больных с вирусологической неудачей (n = 271) нарушение приверженности к антиретровирусной терапии отмечалось у 48,3 % (низкая – 31,7 %, средняя – 16,6 %), которому способствовали парентеральный путь передачи ВИЧ (у 75,3 % лиц с нарушением приверженности), проживание в сельской местности (62,5 %), отсутствие постоянного трудоустройства (69,5 %), мужской пол (57,5 %), $p < 0,001$. Низкая приверженность чаще регистрировалась на режимах TDF + 3TC + EFV (43,1 %), ABC + 3TC + EFV (37,4 %) и TDF + 3TC + LPV/r (39 %), что обусловлено высокой частотой нежелательных явлений по сравнению с больными, получающими схемы TDF + 3TC + DTG (6,3 %) и TDF + 3TC + ESV (6,7 %) ($p < 0,001$). Среди больных с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ (n = 148) преобладали лица с нарушением приверженности (70,9 %) по сравнению с пациентами, у которых не выявлена резистентность ВИЧ (23,6 %) ($p < 0,001$).

7. Распространенность первично-резистентных штаммов ВИЧ-1 с наличием мутаций, подлежащих надзору, у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области увеличилась в 2021 году по сравнению с периодом 2017–2019 годов с 5,3 % до 13,4 % (16 из 119 обследованных), что соответствует среднероссийскому уровню. Общее количество первично-резистентных вариантов ВИЧ составило 23, из них наиболее часто встречалась мутация K103N – одна (30,6 %) и в сочетании с P225H и K70T (по 4,3 %). Высокий уровень резистентности чаще выявлялся к препаратам эфавиренз (7,5 %) и невирапин (8,4 %); в первую очередь это обусловлено широким распространением мутации K103N.

8. Генотипирование выборки ВИЧ-1 (237 из 271 абс.) в рамках исследования приобретённой резистентности ВИЧ-1 выявило 4 генетических варианта: субтип A (14,7 %), субтип B (1,3 %), CRF03_AB (0,4 %), CRF63_02A (81,9 %), – и уникальные рекомбинантные варианты, образованные с участием субтипа A6 и CRF02_AG (1,7 %). У доминирующего варианта CRF63_02A чаще встречались мутации лекарственной устойчивости – 62,4 %, по сравнению с другими генотипами вируса – 23,3 % ($p < 0,001$), а также все случаи

резистентности ВИЧ-1 к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы. В рамках исследования первичной резистентности ВИЧ-1 (110 из 119 абс.) выявлено 5 генетических вариантов ВИЧ: субтип А6 (12,8 %), субтип В (1,8 %), CRF63_02A6 (80,9 %), CRF01_AE (1,8 %), CRF02_AGFSU (0,9 %), – и два уникальных варианта рекомбинантных ВИЧ (URF), образованных с участием субтипов А6 и CRF63_02A6 (по 0,9 %) у потребителей инъекционных наркотических препаратов.

9. Реализованные в 2019–2022 годах организационно-правовые меры и внедренные новые практики по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области показали высокую эффективность. В 2021 и 2022 годах в рамках Приказа Министерства здравоохранения Новосибирской области № 3429 объем обследований на ВИЧ-инфекцию увеличился на 31,2 % и 3,3 % соответственно по сравнению с 2020 годом. В 2019–2022 годах при реализации приказа Министерства здравоохранения Новосибирской области № 3505 привлечено к диспансерному наблюдению и лечению 1 505 больных ВИЧ-инфекцией (514 возобновили и 991 впервые начали прием антиретровирусной терапии). Охват диспансерным наблюдением пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2022 году составил 86,5 % по сравнению с 79,3 % в 2019 году, а охват антиретровирусной терапией за этот период повысился с 74,5 % до 85,2 %. Внедрение практики семейного наблюдения за 4 месяца позволило увеличить долю родителей с высокой степенью приверженности к антиретровирусной терапии с 15,5 % до 77,3 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой эффективностью разработанных и реализованных в период 2019–2022 годов организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области, рекомендовано их использование в рамках комплексной работы по расширению охвата диспансерным наблюдением и лечением больных, а также их внедрение в других высокопораженных ВИЧ-инфекцией субъектах Российской Федерации.

2. Всем пациентам с ВИЧ-инфекцией с симптомами поражения центральной нервной системы рекомендовано проведение нейровизуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга) в кратчайшие сроки. Данные методы, в дополнение к лабораторным исследованиям, позволяют ускорить процесс этиологической верификации и начало этиотропной терапии. Особенно актуально проведение нейровизуализации у лиц с подозрением на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, этиологическое подтверждение которой требует сложных методов исследования (определение генетического материала JC-вируса в ликворе), малодоступных во многих стационарах.

3. С целью улучшения ранней диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией необходимо проведение ежегодных обучающих семинаров для специалистов амбулаторно-поликлинического звена (терапевтов, педиатров) по вопросам особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

4. Учитывая высокую распространённость туберкулеза в Новосибирской области и значительный риск у ВИЧ-инфицированных вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы даже при локальных формах туберкулеза (очаговые и метатуберкулезные изменениями в легких), больным с ВИЧ + туберкулез необходимо проведение консультации врача-невролога 1 раз в 3 месяца вне зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов с целью раннего выявления признаков поражения центральной нервной системы.

5. С целью снижения риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией рекомендовано проводить химиопрофилактику туберкулеза комбинацией изониазида с пиразинамидом всем пациентам с впервые установленным диагнозом. Больным с выраженным и тяжелым иммунодефицитом, имеющим противопоказания к приему препаратов для химиопрофилактики туберкулеза, учитывая высокий риск его развития, рекомендована организация диспансерного наблюдения совместно с фтизиатром на базе Центра по профилактике и борьбе со СПИД, в том числе проведение компьютерной томографии для ранней верификации туберкулезного процесса в легких.

6. Регистрация у больных ВИЧ-инфекцией уровня CD4+ лимфоцитов < 200 кл/мкл$^{-1}$ может являться предиктором тяжелого течения COVID-19 с высоким риском присоединения вторичных инфекционных агентов и развитием комбинированного с SARS-CoV-2 поражения легких. Данной группе пациентов требуется проведение расширенного скрининга на возбудителей оппортунистических инфекций, протекающих с частым поражением легких (цитомегаловирусом, Pneumocystis carinii) и туберкулеза. Учитывая прямую корреляционную связь между высотой лихорадки при COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией и уровнем вирусной нагрузки РНК ВИЧ, рекомендовано рассматривать неотложное назначение антиретровирусной терапии (не позднее 1 недели от момента выявления) у больных с выраженным и умеренным иммунодефицитом. У лиц с тяжелым иммунодефицитом необходимо учитывать возможные риски развития синдрома восстановления иммунной системы на фоне начала или возобновления антиретровирусной терапии.

7. Широкое распространение в Новосибирской области генотипа ВИЧ CRF63_02A (81,9 %) и высокая частота регистрации у этого варианта вируса мутаций резистентности (62,4 %) по сравнению с другими ВИЧ-1 (23,3 %), а также распространенность первичной резистентности ВИЧ (13,4 %) определяют необходимость своевременного обследования больных с вирусологической неудачей на фоне антиретровирусной терапии на резистентность ВИЧ-1, а также

внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов из группы риска по нарушению приверженности.

8. При выборе стартовой схемы антиретровирусной терапии необходимо выявлять пациентов с риском низкой приверженности с учетом установленных в исследовании факторов: мужской пол; парентеральный путь передачи ВИЧ; проживание в сельской местности и отсутствие постоянного трудоустройства. Пациентам с прогнозируемой низкой приверженностью необходимо назначать схемы антиретровирусной терапии с включением в них препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и минимальным риском нежелательных явлений: таких как ингибитор интегразы – долутегравир; ингибитор протеазы – дарунавир; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – этравирин и доравирин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБЗНАЧЕНИЙ

3TC	–	ламивудин (lamivudine)
АПФ2	–	ангиотензинпревращающий фермент II типа
АРВП	–	антиретровирусные препараты
АРТ	–	антиретровирусная терапия
ВИЧ-1	–	вирус иммунодефицита 1 типа
ВИЧ-2	–	вирус иммунодефицита 2 типа
ВПГ	–	вируса простого герпеса
ВЭБ	–	вирус Эпштейна – Барр
ГКС	–	глюкокортикоиды (глюкокортикостероиды)
ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1»	–	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1»
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДВС-синдром	–	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИИ	–	ингибиторы интегразы
ИП	–	ингибиторы протеазы
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ЛЖВ	–	люди, живущие с ВИЧ
МБТ	–	микобактерия туберкулеза
МО	–	медицинские организации
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
НИОТ	–	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	–	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
НСО	–	Новосибирская область
ОРДС	–	острый респираторный дистресс-синдром

ПМЛ	–	прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
Р-ОГК	–	рентгенограмма органов грудной клетки
СанПиН	–	Санитарные правила и нормы
СВИС	–	синдром восстановления иммунной системы
СМЖ	–	спинномозговая жидкость (ликвор)
СПИД	–	синдром приобретенного иммунодефицита человека
СФО	–	Сибирский федеральный округ
США	–	Соединенные Штаты Америки
ТСП2	–	клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФЛГ	–	флюорография
ХГС	–	хронический гепатит С
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ХП	–	химиопрофилактика
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ШКГ	–	Шкала ком Глазго
ABC	–	абакавир (abacavir)
ATV	–	атазанавир (atazanavir)
AZT	–	азидотимидин/зидовудин (azidotimidin/zidovudine)
BIC	–	биктегравир (bictegravir)
CRF	–	циркулирующая рекомбинантная форма ВИЧ (circulating recombinant form)
COVID-19	–	Corona VIrus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года
DOR	–	доравирин (doravirine)
DRV	–	дарунавир (darunavir)
DTG	–	долутегравир (dolutegravir)

EFV	–	эфавиренз (efavirenz)
ESV	–	элсульфавирин (elsulfavirine)
ETR	–	этравирин (etravirine)
EVG	–	элвитегравир (elvitegravir)
FTC	–	эмтрицитабин (emtricitabine)
IFN-γ	–	интерферон гамма
IL	–	интерлейкин
RAL	–	ралтегравир (raltegravir)
SARS-CoV-2	–	оболочечный вирус с одноцепочечной РНК, относящийся к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus
TNF-α	–	фактор некроза опухоли α
TDF	–	тенофовир (tenofovir)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ заболеваемости и клинических показателей по ВИЧ-инфекции в регионах Российской Арктики / З. М. Загдын, А. С. Иванов, И. Б. Шикина [и др.] // Российская Арктика. – 2022. – № 18. – С. 5–20.

2. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области / Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, М. Р. Халиков [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 3 (55). – С. 35–41.

3. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля / П. Г. Шнякин, А. В. Ботов, П. Г. Руденко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 7581.

4. Аспергиллез головного мозга: трудности диагностики. Клинический случай / Т. Э. Вербах, О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, Е. С. Остапчук // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 88–92.

5. Батороев, Ю. К. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – случай цитоморфологической диагностики / Ю. К. Батороев // Новости клинической цитологии России. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 14–17.

6. Белов, Б. С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б. С. Белов // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 49.

7. Бобкова, М. Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М. Р. Бобкова. – Москва : Человек, 2014. – 288 с.

8. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 696 с.

9. ВИЧ-инфекция у детей : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 51 с.

10. Врожденная цитомегаловирусная инфекция : Клинические

рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 62 с.

11. Всемирная организация здравоохранения. Официальный сайт. – URL: https://www.who.int/ru (дата обращения: 21.01.2025). – Текст : электронный.

12. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015. – URL : http://www.who.int/tb/publications/ru (дата обращения: 22.02.2025). – Текст : электронный.

13. Генерализованный пневмоцистоз при ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы / Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, В. В. Проворова, А. В. Добровольский // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 7176.

14. Глобальная стратегия ВОЗ: ВИЧ, вирусные гепатиты и инфекции, передающиеся половым путем / Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – 2023. – URL: https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies (дата обращения: 17.11.2024). – Текст : электронный.

15. Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами в Сибирском Федеральном округе в 2013–2017 годах / Е. С. Довгополюк, Л. И. Левахина, А. Т. Тюменцев, О. А. Пасечник // Медицинский Альманах. – 2019. – № 3–4 (60). – С. 3.

16. Ермак, Т. Н. Локализация очагов при токсоплазмозе головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией / Т. Н. Ермак, А. Б. Перегудова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 24–28.

17. Зайцева, Н. Н. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе / Н. Н. Зайцева, О. В. Парфенова, О. Ю. Пекшева // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 3. – С. 93–95.

18. Затяжное течение новой коронавирусной инфекции с формированием легочного фиброза у ВИЧ-инфицированной больной / Д. А. Гусев, М. А. Савченко, В. Б. Мусатов, В. А. Цинзерлинг // Журнал

инфектологии. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 87–93.

19. Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов в России: история сроком в 20 лет / Д. А. Гусев, А. В. Некрасова, В. В. Рассохин [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 593–597.

20. Изолированный и сочетанный пневмоцистоз лёгких у больных ВИЧ-инфекцией по результатам патоморфологического исследования / Л. В. Пузырева, С. В. Ситникова, И. М. Толох [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2024. – № 1. – С. 69–78.

21. Информационный бюллетень ВОЗ: ВИЧ и СПИД / Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – 2023. – URL: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids (дата обращения: 11.12.2024). – Текст : электронный.

22. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС. – 2022. – 34 с.

23. 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.

24. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Р. Редфилд, П. Фам, А. И. Мазус. – Москва : ГРАНАТ, 2013. – 696 с.

25. Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных / И. Ю. Бабаева, А. И. Шевченко, Д. В. Дудченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 9. – С. 558–564.

26. Клинические рекомендации : ВИЧ-инфекция у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 114 с.

27. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2022. – 139 с.

28. Коломиец, В. М. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / В. М. Коломиец // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 24–30.

29. Леонова, О. Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с ВИЧ-инфекцией / О. Н. Леонова // Pallium:

паллиативная и хосписная помощь. – 2021. – № 4 (13). – С. 32–37.

30. 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.] // Pacific Medical Journal. – 2019. – № 3. – С. 5–11.

31. Москвичева, М. Г. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам на территории Челябинской области / М. Г. Москвичева, М. В. Радзихоская // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2016. – № 1–1. – С. 107–111.

32. Мутации микобактерии туберкулеза, обусловливающие устойчивость к рифампицину и изониазиду, у пациентов с разным ВИЧ-статусом / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, А. Е. Панова, А. Г. Самойлова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 52–53.

33. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2000. – 544 с.

34. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции / М. А. Евзельман, И. А. Снимщикова, Л. Я. Королева, П. Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 8993.

35. Новицкая, О. Н. Особенности диагностики и лечения туберкулёза центральной нервной системы, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции : специальность 14.01.16 «Фтизиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Новицкая Ольга Николаевна ; Иркутский государственный медицинский университет. – Москва, 2014. – 52с. : ил. – Библиогр.: с. 49–51. – Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза.

36. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

37. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

38. Особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в комплексе с вирусными гепатитами В и С на территории Дальневосточного региона России / Е. А. Базыкина, В. Б. Туркутюков, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 37–42.

39. Плутницкий, А. Н. Государственная политика противодействия распространению ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы поведенческой гигиены / А. Н. Плутницкий, И. Б. Куликова, А. И. Мазус // Ильинские чтения 2023 : материалы международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов, 15–16 марта 2023 года. – Москва : Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, 2023. – С. 162–165.

40. Покровский, В. В. Организация медицинской помощи при инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека / В. В. Покровский, Г. Э. Улумбекова, И. В. Петрачков // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – Т. 8, № 2. – С. 108–130.

41. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях / М. В. Синицын, Е. М. Богородская, О. В. Родина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 111–120.

42. Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях / С. Н. Ешмолов, Е. Г. Климовицкая, М. Н. Кузьмина, И. Г. Ситников // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 15–20.

43. Портнова, Р. Г. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных / Р. Г. Портнова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 4. – С. 51–55.

44. Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции) : Клинические рекомендации: / В. А. Цинзерлинг, В. Е. Карев, Ю.Р. Зюзя [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2019. – 52 с.

45. Практические аспекты мультирезистентности ВИЧ в современной клинической практике / А. А. Хаматова, Д. Р. Набиуллина, А. И. Мазус [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 113–126.

46. Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции в условиях женских консультаций Приморского края / А. Н. Лесниченко, О. А. Скалий, М. И. Шпортова, С. Н. Бениова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : сб. тезисов V Всерос. науч.-практ. конф. – Сочи, 2018. – С. 142–143.

47. Разнообразие субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе / М. В. Питерский, А. Г. Гусев, О. А. Ходаков [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 1. – С. 38–53.

48. Резистентность ВИЧ-1 к препаратам первой линии антиретровирусной терапии / Д. В. Капустин, Е. И. Краснова, Т. М. Налимова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 79–87.

49. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам за 2022 год / Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом : [сайт] – URL: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/12/2022-Rossijskaya-baza-dannyh-LU-VICH-u-naivnyh-patsientov.pdf (дата обращения: 24.09.2024). – Текст : электронный.

50. Российская Федерация. Постановление Правительства от 28 декабря 2016 г. № 1512 «Об утверждении Положения об организации обеспечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе в сочетании с вирусами гепатитов В и С, антивирусными лекарственными препаратами для

медицинского применения и Положения об организации обеспечения лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, антибактериальными и противотуберкулезными лекарственными препаратами для медицинского применения» : с изм. и доп. от 26.06.2021. – Москва, 2016. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

51. Российская Федерация. Постановление Правительства от 8 апреля 2017 г. № 426 «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и Федерального регистра лиц, больных туберкулезом» : текст с изм. и доп. от 26.06.2021. – Москва, 2017. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

52. Российская Федерация. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 ноября 2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) : текст с изм. и доп. от 21.02.2020. – Москва, 2012. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

53. Российская Федерация. Приказ Федеральной службы государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации от 24 января 2020 г. № 26 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

54. Российская Федерация. Распоряжение Правительства от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.» : вступ. в силу 11.01.2021. – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.

55. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией, 2015 / Всемирная организация здравоохранения [сайт]. – URL: http://www.who.int/tb/publications/ru/ (дата обращения: 20.04.2025). – Текст :

электронный.

56. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней : дата введ. 2021-09-01. – Москва, 2021. – 1092 с.

57. Синицын, М. В. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / М. В. Синицын, Л. Б. Аюшеева, Л. В. Колпакова // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 4. – С. 45–49.

58. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ (обзор литературы) / А. А. Дроздов, В. М. Черемисин, И. Г. Камышанская [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 40341.

59. Соколова, Е. В. Влияние антиретровирусной терапии на развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Е. В. Соколова, Н. Н. Ладная, В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 20–26.

60. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы / А. Б. Перегудова, В. И. Шахгильдян, О. О. Цветкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 11. – С. 2227.

61. Туберкулезный менингит и менингоэнцефалит у больных туберкулезным спондилитом на фоне ВИЧ-инфекции / А. А. Вишневский, В. В. Олейник, Е. В. Решетнева [и др.] // Неврологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 32–36.

62. Фесюк, Е. Г. Особенности течения туберкулезного менингита в Кировской области / Е. Г. Фесюк // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 3. – С. 12–14.

63. Церебральный токсоплазмоз у ВИЧ-инфицированных пациентов в клинической практике / Е. С. Ананьева, О. М. Воробьева, О. В. Брагина, О. Б. Ларичева // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 8. –

C. 84–90.

64. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A. M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein [et al.] // Top. Antivir. Med. – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 111–121.

65. A novel calcium-dependent protein kinase 1 inhibitor potently prevents toxoplasma gondii transmission to foetuses in mouse / H. Débare, N. Moiré, F. Baron [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 14. – P. 4203.

66. 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.

67. Acute HIV-1 infection viremia associates with rebound upon treatment interruption / T. Mdluli, Y. Li, S. Pinyakorn [et al.] // Med. – 2022. – Vol. 3, № 9. – P. 622–635.

68. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis / J. Beardsley, M. Wolbers, F. M. Kibengo [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374, № 6. – P. 542–554.

69. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020 / Z.-D. Guo, Z.-Y. Wang, S. F. Zhang [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2020. – Vol. 26, № 7. – 1583–1591.

70. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity / C. Rydyznski Moderbacher, S. I. Ramirez, J. M. Dan // Cell. – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 996–1012.

71. Antiretroviral drug resistance mutations in naïve and experienced patients in shiraz, Iran, 2014 / H. Naziri, K. Baesi, A. Moradi [et al.] // Arch. Virol. – 2016. – Vol. 161, № 9. – P. 2503–2509.

72. Antiretroviral therapy alone versus antiretroviral therapy with a kick and kill approach, on measures of the hiv reservoir in participants with recent hiv infection (The RIVER Trial): a phase 2, randomised trial / S. Fidler, W. Stohr, M. Pace [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 888–898.

73. Atypical presentations of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

in HIV infection / A. Naidoo, H. Paruk, B. Bhagwan, A. Moodley // J Neurovirol. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 160–170.

74. Azole resistance mechanisms in Aspergillus: update and recent advances / A. Pérez-Cantero, L. López-Fernández, J. Guarro [et al.] // Int J Antimicrob Agents. – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 105807.

75. Bangham, C. R. CTL Quality and the control of human retroviral infections / C. R. Bangham // Eur J Immunol. – 2009. – Vol. 39. – P. 1700–1712.

76. Bbosa, N. HIV subtype diversity worldwide / N. Bbosa, P. Kaleebu, D. Ssemwanga // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 153–160.

77. Bell, L. C. K. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection / L. C. K. Bell, M. Noursadeghi // Nat Rev Microbiol. – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 80–90.

78. Bennett, D. E. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update / D. E. Bennett, R. J. Camacho, D. Otelea // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. e4724.

79. Berger, J. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN / J. Berger, A. Aksamit, D. Clifford // Neurology. – 2013. – Vol. 80, № 15. – P. 1430–1438.

80. Bradshaw, M. J. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management / M. J. Bradshaw, A. Venkatesan // Neurotherapeutics. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 493–508.

81. Brooks, J. T. 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.

82. Brown, L. B. The interplay between HIV and COVID-19: summary of the data and responses to date / L. B. Brown, M. A. Spinelli, M. Gandhi. // Curr Opin HIV AIDS. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 63–73.

83. 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.

84. 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.

85. Central Nervous System Tuberculosis: Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features / M. A. Schaller, F. Wicke, C. Foerch [et al.] // Clin. Neuroradiol. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 3–18.

86. Cerebral Toxoplasmosis in HIV-Infected Patients Over 2015–2018 (A Case Study of Russia) / O. V. Azovtseva, E. A. Viktorova, E. G. Bakulina [et al.] // Epidemiol. Infect. – 2020. – Vol. 148. – P. 142.

87. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia / F. Wang, J. Nie, H. Wang [et al.] // J Infect Dis. – 2020 – Vol. 221, № 11. – P. 1762–1769.

88. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs / C. Alteri, V. Svicher, C. Gori [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 111.

89. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis / Z. Yuan, S. Chao, Y. Xu, Y. Niu // Front. Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1022579.

90. Cherian, J. Shunting in cryptococcal meningitis / J. Cherian, R. L. Atmar, S. P. Gopinath // J Neurosurg. – 2016. – Vol. 125, № 1. – P. 177–186.

91. Cho, S. M. Restricted Diffusion MRI Lesions in HIV-Associated CMV Encephalitis / S. M. Cho, M. Mays // Neurohospitalist. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P 3–4.

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 features of the HIV infection course and the dependence of changes in laboratory parameters on the clinical stage and on the CD4 lymphocytes level / O. M. Chemych, M. D. Chemych, A. A. Olefir, O. B. Berest // Wiad Lek. – 2021. – Vol. 74, № 5. – P. 1189–1195.

94. Control of human toxoplasmosis / N. C. Smith, C. Goulart, J. A. Hayward [et al.] // Int. J. Parasitol. – 2021. – Vol. 51, № 2–3. – P. 95–121.

95. Conway, J. M. Residual viremia in treated HIV+ Individuals / J. M. Conway, A. S. Perelson // PLoS Comput Biol. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 1004677.

96. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City / K. Sigel, T. Swartz, E. Golden [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71, № 11. – P. 2933–2938.

97. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options / A. Zumla, J. F. W. Chan, E. I. Azhar [et al.] // Nat Rev Drug Discov. – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 30–347.

98. Could HIV infection alter the clinical course of SARS-CoV-2 infection? When less is better / S. Mascolo, A. Romanelli, M. A. Carleo, V. Esposito // J Med Virol. – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1777–1778.

99. COVID-19 among people living with HIV: A Systematic Review / H. Mirzaei, W. McFarland, M. Karamouzian, H. Sharifi // AIDS Behav. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 85–92.

100. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature / S. Gatechompol, A. Avihingsanon, O. Putcharoen [et al.] // AIDS Res Ther. – 2021 – Vol. 18, № 1. – P. 28.

101. COVID-19 information and safety resources / IDSA [website]. – URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us (дата обращения: 11.12.2024). – Текст : электронный.

102. COVID-19 symptoms and SARS-CoV-2 infection among people living with HIV in the US: the MACS/WIHS combined cohort study / G. D'Souza, G. Springer, D. Gustafson [et al.] // HIV Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 130–139.

103. CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2024, March 3–6, Denver, Colorado. – CROI Foundation/IAS–USA, 2024. – 444 p.

104. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults / N. French, K. Gray, C. Watera [et al.] // AIDS. – 2002. – Vol. 16, № 7. – P. 1031–1038.

105. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians /

K. M. Fisher, T. Montrief, M. Ramzy [et al.] // Intern Emerg Med. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. 1031–1042.

106. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution / J. Katchanov, C. Blechschmidt, K. Nielsen [et al.] // Int J STD AIDS. – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 912.

107. Cytomegalovirus lumbosacral polyradiculitis in patients with long-term use of an oral corticosteroid: a case report / J. H. Yun, M. Y. Hsiao, M. Boudier-Revéret [et al.] // BMC Neurol. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 90.

108. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications / D. Mathew, J. R. Giles, A. E. Baxter [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 369, № 6508. – P. 8511.

109. Detection of Numerous HIV-1/MO Recombinants in France / F. De Oliveira, S. Fabbiani, C. Grinsztejn [et al.] // AIDS. – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 1289–1299.

110. Dian, S. Central nervous system tuberculosis / S. Dian, A. R. Ganiem, A. van Laarhoven // Curr. Opin. Neurol. – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 396–402.

111. Dian, S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review / S. Dian, A. R. Ganiem, S. Ekawardhani // Pathog. Glob. Health. – 2023. – Vol. 117, № 1. – P. 14–23.

112. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV / J. Pearce, R. Sheridan, J. Shaw [et al.] // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 237456.

113. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges / L. Blassel, A. Zhukova, C. J. Villabona-Arenas [et al.] // Curr. Opin. Virol. – 2021. – Vol. 51. – P. 56–64.

114. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems / S. Kumar, P. S. Rao, R. Earla, A. Kumar // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 343–355.

115. Dutta, D. The impact of COVID-19 on people living with HIV-1 and HIV-1-associated neurological complications / D. Dutta, J. Liu, H. Xiong // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 1117.

116. 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 [et al.] // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – P. 1871–1879.

117. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762–768.

118. 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 / M. G. Feria, N. A. Taborda, J. C. Hernandez, M. T. Rugeles // Rev Med Chil. – 2017. – Vol. 145, № 2. – P. 219–229.

119. Efficacies of cabotegravir and bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants / S. J. Smith, X. Z. Zhao, T. R. Burke Jr., S. H. Hughes // Retrovirology. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 37.

120. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses / C. Pease, B. Hutton, F. Yazdi [et al.] // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol. 17. – P. 265.

121. 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.

122. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Khalili, M. Karamouzian, N. Nasiri [et al.] / Epidemiol Infect. – 2020. – Vol. 148. – P. 130.

123. Epidemiology and outcomes of COVID-19 in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, E. S. Heilbrunn, A. E. Ssentongo, S. Advani // Sci Rep. – 2021 – Vol. 11, № 1. – P. 6283.

124. Epidemiology of HIV in the USA: epidemic burden, inequities, contexts, and responses / P. S. Sullivan, L. F. Salazar, L. Kuhn [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – P. 1095–1106.

125. Ford, E. S. Immunopathogenesis of Asymptomatic Chronic HIV

Infection: The Calm Before the Storm / E. S. Ford, C. E. Puronen, I. Sereti // Curr Opin HIV AIDS. – 2009. – Vol. 4. – P. 206–214.

126. Frentz, D. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world / D. Frentz, C. A. B. Boucher, D. A. M. C. van de Vijver // AIDS Rev. – 2012. – Vol. 14. – P. 17–27.

127. Fueling Immunity: Insights into Metabolism and Lymphocyte Function / E. L. Pearce, M. C. Poffenberger, C. H. Chang, R. G. Jones // Science. – 2013. – Vol. 342. – P. 1242454.

128. Gebara, N. Y. HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives / N. Y. Gebara, V. El Kamari, N. Rizk // J Virus Erad. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 163–166.

129. Genetic diversity of HIV-1 in Krasnoyarsk Krai: area with high levels of HIV-1 recombination in Russia / L. V. Maksimenko, A. V. Totmenin, M. P. Gashnikova [et al.] // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 10. – P. 9057541.

130. Genotypes and population genetics of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii species complexes in Europe and the Mediterranean area / M. Cogliati, M. Desnos-Ollivier, I. McCormick-Smith [et al.] // Fungal Genet Biol. – 2019. – Vol. 129. – P. 16–29.

131. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men / C. Beyrer, S. D. Baral, W. M. El-Sadr [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 367–377.

132. Glut1-Mediated Glucose Transport Regulates HIV Infection / S. Loisel-Meyer, L. Swainson, M. Craveiro [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2012. – Vol. 109. – P. 2549–2555.

133. Goodlet, K. J. Drug-Drug Interactions and Clinical Considerations with Co-Administration of Antiretrovirals and Psychotropic Drugs / K. J. Goodlet, M. T. Zmarlicka, A. M. Peckham // CNS Spectr. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 287–312.

134. Gupta, K. K. Acute Immunosuppression with HIV Seroconversion / K. K. Gupta // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 288–289.

135. Gupta, M. CNS Tuberculosis / M. Gupta, S. Munakomi. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

136. Gupta, U. Non-Polymeric Nano-Carriers in HIV/AIDS Drug Delivery and Targeting / U. Gupta, N. K. Jain // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2010. – Vol. 62, № 4–5. – P. 478–490.

137. Gurgo, C. An overview of the human T-lymphotropic retroviruses and the role of HTLV-III/LAV in AIDS / C. Gurgo, M. Robert-Guroff, R. C. Gallo // Antibiot Chemother (1971). – 1987. – Vol. 38. – P. 1–12.

138. 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. – Vol. 41. – P. 95–98.

139. Hecht, F. M. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection / F. M. Hecht, M. P. Busch, B. Rawal // AIDS. – 2002. – Vol. 16. – P. 1119–1129.

140. Hegedus, A. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T cells / A. Hegedus, M. Kavanagh Williamson, H. Huthoff // Retrovirology. – 2014. – Vol. 11. – P. 98.

141. High-level resistance to bictegravir and cabotegravir in subtype A- and D-Infected HIV-1 patients failing raltegravir with multiple resistance mutations / E. Dashimye, Y. Li, P. S. Reyes [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2021. – Vol. 76, № 11. – P. 2965–2974.

142. HIV and COVID-19 co-infection: epidemiology, clinical characteristics, and treatment / D. Basoulis, E. Mastrogianni, P. M. Voutsinas, M. Psichogiou // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 577.

143. HIV-1 acquired drug resistance to integrase inhibitors in a cohort of antiretroviral therapy multi-experienced Mexican patients failing to raltegravir: a cross-sectional study / A. Orta-Resendiz, R. A. Rodriguez-Diaz, L. A. Angulo-Medina [et al.] // AIDS Res. Ther. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 6.

144. HIV-1 drug resistance and resistance testing / D. S. Clutter, M. R. Jordan, S. Bertagnolio, R. W. Shafer // Infect Genet Evol. — 2016. – Vol. 46. – P. 292–307.

145. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review

and meta-regression analysis / R. K. Gupta, J. Gregson, N. Parkin [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 346–355.

146. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on ART in Russia in 2013–2021 / A. A. Kirichenko, D. E. Kireev, A. V. Shlykova [et al.] // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 53–62.

147. HIV-1 pathogenicity and virion production are dependent on the metabolic phenotype of activated CD4+ T cells / A. Hegedus, M. Kavanagh Williamson, H. Huthoff // Retrovirology. – 2014. – Vol. 11. – P. 98.

148. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties / M. J. Buzon, M. Massanella, J. M. Llibre [et al.] // Nat Med. – 2014. – Vol. 20. – P. 139–142.

149. HIV-Associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era / L. Garvey, A. Winston, J. Walsh [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 527–534.

150. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment / L. N. Bowen, B. Smith, D. Reich [et al.] // Nat. Rev. Neurol. – 2016. – Vol. 12, № 11. – P. 662–674.

151. HIV-Tuberculous meningitis co-infection: a systematic review and meta-analysis / A. Purmohamad, T. Azimi, M. J. Nasiri [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 960–968.

152. Ho, D. D. Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo / D. D. Ho // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 2565–2567.

153. Hollenbaugh, J. A. Metabolite profiles of human immunodeficiency virus infected CD4+ T cells and macrophages using LC-MS/MS analysis / J. A. Hollenbaugh, J. Munger, B. Kim // Virology. – 2011. – Vol. 415. – P. 153–159.

154. Human immunodeficiency virus drug resistance: 2018 recommendations of the international antiviral society – USA panel / H. F. Günthard, V. Calvez, R. Paredes [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 68. – P. 177–187.

155. Identification of CRF66_BF, a New HIV-1 Circulating Recombinant Form of South American Origin / J. Bacqué, D. Rodríguez, F. González [et al.] // Front Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 774386.

156. Identification of two similar novel HIV-1 recombinant forms (CRF01_AE/CRF07_BC) among Intravenous Drug Users in Guangxi, China / F. Zhang, X. Wu, Y. Li [et al.] // Intervirology. – 2022. – Vol. 65, № 1. – P. 58–66.

157. 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.

158. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study / J. Del Amo, R. Polo, S. Moreno [et al.] // Ann Intern Med. – 2020 – Vol. 173, № 7. – P. 536–541.

159. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study / J. Del Amo, R. Polo, S. Moreno [et al.] // Ann Intern Med. – 2020. – Vol. 173 (7). – P. 536–541.

160. Increased Production of IL-7 Accompanies HIV-1-Mediated T-Cell Depletion: Implications for T-Cell Homeostasis / L. A. Napolitano, R. M. Grant, S. G. Deeks [et al.] // Nat Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 73–79.

161. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections / A. R. Stacey, P. J. Norris, L. Qin, E. A. Haygreen// J Virol. – 2009. – Vol. 83, № 8. – P. 3719–3733.

162. Infectious diseases society of America (IDSA). COVID-19 Information and Safety Resources. – URL: https://www.idsociety.org/public-health/covid-19 (дата обращения: 11.01.2023). – Text: electronic.

163. 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. 2892.

164. Insights into the Mechanism of Drug Resistance: X-Ray Structure Analysis of Multi-Drug Resistant HIV-1 Protease Ritonavir Complex / Z. Liu,

R. S. Yedidi, Y. Wang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – Vol. 431, № 2. – P. 232–238.

165. Integration of HIV care into maternal and child health services in the global IeDEA consortium / J. Humphrey, C. Kilewo, G. Mshana [et al.] // Front. Glob. Women's Health. – 2023. – Vol. 4. – P. 1066297.

166. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo / D. G. Brooks, M. J. Trifilo, K. H. Edelmann [et al.] // Nat Med. – 2006. – Vol. 12, № 11. – P. 1301–1309.

167. Jin YH. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) / Y.-H. Jin, L. Cai, Z.-S. Cheng [et al.] // Mil Med Res. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 4.

168. Johnston, R. The first 6 months of HIV-SARS-CoV-2 coinfection: outcomes for 6947 individuals / R. Johnston // Curr Opin HIV AIDS. –2021. – Vol. 16, № 1. – P. 54–62.

169. Justiz Vaillant A. A. HIV and AIDS Syndrome / A. A. Justiz Vaillant, P. G. Gulick. –Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.

170. Larder, B. Mechanisms of HIV-1 Drug Resistance / B. Larder // AIDS. – 2001. – Vol. 15 (Suppl. 5). – P. 27–34.

171. Late-onset opportunistic infections while receiving anti-retroviral therapy in Latin America: burden and risk factors / I. Núñez, B. Crabtree-Ramirez, B. E. Shepherd [et al.] // Int J Infect Dis. – 2022. – Vol. 122. – P. 469–475.

172. Leonard, J. M. Central Nervous System Tuberculosis / J. M. Leonard. // Microbiol Spectr. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 10.

173. Lessells, R. J. Are subtype differences important in HIV drug resistance? / R. J. Lessells, D. K. Katzenstein, T. de Oliveira // Curr Opin Virol. – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. 636–643.

174. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10259. – P. 1345–1352.

175. Luber, A. D. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response

/ A. D. Luber. // MedGenMed. – 2005. – Vol. 7 (3). – P. 69.

176. Lucas, S. B. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city / S. B. Lucas // AIDS. – 1993. – Vol. 7. – P. 1569–1579.

177. Luciw P. A. Human immunodeficiency virus and their replication / P. A. Luciw / In: B. N. Fields, D. M. Knippe, P. M. Howley (Eds.). – Field Virology. – Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996. – P 1881–1952.

178. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19 / Z. Liu, W. Long, M. Tu [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 318–356.

179. 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.

180. Mastrangelo, A. Elite and Posttreatment Controllers, Two Facets of HIV Control / A. Mastrangelo, R. Banga, M. Perreau // Curr Opin HIV AIDS. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. 325–332.

181. 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.

182. Mechanisms of HIV-1 Cell-to-Cell Transmission and the Establishment of the Latent Reservoir / K. D. Pedro, A. J. Henderson, L. M. Agosto [et al.] // Virus Res. – 2019. – Vol. 265. – P. 115–121.

183. Mehta, A. K. TNF activity and T cells / A. K. Mehta, D. T. Gracias, M. Croft // Cytokine. – 2018. – Vol. 101. – P. 14–18.

184. Metabolic Reprogramming of Macrophages: Glucose Transporter 1 (GLUT1)-Mediated Glucose Metabolism Drives a Proinflammatory Phenotype / A. J. Freemerman, A. R. Johnson, G. N. Sacks [et al.] // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 289. – P. 7884–7896.

185. Meyer, A. C. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review / A. C. Meyer, A. K. Njamnshi, M. Gisslen // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – P. 843801.

186. Modulation of BRD4 in HIV Epigenetic Regulation: Implications for

Finding an HIV Cure / E. Alamer, C. Zhong, R. Hajnik [et al.] // Retrovirology. – 2021. – Vol. 18. – P. 3.

187. Moloney, P. B. Possible N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated encephalitis in the setting of HIV cerebrospinal fluid escape / P. B. Moloney, S. Hutchinson, J. Heskin // J Neurol. – 2020. – Vol. 267, № 5. – P. 1348–1352.

188. Multi-Step Inhibition Explains HIV-1 Protease Inhibitor Pharmacodynamics and Resistance / S. A. Rabi, G. M. Laird, C. M. Durand [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123, № 9. – P. 3848–3860.

189. Nadir 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.

190. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature / C. A. Silva, A. C. Oliveira, L. Vilas-Boas [et al.] // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. – 2010. – Vol. 52, № 6. – P. 305–310.

191. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis / A. Loyse, A. Moodley, P. Rich [et al.] // J Infect. – 2015. – Vol. 70, № 6. – P. 668–675.

192. Novel Drug-Resistant HIV-1 Circulating Recombinant Form CRF76_01B Identified by Near Full-Length Genome Analysis / S. Ogawa, T. Suzuki, Y. Ito [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. — 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 284–289.

193. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches / D. Kalogeropoulos, H. Sakkas, B. Mohammed [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. 295–321.

194. Orcau, À. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs / À. Orcau, J. A. Caylà, J. A. Martínez // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2011. – Vol. 29, Suppl. 1. – P. 2–7.

195. Ozhmegova, E. N. HIV drug resistance: past and current trends / E. N. Ozhmegova, M. R. Bobkova // Problems of Virology (Voprosy Virusologii). – 2022. – Vol. 67, № 3. – P. 193–205.

196. Parikh, U. M. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure / U. M. Parikh // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. 182–189.

197. Paruk, H. F. Review of the Neurological Aspects of HIV Infection / H. F. Paruk, A. I. Bhigjee // J. Neurol. Sci. – 2021. – Vol. 425. – P. 117453.

198. PENTA Guidelines : [website]. – 2023. – URL: www.penta-id.org/hiv/treatment-guidelines (дата обращения: 11.01.2025). – Текст : электронный.

199. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection / M. Boffito, L. Waters, P. Cahn [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 13–18.

200. Petersen, E. Toxoplasmosis / E. Petersen // Semin. Fetal Neonatal Med. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 214–223.

201. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance / A. Bandera, A. Gori, M. Clerici, M. Sironi // Curr. Opin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 48. – P. 24–32.

202. 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.

203. 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 [et al.] // Arch Virol. – 2017. – Vol. 162, № 2. – P. 379–390.

204. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naive patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy / R. M. Novak, L. Chen, R. D. MacArthur [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 468–474.

205. Prevalence of HIV-1 Drug-Resistance Genotypes Among Unique Recombinant Forms from Yunnan Province, China in 2016–2017 / X. Deng, J. Liu, J. Li [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2020. – Vol. 36, № 5. – P. 389–398.

206. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis / V. Macdonald, L. Mbuagbaw, M. R. Jordan [et

al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. e25656.

207. 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.

208. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review / K. Sharma, S. Tolaymat, H. Yu [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2022. – Vol. 443. – P. 120459.

209. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors / X. Boumaza, B. Bonneau, D. Roos-Weil [et al.] // Ann. Neurol. – 2023. – Vol. 93, № 2. – P. 257–270.

210. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy / F. Schweitzer, S. Laurent, I. Cortese [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 101, № 16. – P. 700–713.

211. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand / M. L. Robb, L. A. Eller, H. Kibuuka [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374, № 22. – P. 2120–2130.

212. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // Br J Haematol. – 2020 – Vol. 189, № 3. – P. 428–437.

213. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results / H. Pan, R. Peto, A. M. Henao-Restrepo [et al.] // N Engl J Med. – 2021 – Vol. 384, № 6. – P. 497–511.

214. Review of Drug-Drug Interactions in Older HIV-Infected Patients / A. Chary, N. N. Nguyen, K. Maiton, M. Holodniy // Expert Rev Clin Pharmacol. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 1329–1352.

215. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality / J. J. Zhang, X. Dong, G. H. Liu, Y. D. Gao // Clin Rev Allergy Immunol. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 90–107.

216. Santoro, M. M. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications /

M. M. Santoro, C. F. Perno // ISRN Microbiol. – 2013. – Vol. 17. – P. 2013.

217. Schouten, J. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEhIV cohort study / J. Schouten, F. W. Wit, I. G. Stolte // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 1787–1797.

218. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa / J. N. Jarvis, S. D. Lawn, M. Vogt [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 856–862.

219. Severity of COVID-19 manifestations in HIV patients: a systematic review and meta-analysis / A. Alam, A. A. Soeroto, R. A. Susilohadi, L. A. Chandra // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2024. – Vol. 28, № 6. – P. 2569–2583.

220. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy / M. Riche, P. Marijon, A. Amelot [et al.] // J. Neurosurg. – 2021. – Vol. 136, № 3. – P. 867–876.

221. Sharing CD4+ T Cell Loss: When COVID-19 and HIV Collide on Immune System / X. Peng, J. Ouyang, S. Isnard [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 596631.

222. Short Communication: HIV-1 Drug Resistance Mutation Analyses of Cameroon-Derived Integrase Sequences / S. G. Mikasi, D. Isaacs, G. M. Ikomey [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 54–56.

223. Shridhar, A. Prevalence of primary immunodeficiency syndromes in tuberculous meningitis: A case-control study / A. Shridhar, R. K. Garg, I. Rizvi // J Infect Public Health. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 29–35.

224. Simulating HIV breakthrough and resistance development during variable adherence to antiretroviral treatment / A. Mulato, R. Acosta, S. Chang [et al.] // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2021. – Vol. 86, № 3. – P. 369–377.

225. Sonneville, R. Central nervous system infections in immunocompromised patients / R. Sonneville, E. Magalhaes, G. Meyfroidt // Curr Opin Crit Care. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 128–133.

226. Spagnuolo, V. Darunavir for the Treatment of HIV Infection /

V. Spagnuolo, A. Castagna, A. Lazzarin // Expert Opin Pharmacother. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1149–1163.

227. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic / M. V. Sivay, L. V. Maksimenko, I. P. Osipova [et al.] // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 946787.

228. Spivak, A. M. Seronegative HIV-1 Infection: A Review of the Literature / A. M. Spivak, E. R. Sydnor, J. N. Blankson // AIDS. – 2010. – Vol. 24, № 10. – P. 1407–1414.

229. Structure-guided drug design identifies a BRD4-selective small molecule that suppresses HIV / Q. Niu, Z. Liu, E. Alamer [et al.] // J Clin Investig. – 2019. – Vol. 129. – P. 3361–3373.

230. Subgenomic sequence analysis reveals emergence of new circulating recombinant forms of HIV-1 in Pakistan / M. Zahid, S. Shah, H. Khan [et al.] // Pak J Med Sci. – 2022. – Vol. 38, № 7. – P. 1857–1863.

231. Tamura, K. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0 / K. Tamura, G. Stecher, D. Peterson // Mol Biol Evol. – 2013. – Vol. 30, № 12. – P. 2725–2729.

232. Tang, M. W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation / M. W. Tang, T. F. Liu, R. W. Shafer // Intervirology. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 98–101.

233. 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.

234. Thakur, K. T. CNS Infections in HIV / K. T. Thakur // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 33, № 3. – P. 267–272.

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

236. The HIV epidemic in South Africa: key findings from 2017 national population-based survey / K. Zuma, L. Mohlala, P. Nyasulu [et al.] // Int. J. Environ.

Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19. – P. 8125.

237. The pathogenesis of tuberculous meningitis / A. G. Davis, U. K. Rohlwink, A. Proust [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2019. – Vol. 105, № 2. – P. 267–280.

238. The role of latency reversal in HIV cure strategies / K. Tanaka, Y. Kim, M. Roche, S. R. Lewin // J Med Primatol. – 2022. – Vol. 51. – P. 278–283.

239. The World Health Organization's response to emerging human immunodeficiency virus drug resistance and a call for global action / S. Bertagnolio, R. L. Beanland, M. R. Jordan [et al.] // J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 216, Suppl. 9. – P. 801–804.

240. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis / M. E. Török, N. T. Yen, T. T. Chau [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, № 11. – P. 1374–1383.

241. Toxoplasma gondii seroprevalence in the United States 2009–2010 and comparison with the past two decades / J. L. Jones, D. Kruszon-Moran, H. N. Rivera [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 1135–1139.

242. Transmitted HIV drug resistance and subtype patterns among blood donors in Poland / M. Parczewski, E. Sulkowska, A. Urbańska [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–11.

243. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons / C. Akolo, I. Adetifa, S. Shepperd [et al.] // The Cochrane Collaboration : Published by John Wiley & Sons, Ltd., 2010. – 70 p.

244. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study / K. S. Chan, S. T. Lai, C. M. Chu [et al.] // Hong Kong Med J. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 399–406.

245. Trends in Drug Resistance Prevalence, HIV-1 Variants and Clinical Status in HIV-1-Infected Pediatric Population in Madrid: 1993 to 2015 Analysis / P. Rojas Sánchez, S. Domínguez, S. Jiménez De Ory [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2018. – Vol. 37, № 3. – P. 48–57.

246. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

/ B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 19. – P. 1787–1799.

247. UNAIDS. UNAIDS Epidemiological Estimates : [website]. – 2022. – URL: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/2022_unaids_data (дата обращения: 12.12.2024). – Текст : электронный.

248. Vidal, J. E. HIV-Related cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies of an old disease / J. E. Vidal // J Int Assoc Provid AIDS Care. – 2019. – Vol. 18. – P. 2325958219867315.

249. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis / Y. Yao, J. T. Zhang, B. Yan [et al.] // Infect Dis (Lond). – 2015. – Vol. 47, № 10. – P. 694–700.

250. 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.

251. Wang, J. Y. Identification of a New HIV-1 Circulating Recombinant Form CRF65_cpx Strain in Jilin, China / J. Y. Wang // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2018. – Vol. 34, № 8. – P. 709–713.

252. Wang, Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients / Y. Wang, J. Yang, Y. Wen // Biomed Pharmacother. – 2022. – Vol. 145. – P. 112392.

253. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. – Geneva : World Health Organization, 2016. – URL: http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/ (дата обращения: 11.11.2024).– Текст : электронный.

254. World Health Organization. HIV Drug Resistance Report 2019 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2019. – URL: http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2019/en (дата обращения: 21.01.2025). – Текст : электронный.

255. Xiao, J. Strain hypothesis of Toxoplasma gondii infection on the outcome

of human diseases / J. Xiao, R. H. Yolken // Acta Physiol. (Oxf). – 2015. – Vol. 213, № 4. – P. 828–845.

256. Xu, Y. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis / Y. Xu, X. Chen, K. Wang // J Am Soc Hypertens. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 530–540.

257. 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.

258. Yang, E. Distinctive barriers to antiretroviral therapy adherence among non-adherent adolescents living with HIV in Botswana / E. Yang, S. Mphele, N. Moshashane // AIDS Care. – 2018. – Vol. 30, № 2. – P. 224–231.

259. Zhai, S. Progressive multifocal leukoencephalopathy / S. Zhai, B. J. Brew // Handb. Clin. Neurol. – 2018. – Vol. 152. – P. 123–137.

260. Zhao, X. Y. The molecular biology and immune control of chronic Toxoplasma gondii infection / X. Y. Zhao, S. E. Ewald // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130, № 7. – P. 3370–3380.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Общий дизайн исследования. . . . . С. 73
2. Рисунок 2 – Анализ структуры и характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у больных с ВИЧ-инфекцией. . . . . С. 76
3. Рисунок 3 – Оценка эффективности химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. . . . . С. 82
4. Рисунок 4 – Особенности течения COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией. . . . . С. 84
5. Рисунок 5 – Анализ распространенности приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1. . . . . С. 88
6. Рисунок 6 – Оценка распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. . . . . С. 92
7. Рисунок 7 – Структура причин смерти лиц с ВИЧ-инфекцией в 2023 году (n = 1 043). . . . . С. 103
8. Рисунок 8 – Этиологическая структура поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области в 2020–2022 гг. (n = 204). . . . . С. 106
9. Рисунок 9 – Уровень CD4-лимфоцитов в периферической крови (кл/мкл) пациентов в исследуемой группе лиц, связанных с риском развития оппортунистических инфекций ЦНС (n = 134). . . . . С. 108
10. Рисунок 10 – Частота диагностированных вторичных заболеваний (за исключением ЦНС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n = 122). . . С. 109
11. Рисунок 11 – Распределение больных по путям передачи ВИЧ-инфекции (%, n = 236). . . . . С. 123
12. Рисунок 12 – Структура противопоказаний к ХП туберкулеза в контрольной группе больных ВИЧ-инфекцией (%, n = 89). . . . . С. 124
13. Рисунок 13 – Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции (n = 96). . . . . С. 128
14. Рисунок 14 – Распределение больных с ко-инфекцией

ВИЧ + COVID-19 по уровням поражения дыхательной системы. . . . С. 129
15. Рисунок 15 – Частота диагностированных вторичных инфекций у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции (n = 65). . . . . С. 130
16. Рисунок 16 – Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и pneumocystis carinii) у больного с ВИЧ-инфекцией. Микропрепарат, увеличение × 10/0,25. Окраска – гематоксилин-эозином: 1 – pneumocystis carinii в некротических экссудатах; 2 – альвеолярное повреждение; 3 – тромбоз сосудов микроциркуляторного русла; 4 – разрушенная гиалиновая мембрана в окружении pneumocystis carinii. . . . . С. 134
17. Рисунок 17 – Морфологическая картина комбинированного повреждения легких (SARS-CoV-2 и ЦМВ) у больного с ВИЧ-инфекцией: 1 – цитомегалоклетки; 2 – пролиферация респираторного эпителия; 3 – фибробластическая реакция. Микропрепарат, увеличение × 10/0,25. Окраска гематоксилин-эозином. . . . . С. 135
18. Рисунок 18 – Структура путей передачи ВИЧ-инфекции (n = 271). . С. 136
19. Рисунок 19 – Распределение больных по степени приверженности к АРТ в зависимости от изучаемых факторов в % (n = 271). . . . . С. 137
20. Рисунок 20 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией с разной приверженностью с учетом режима АРТ (n = 271). . . . . С. 138
21. Рисунок 21 – Распределение исследованных вариантов ВИЧ-1 по спектру сформированной резистентности к классам антиретровирусных препаратов (%, n = 148). . . . . С. 141
22. Рисунок 22 – Распределение обследованных больных по пути передачи ВИЧ-инфекции (n = 119). . . . . С. 148
23. Рисунок 23 – Распределение резистентных вариантов ВИЧ-1 по классам препаратов (n = 23). . . . . С. 149
24. Рисунок 24 – Динамика количества пациентов стационаров, охваченных обследованием на ВИЧ в Новосибирской области. . . . С. 153
25. Рисунок 25 – Результаты мероприятий по привлечению пациентов

к диспансерному наблюдению в рамках приказа Минздрава НСО № 3505. . . . . С. 155
26. Таблица 1 – Частота встречаемости церебральных и неврологических симптомов у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в зависимости от этиологии (n = 106). . . . . С. 110
27. Таблица 2 – Характеристика показателей цереброспинальной жидкости у больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС в зависимости от этиологии (n = 106). . . . . С. 113
28. Таблица 3 – Средняя продолжительность периода от начала клинических симптомов до летального исхода при вторичных заболеваниях ЦНС у больных ВИЧ (n = 27). . . . . С. 116
29. Таблица 4 – Частота выявления очагов воспаления в различных участках головного мозга при вторичных заболеваниях ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией (данные МРТ). . . . . С. 118
30. Таблица 5 – Сравнительная характеристика основной и контрольной групп. . . . . С. 125
31. Таблица 6 – Распределение больных COVID-19 с ВИЧ-инфекцией по степени тяжести в зависимости от выраженности иммунодефицита (абс. и %). . . . . С. 131
32. Таблица 7 – Разнообразие и частота выявленных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (n = 148). . . . . С. 142
33. Таблица 8 – Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в схеме ABC + 3TC + EFV (n = 59). С. 144
34. Таблица 9 – Профиль описанной лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам при использовании схемы с включением TDF + 3TC + EFV (n = 102). . . . . С. 145
35. Таблица 10 – Распределение выделенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (n = 23). . . . . С. 150
36. Таблица 11 – Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам в общей группе (n = 119). . . . . С. 152