

Капустин Дмитрий Вячеславович

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

3. 1. 22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2025

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Краснова Елена Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Каминский Григорий Дмитриевич

(Государственное учреждение здравоохранения «Тулский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», главный врач)

доктор медицинских наук, доцент

Леонова Ольга Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, профессор кафедры)

доктор медицинских наук, доцент

Пузырёва Лариса Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней, заведующий)

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4907>)

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее серьезных проблем в области мирового здравоохранения. В результате прогрессирования иммунодефицита на фоне отсутствия антиретровирусной терапии развиваются тяжелые осложнения, приводящие к инвалидизации и летальному исходу. ВИЧ-инфекция наносит серьезный экономический ущерб, влияя, в том числе, на демографическую ситуацию: от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умирают, преимущественно, люди молодого трудоспособного возраста. Борьба с распространением ВИЧ-инфекции является важной государственной задачей.

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 (Форма ФСН № 61). Несмотря на положительную динамику в виде снижения показателя заболеваемости с 2017 г., он все еще превышает среднероссийский.

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, а также лежат в основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), направленных на прекращение распространения ВИЧ-инфекции.

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 (A. Gori et al., 2019). Наиболее распространенными причинами вариабельности ВИЧ являются: изменения ферментов обратной транскриптазы, протеазы и интегразы; быстрая вирусная репликация; процессы рекомбинации между двумя или более штаммами вируса у одного инфицированного индивидуума. 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 (Boffito M. et al., 2020). Назначение препаратов с низким генетическим барьером у неприверженных к лечению пациентов приводит к стремительному развитию резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам (Мазус А. И., 2021). Своевременное выявление устойчивых вариантов ВИЧ и коррекция терапии позволяют предотвратить формирование новых мутаций вируса, перекрестной резистентности и восстановить эффективность лечения.

Помимо различной способности к формированию мутаций лекарственной устойчивости в зависимости от субтипов ВИЧ-1 (Parczewski M. et al., 2021), ряд авторов отмечают более

агрессивное клиническое течение ВИЧ-инфекции, характерное для определенных субтипов вируса (Гашникова Н. М. и др., 2019). Проведение сравнительных исследований среди пациентов позволит оценить возможные субтип-специфические различия в течении заболевания, вызванного отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1.

Несмотря на рост охвата больных антиретровирусной терапией, в России, как и во многих странах мира (Покровский В. В. и др., 2023), продолжают регистрироваться случаи прогрессирования вторичных и онкологических заболеваний на фоне тяжелого иммунодефицита, в том числе с поражением центральной нервной системы (Гусев Д. А. и др., 2021; Леонова О. Н., 2021; Пузырева Л. В. и др., 2024). Этиологическая структура поражения центральной нервной системы (ЦНС) при ВИЧ-инфекции в Новосибирской области не изучена. 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 (Веселова Е. И. и др., 2019). Наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулезом зарегистрирован в Сибирском Федеральном округе. Эффективными способами предупреждения развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) и проведение химиопрофилактики (ХП) туберкулеза. Последняя позволяет снизить риск развития туберкулеза на 40–60 % (Коломиец В. М., 2016). 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 (Mirzaei H., 2021). В тоже 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 (Гусев Д. А. и др., 2024). 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 (Питерский М. В., 2022). Проблема субтип-специфических различий в течении ВИЧ-инфекции, вызванной отдельными генетическими вариантами ВИЧ-1, является малоизученной (Bbosa N., 2019).

В частности, для многих территорий типичны региональные особенности в структуре вторичных заболеваний и в их манифестации у больных ВИЧ-инфекцией (Núñez I., 2022). 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 вторичных заболеваний с целью разработки и внедрения новых методов ранней диагностики и лечения.

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 пиперазидом) по снижению риска развития туберкулеза у большинства больных ВИЧ-инфекцией наряду с ранним скринингом (флюорография) и эффективно проводимой противовирусной терапией. Полученные данные могут быть использованы для организации комплексной программы по противодействию распространения туберкулеза 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 (пола; пути передачи; факта трудоустройства). Назначение пациентам с прогнозируемым низким уровнем приверженности схемы лечения с включением 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 Российской Федерации (рост охвата населения медицинским освидетельствованием на ВИЧ; увеличение охвата больных диспансерным наблюдением и антиретровирусной терапией) и могут быть использованы в других субъектах РФ 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 диссертационного 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 $p < 0,05$. Для количественной оценки статистического изучения связи между явлениями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Положения, выносимые на защиту.

1. В Новосибирской области показатели заболеваемости и поражённости ВИЧ-инфекцией превышают среднероссийские, высока доля полового пути передачи. Охват диспансерным наблюдением в 2023 г. составил 88, %, 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+ ($94,0 \pm 11,2$) 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 энцефалитом.

3. Использование комбинации изониазида с пиразинамидом для химиопрофилактики 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 не получавших – в 19,1 %. При выявлении туберкулеза у получавших химиопрофилактику преобладали очаговая и инфильтративная формы, а у не получавших, 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/г. 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 R225H 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 результатов исследования. 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 завершённом виде материалы диссертации доложены и обсуждены на: межрегиональном совещании субъектов «ВИЧ-инфекция в меняющейся реальности» (Новосибирск, 2021); региональной научно-практической конференции «Персонализированные 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 области. 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, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 18 работ, в том числе 10 статей в журналах категории K1, 4 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, из них 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.

Декларация личного участия 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. 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 – канд. мед. наук 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).

Фаза и стадия заболевания устанавливалась 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.

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).

Лабораторное подтверждение ВИЧ-инфекции проводилось в два этапа (скрининг и подтверждение результатов скринингового исследования в референс-лаборатории) в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21, а также получение положительного результата в иммунном или линейном блоте.

Лечение и диагностика заболеваний осуществлялись в соответствии актуальными версиями клинических и методических рекомендаций: ВИЧ-инфекция и вторичные заболевания («ВИЧ-инфекция у взрослых»); туберкулез («Туберкулез у взрослых»); COVID-19 («Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции»).

Выполнение лабораторных исследований и получение их результатов осуществлялись на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» в клиничко-биохимической, бактериологической, ИФА и ПЦР лабораториях. Все исследования проводились на лабораторном оборудовании и с использованием диагностических тест-систем, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Для оценки результатов исследования использовались референсные значения в соответствии с инструкцией.

Общий дизайн исследования и распределение больных в соответствии с его задачами представлены на рисунке № 1.

Определение лекарственной устойчивости и генетического варианта ВИЧ-1. Исследование проводилось на базе 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 (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (Los Alamos HIV-1 database) с применением программ Clustal W Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5. (Hall T. A., 1999). Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighborjoiningmethod, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры (Tamura K., 2013).

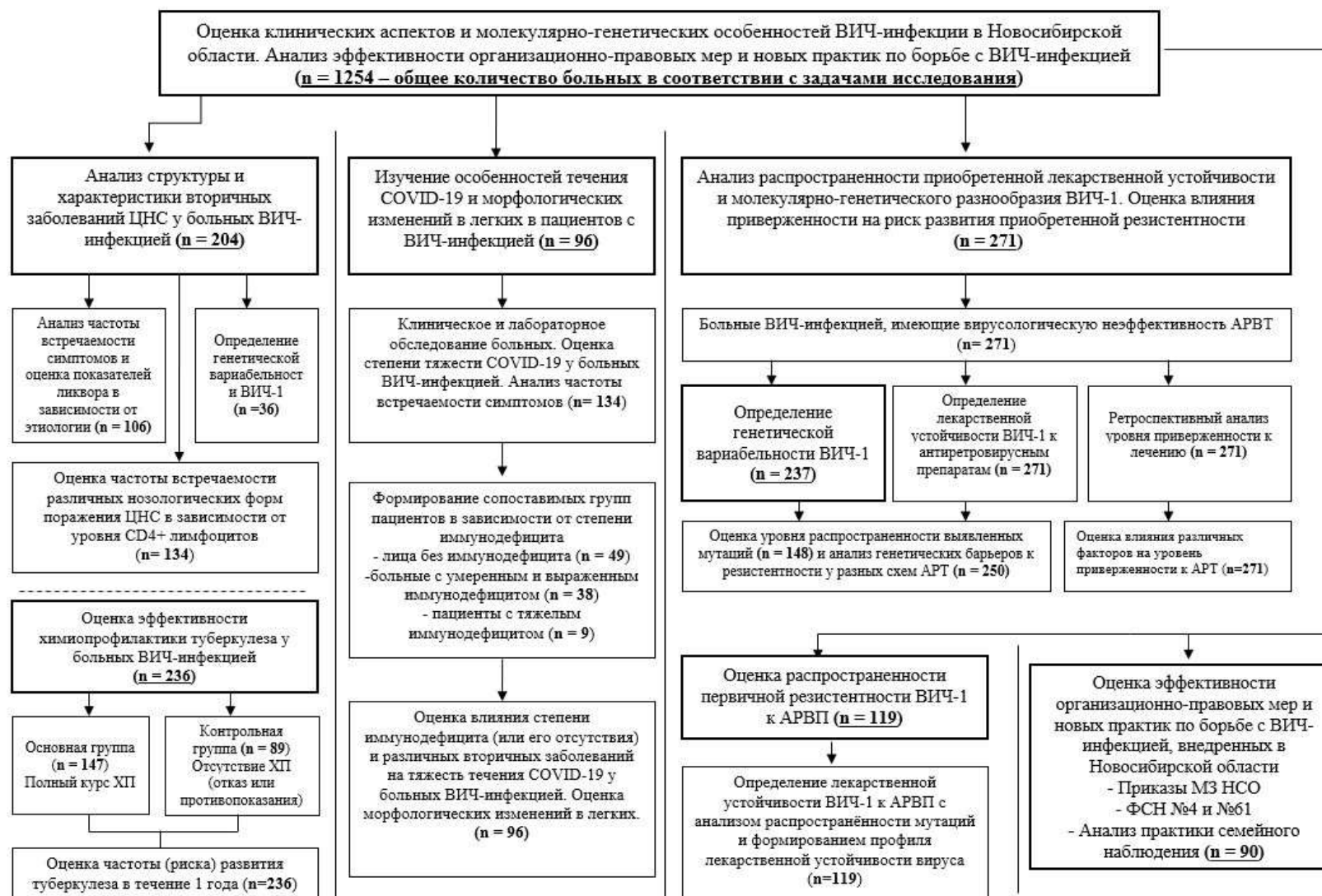


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

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 переносом мутаций лекарственной устойчивости (Tang M. W., 2012).

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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». «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.

Анализ эпидемиологической ситуации. Новосибирская область входит в число регионов с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией. Охват медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию населения НСО в 2023 г. составил 33,2 % (общее количество обследованных – 928 572), что аналогично периоду прошлого года. В 2022 г. объем обследования так же составил 33,2 % (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 Федеральной системы исполнения наказаний (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 исследований 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 АРТ – 24 033 (87,4 %). За отчетный период 2023 г. впервые взято на АРТ 4 013 человек. Вирусологическая эффективность антиретровирусной терапии в 2023 г. составила 81,2 % от числа лиц, получающих АРТ (ПЦР РНК ВИЧ < 20 копий/мл). В 2023 г. прервали лечение 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 случаев неэффективности АРТ на фоне развития резистентности ВИЧ-1. Использование альтернативных режимов и индивидуальных схем может увеличить риск развития межлекарственных взаимодействий у коморбидных пациентов.

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 2023 г., составило 2 072 больных (7,1 % от всей диспансерной группы), что меньше, чем в 2022 г. (2 444 больных – 8,6 %).

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.).

В 2023 г. 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 г. –

462 чел. (48,1 %), показатель – 16,6 на 100 тыс. населения. В 2023 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция + туберкулёз» умерло 177 человек – 17,0 %. 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.).

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 АРТ; высокий уровень заболеваемости и смертности от ко-инфекции ВИЧ + туберкулез.

Структура и характеристика вторичных заболеваний центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. В исследование включено 204 пациента с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 29 до 56 лет (в среднем, $(39,00 \pm 3,82)$ года), госпитализированных в ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» г. Новосибирска со вторичными заболеваниями центральной нервной системы. В числе обследованных больных преобладали мужчины – 77,9 % (159 чел.).

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 2).

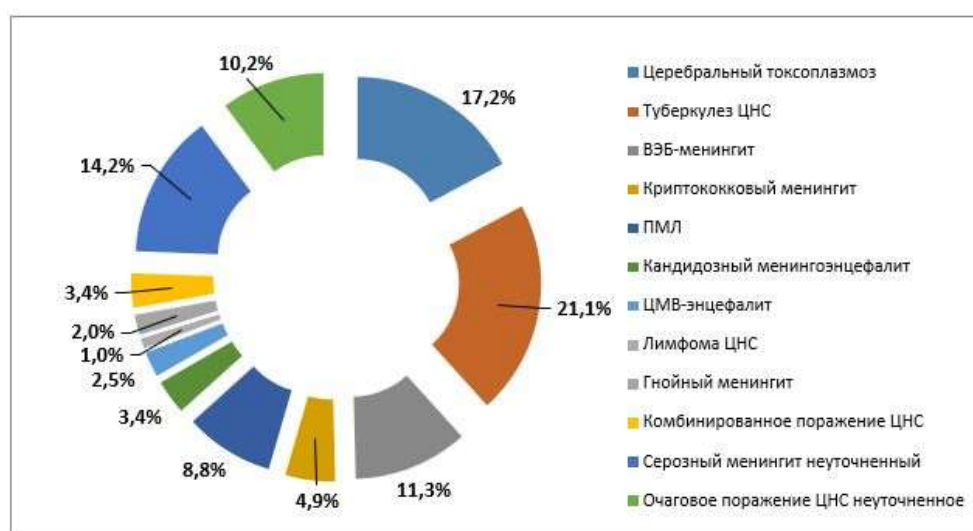


Рисунок 2 – Этиологическая структура поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области в 2020–2022 гг. (n = 204)

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.). 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 представлено сочетанием таких агентов как: *Mycobacterium tuberculosis* + ВЭБ (4 чел.), ЦМВ + ВЭБ (2 чел.), *T.gondii* + ВЭБ (1 чел.). Гнойный менингит установлен у 4 больных (2 %) и вызван *Streptococcus pneumoniae*. Объемные образования ЦНС выявлены у 2 пациентов (1 %) и представлены первичной лимфомой ЦНС.

Среди пациентов с подтвержденной 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 $(127,4 \pm 19,4)$ 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 от степени иммуносупрессии, проведен анализ частоты различных нозологических форм поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов (Рисунок 3).

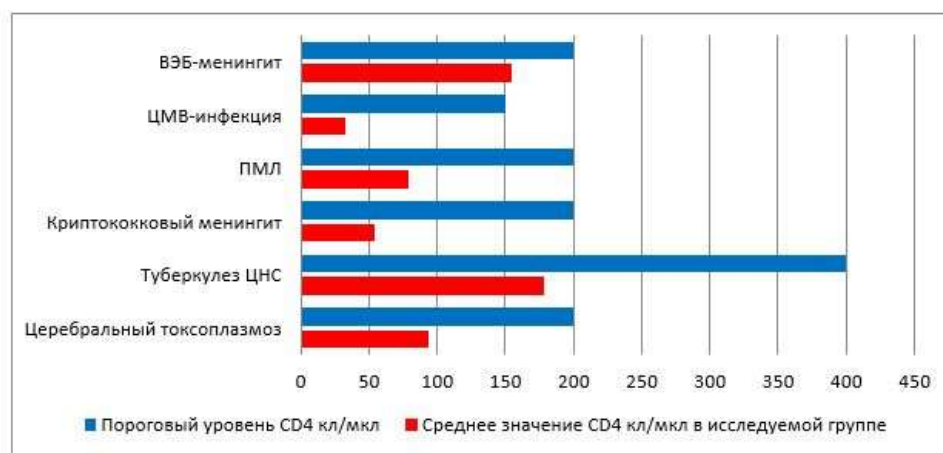


Рисунок 3 – Уровень CD4-лимфоцитов в периферической крови (кл/мкл) пациентов в обследуемой группе лиц, связанных с риском развития оппортунистических инфекций ЦНС, ($n = 134$)

У пациентов с церебральным токсоплазмозом средний уровень CD4+ лимфоцитов составил $(94,0 \pm 11,2)$ кл/мкл; туберкулезным менингитом/менингоэнцефалитом – $(178,1 \pm 44,3)$ кл/мкл; ВЭБ-менингитом – $(154,5 \pm 17,3)$ кл/мкл. Наиболее 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).

У большинства госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией со вторичными заболеваниями ЦНС установленной этиологии зарегистрирована тяжелая степень тяжести – 68,9 % (106 из 154 абс.); среднетяжелая наблюдалось у 13,6 % (21 из 154 абс.); крайне тяжелая с летальным исходом – 17,5 % (27 из 154 абс.).

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 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)
1	2	3	4	5
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}
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 %)

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5
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 ШКГ¹⁰)	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 (0 %)
Примечание: * – 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.				

Анализ показателей цереброспинальной жидкости при наиболее распространенных оппортунистических инфекциях ЦНС 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)
1	2	3	4	5
Воспалительные изменения в ликворе (плеоцитоз $> 5 \times 10^6$ /л)	13 (37,1 %)¹	41 (95,3 %)⁸*	2 (11,1 %)¹	8 (80 %)⁸*
- плеоцитоз от 5 до 50×10^6 /л	11 (84,6 %)	2 (4,9 %)	2 (100 %)	1 (12,5 %)
- плеоцитоз от 51 до 100×10^6 /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 %)

Продолжение Таблицы 2

1	2	3	4	5
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 – $p = 0,034; 0,042; 0,002$.				

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 форма заболевания – 81,8 % (27 из 33 абс.), – обусловленная очаговым поражением ЦНС различной этиологии; крайне тяжелая с летальным исходом – 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.

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.

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).

Туберкулез был преобладающей нозологией в общей структуре заболеваний ЦНС у 204 больных ВИЧ-инфекцией – 21,1 % (43 из 204 абс.). При туберкулезном поражении нервной системы доминировал менингоэнцефалит – 90,7 % (39 из 43 абс.), на долю туберкулезного базиллярного менингита пришлось – 9,3 % (4 из 43 абс.). У 83,7 % (36 из 43 абс.) больных туберкулезом 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 (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.).

Доля церебрального токсоплазмоза в общей структуре заболеваний ЦНС у 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.). На МРТ головного мозга 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. По результатам генотипирования ВИЧ-1 (36 абс.) установлено, что все больные церебральным токсоплазмозом (11 из 36 абс. в данной выборке) инфицированы рекомбинантным CRF63_02A6 вариантом ВИЧ-1.

Эффективность режима химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

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, со стадиями вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) и выраженной степенью иммунодефицита ($CD4^+$ от 200 до 349 кл/мкл⁻¹). Среди данной группы лиц преобладали мужчины – 72,5 % ($n = 171$), возраст варьировал от 33 до 48 лет (в среднем $(40,4 \pm 3,65)$ года). У всех пациентов на момент включения в исследование отсутствовали такие клинические симптомы как лихорадка; озноб; кашель (в т. ч. кровохарканье); ночная потливость.

Всем больным проведено обследование и назначен предпочтительный режим АРТ в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций «ВИЧ-инфекция у взрослых»

(2020), при этом отмечена эффективность проводимой АРТ (уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ < 20 копий/мл).

В соответствии с задачей исследования сформированы 2 группы больных. Основную составили 147 больных ВИЧ-инфекцией, получавших ХП туберкулеза. Для ее проведения использовался один из основных режимов: изониазид в комбинации с пиразинамидом. Дозирование препарата проводилось по изониазиду из расчета 5–10 мг/кг массы больного. Препарат применялся ежедневно курсом 3 месяца. Контрольную группу составили 89 пациентов ВИЧ-инфекцией, не получавших ХП туберкулеза по причине наличия абсолютных противопоказаний (в соответствии с инструкцией к лекарственным средствам) или категорического отказа от приема противотуберкулезных препаратов. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и среднему уровню CD4+ лимфоцитов.

За эффективность проведенной ХП принималась 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.

В основной группе (n = 147) в течение одного года диспансерного наблюдения диагноз «Туберкулез» установлен у 7 больных (4,8 %), в их числе очаговый туберкулез легких – у 71,4 % (5 из 7 абс.), у остальных диагностирован инфильтративный туберкулез легких – 28,6 % (2 из 7 абс.). В контрольной группе (n = 89) выявлено 17 случаев туберкулеза (19,1 %), что чаще, чем в основной группе (p < 0,001). 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.).

Таблица 3 – 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 CD4 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 %)**
Диссеминированный туберкулез легких	0	4 (4,5 %)
Примечание: * – 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, рекомендовано диспансерное наблюдение 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.

Клинико-лабораторные особенности COVID-19 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 новой коронавирусной инфекцией в периоде с мая 2020 г. по апрель 2021 г. В исследование включались пациенты со стадиями ВИЧ-инфекции: субклинической (3 стадия) и вторичных заболеваний (стадии 4А, 4Б, 4В). Преобладали лица со средней степенью тяжести COVID-19: у 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 – с умеренной (14,6 %) или высокой (9,4 %). Ее продолжительность варьировала от 2 до 6 дней (в среднем $3,4 \pm 0,7$ 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 вовлечение различных ее отделов. Жалобы на отсутствие обоняния (аносмию) предъявляли 7,3 % пациентов. У 44,8 % (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 % (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 4). Симптомы дыхательной недостаточности (одышка, частота дыхательных движений более 22 в мин., снижение сатурации менее 96 %) зафиксированы у 24 % 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 % больных пневмонией). У одного больного объем кислородной поддержки составил 10 л/мин; у 4 пациентов (8 %) развился ОРДС, и они находились на искусственной вентиляции легких с последующим летальным исходом.

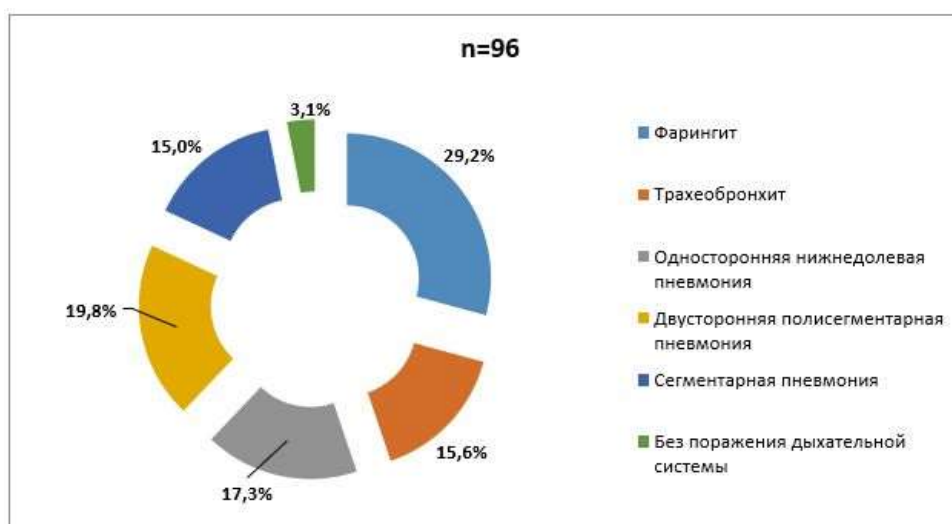


Рисунок 4 – Распределение больных с ко-инфекцией ВИЧ + COVID-19 по уровням поражения дыхательной системы

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 (17,7 %), выраженный иммунодефицит ($CD4^+$ от 200 до 349 кл/мкл⁻¹) – у 21 (21,9 %) и тяжелый иммунодефицит ($CD4^+ < 200$ кл/мкл⁻¹) – у 9 пациентов (9,4 %). 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 (Таблица 4). 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 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 4).

Таблица 4 – 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

Продолжение Таблицы 4

Степень тяжести болезни	Группы больных по степени иммунодефицита		
	группа 1 (n = 49)	группа 2 (n = 38)	группа 3 (n = 9)
Среднетяжелая	39 (79,6 %)	14 (36,8 %)	5 (55,6 %)
Тяжелая	3 (6,1 %)	0	4 (44,4 %)**
Примечание: * – $p < 0,001$; 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 тяжелым течением 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.

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

Распространенность приобретенной лекарственной устойчивости и молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1. Анализ степени приверженности. Выполнено обследование 271 больного с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в возрасте от 21 до 59 лет (в среднем $35,4 \pm 2,9$ года), на разных стадиях болезни, наблюдавшихся в 2018–2022 гг. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и получавших АРТ. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 56,4 % (n = 153).

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 5).

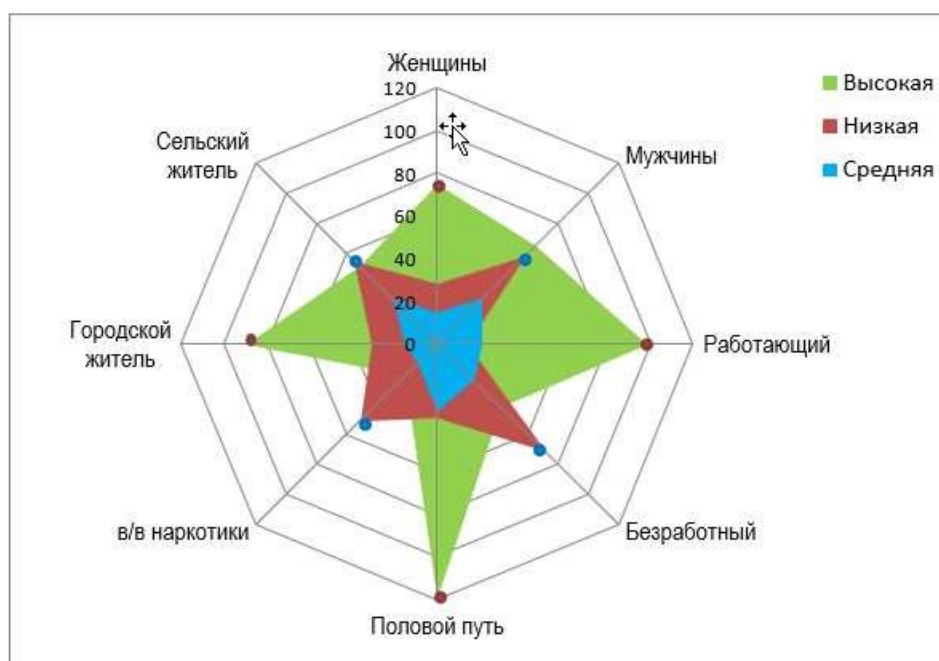


Рисунок 5 – Распределение больных по степени приверженности к АРТ в зависимости от изучаемых факторов в % (n = 271)

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 6).

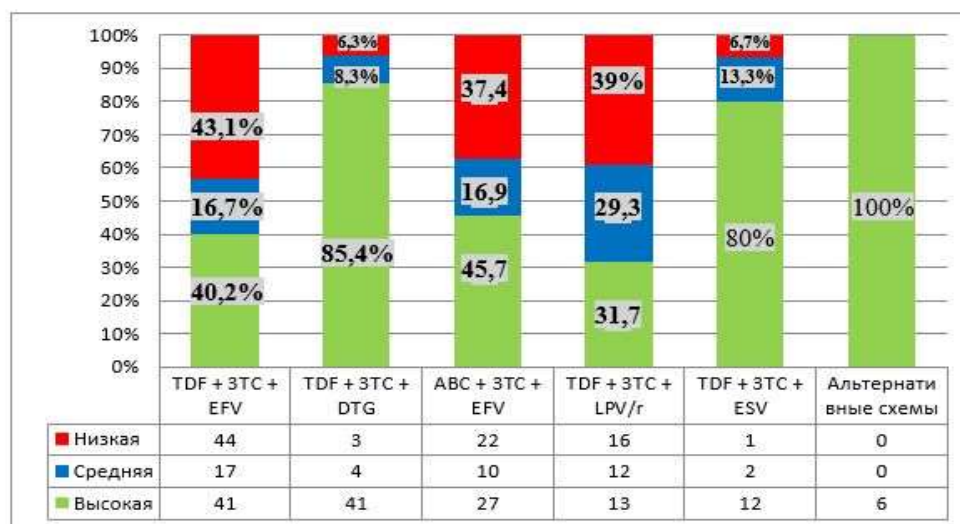


Рисунок 6 – Распределение больных ВИЧ-инфекцией с разной приверженностью с учетом режима АРТ (n = 271)

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 % ($p < 0,001$).

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.); ННИОТ + 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.

Среди всех резистентных вариантов ВИЧ (n = 48) 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, обуславливающие резистентность к препаратам из группы ИИ, в основном, были представлены R263K (2,1 %), N155H (2,8 %) и T97A (3,4 %), а в 2022 г. 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 5.

Таблица 5 – 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.

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 + ЗТС + EFV и TDF + ЗТС + EFV.

Схема ABC + ЗТС + EFV

Среди 59 пациентов, получавших схему лечения ABC + ЗТС + 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 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 6), самые «уязвимые» позиции в схеме ABC + ЗТС + EFV выявлены у препаратов абакавир и ламивудин – 47,5 %, преимущественно за счет развития мутации M184V и M184I.

Таблица 6 – Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в схеме ABC + ЗТС + EFV ($n = 59$)

АРП	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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

Продолжение Таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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
Рилпивириин	0	0	0	0	3	5,0	56	95,0
Лопинавир/ ритонавир	0	0	0	0	0	0	59	100,0
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 не выявлено.

Схема TDF + 3TC + EFV

Среди пациентов, получавших схему лечения ТВС + 3ТС + 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 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 из 22 абс.).

Согласно профилю лекарственной устойчивости (Таблица 7), 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 2 % случаев. Среди ННИОТ 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 %, в основном, за счет сочетания мутаций V106I, A98G, H221Y, Y181C. Устойчивости к препаратам из групп ИИ и ИП не выявлено.

Таблица 7 – Профиль описанной лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам при использовании схемы с включением TDF + ЗТС + EFV (n = 102)

АРП	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	Высокая		Средняя		Низкая		Отсутствует	
	n	%	n	%	n	%	n	%
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
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	100,0
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 + ЗТС + DTG и TDF + ЗТС + LPV/г.

Схема TDF + ЗТС + DTG

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + ЗТС + DTG в качестве первой линии (n = 48), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 16,7 % (8 из 48 абс.), что ниже, чем в группах с ABC + ЗТС + EFV и TDF + ЗТС + 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 без резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушений приверженности не было. Среди препаратов из группы ИИ в схеме TDF + ЗТС + 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 обнаружена.

Схема TDF + ЗТС + LPV/г

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + ЗТС + LPV/г в качестве первой линии (n = 41), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 9,8 % (4 из 41 абс.), что ниже, чем в группах с ABC + ЗТС + EFV и TDF + ЗТС + EFV ($p < 0,05$). Анализ уровня приверженности в данной группе показал, что у всех пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 (n = 4) отмечалась низкая приверженность. 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 + 3ТС + 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 г. 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.

Распространенность первичной резистентности и молекулярно-генетическое разнообразие ВИЧ-1. 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 «ГИКБ № 1» г. Новосибирска.

Согласно основному перечню мутаций, подлежащих надзору за первичной резистентностью ВИЧ-1 (МР «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 мутаций (в том числе подлежащих надзору) первично резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены в 19,3 % случаев (23 из 119 абс.). Чаще других регистрировались изолированные мутации к препаратам из группы ННИОТ – в 61,0 % (14 из 23 абс.). Изолированные мутации к НИОТ встречались в 21,8% (5 из 23 абс.), сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ННИОТ – в 12,9 % (3 из 23 абс.), к ингибиторам протеазы (ИП) + ННИОТ – в 4,3 % (1 из 23 абс.) случаев.

У 110 больных выполнено генотипирование ВИЧ-1 и выявлено 6 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 %). Достоверной разницы между частотой встречаемости мутаций для вирусов субтипа А6 и CRF63_02A6 не выявлено, однако стоит отметить, что для ВИЧ-1 субтипа А6 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 8).

Таблица 8 – 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

Продолжение Таблицы 8

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 инфицированы парентеральным путем – 69,5 % (16 из 23 абс.), на долю полового пути пришлось 26,2 % (6 из 23 абс.), неуточненного пути – 4,3 %. На основании выявленных мутаций ВИЧ-1 составлен профиль резистентности вируса для каждого пациента относительно препаратов групп НИОТ, ННИОТ и ИП. Наиболее часто высокий уровень устойчивости выявлялся к препаратам группы ННИОТ – эфавирензу (7,5 %) и невирапину (8,4 %). Средний уровень устойчивости в единичных случаях зарегистрирован к препаратам этравирин, рилпивирин и эфавиренз (по 0,8 %). В группе ИП выявлена низкая устойчивость к препарату лопинавир/ритонавир.

Эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области. 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 Рисунке 7.

Так, по данным отчетной формы № 4, в периоде с 2016 по 2018 год количество обследованных пациентов стационаров варьировало от 13 289 до 19 922, средний ежегодный прирост обследованных составлял 13,3 %. После утверждения указанного Приказа отмечено значительное увеличение охвата пациентов данной группы скрининговым обследованием на ВИЧ, так в 2020 г. обследовано 67 922 лиц, что на 241 % больше, чем в 2018 г. (19 922). В 2021 и 2022 годах объем обследований также увеличивался 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.

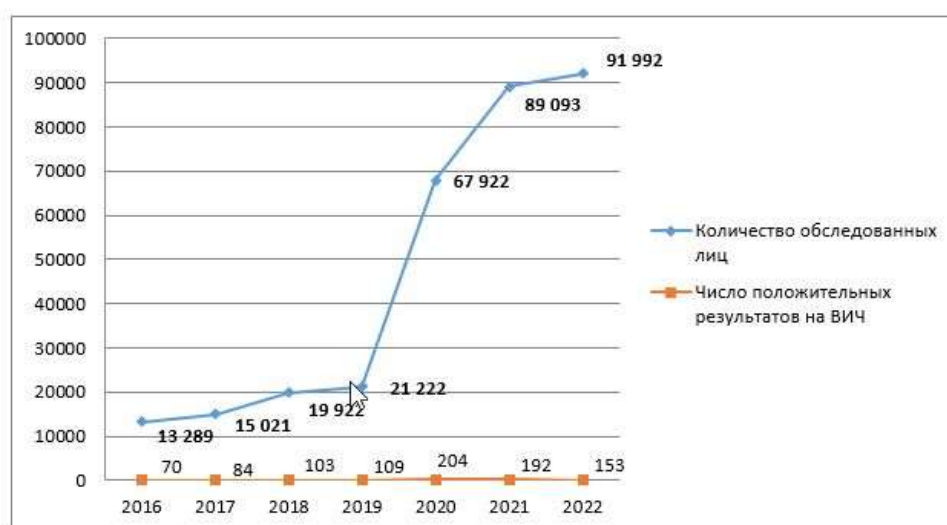


Рисунок 7 – Динамика количества пациентов стационаров, охваченных обследованием на ВИЧ в Новосибирской области

В Новосибирской области, помимо рутинных методов привлечения больных к диспансерному наблюдению и АРТ, с 2019 г. разработана система информирования Центра СПИД по защищенному каналу связи VipNet обо всех пациентах с ВИЧ-инфекцией, поступающих на стационарное лечение в медицинские организации вне зависимости от профиля основного заболевания (кардиология; хирургия; неврология и др.). Помимо паспортной части (ФИО; даты рождения; адреса фактического; адреса 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.

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 8).

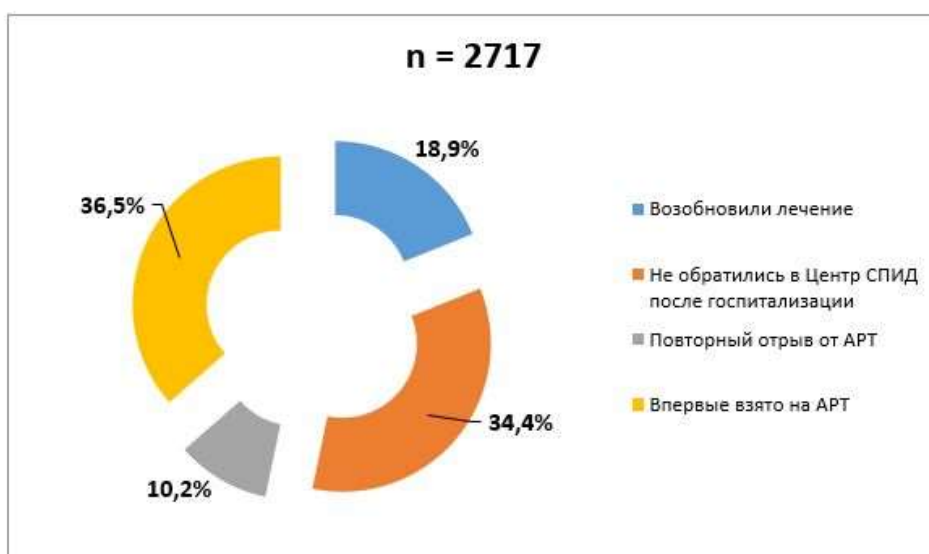


Рисунок 8 – Результаты мероприятий по привлечению пациентов к диспансерному наблюдению в рамках приказа Минздрава НСО № 3505

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.

На базе Центра СПИД проведен анализ амбулаторных карт 45 детей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», у которых в 2021 г. 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 $(30,5 \pm 2,9)$ 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 приказ по ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» № 247 «Об организации семейного сопровождения в отделении «Центр по профилактике и борьбе со СПИД». Основным 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) имеются 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.

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 $(178,1 \pm 44,3)$ 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 $(94,0 \pm 11,2)$ 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 пиперазидом 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 туберкулезом 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 (r) 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 нуклеотидных 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 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 %). 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 изменения 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 пипразинамидом 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.

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; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – этравирин и доравирин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новые аспекты этиологии и патогенеза ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / **Д. В. Капустин**, Я. С. Ульянова, Г. С. Карпович и др. // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2021. – № 1. – С. 92–104.
2. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина / Я. С. Ульянова, **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова и др. // **Лечащий врач**. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 52–55.
3. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 107–114.
4. Современные аспекты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных (обзор литературы) / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 145–160.
5. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез / Р. С. Альжанов, А. В. Пятибратова, Д. В. Краснов [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // **Туберкулез и болезни лёгких**. – 2022. – Т. 100, № 4. – С. 14–21.
6. Инвазивный легочный аспергилез у ребенка с ВИЧ-инфекцией / Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, **Д. В. Капустин** и др. // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 96–100.
7. 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.
8. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic / M. V. Sivay, L. V. Maksimenko, I. P. Osipova [et al., including **D. V. Kapustin**]. // **Frontiers in Microbiology**. – 2022. – Vol. 13. – P. 1–11.
9. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Туберкулез и болезни легких**. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 63–67.
10. Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы) / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Журнал инфектологии**. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 15–28.
11. Случай септической формы сальмонеллеза с поражением центральной нервной

- системы у больного ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** – 2023. – № 4. – С. 87–92.
12. 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.
13. Особенности поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Лечащий врач.** – 2023. – № 11. – С. 31–38.
14. Генерализованная ВИЧ-ассоциированная саркома Капоши с мультиорганным поражением у коморбидного пациента / А. А. Хрянин, **Д. В. Капустин**, А. П. Надеев и др. // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.** – 2023. – № 2. – С. 100–105.
15. Patterns of HIV-1 drug resistance among HIV-infected patients receiving first-line antiretroviral therapy in Novosibirsk region, Russia / **D. V. Kapustin**, Т. М. Nalimova, V. E. Ekushov et al. // **Journal of Global Antimicrobial Resistance.** – 2023. – Vol. 35. – P. 1–5.
16. Эффективность организационно-правовых мер и новых практик по борьбе с ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области / **Д. В. Капустин**, Л. Л. Позднякова, Е. И. Краснова и др. // **Общественное здоровье.** – 2024. – Т. 4, № 2. – С. 61–68.
17. Изучение приверженности к антиретровирусной терапии и ее влияния на риск развития резистентности ВИЧ-1 у больных с вирусологической неудачей / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 29–41.
18. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019-2021 / М. V. Sivay, L. V. Maksimenko, Т. М. Nalimova [et al., including **D. V. Kapustin**] // **International Journal of Antimicrobial Agents.** – 2023. – Vol. 63. – P. 1–9.
19. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Я. С. Ульянова и др. // V Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции: материалы форума, 1–2 окт. 2020 г. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 150–151.
20. Случай генерализованного пневмоцистоза у пациента с ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, Я. С. Ульянова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка : материалы междунар. науч.-практ. конф. (онлайн), 31 мая – 1 июня 2021 г. – С. 156.
21. Исследование первичной резистентности и гетерогенности вариантов ВИЧ-1, выделенных на территории Новосибирской области / Л. В. Максименко, В. Е. Екушов, М. В. Воротова [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции : материалы конференции, 26–29 окт. 2021 г. – Сочи, 2021. – С. 121–122.
22. Анализ мутаций резистентности ВИЧ-1, выделенных от жителей Новосибирской

области с выявленной неэффективностью антиретровирусной терапии / Т. М. Налимова, В. А. Екушов, **Д. В. Капустин** и др. // VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция : материалы конференции, 26–29 окт. 2021 г. – Сочи, 2021. – С. 142–143.

23. Случай туберкулезного поражения печени у пациента с ВИЧ-инфекцией / **Д. В. Капустин**, Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова и др. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XIV ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням им. акад. В. И. Покровского, 28–30 марта 2022. – Москва, 2022. – С. 71–72.

24. Семейное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией как метод повышения приверженности к антиретровирусной терапии у детей / **Д. В. Капустин**, Л. Л. Позднякова, А. К. Цой и др. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка : материалы междунар. науч.-практ. конф., 12–13 сент. 2022 г. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 130–132.

25. Развитие резистентности ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы вируса среди инфицированных жителей Новосибирской области / Н. П. Крикливая, Т. М. Налимова, В. Е. Екушов [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2 (S1). – С. 65–66.

26. Профиль мутаций резистентности ВИЧ-1, выявленных на территории Новосибирской области и Алтайского края, среди пациентов с вирусологическим неуспехом терапии / Н. П. Крикливая, И. П. Осипова, Л. Г. Готфрид [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 3 (S1). – С. 86.

27. Развитие резистентности ВИЧ-1 к АРВП среди инфицированных жителей Новосибирской области и Алтайского края / Н. П. Крикливая, Л. Г. Готфрид, И. П. Осипова [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 65.

28. Развитие резистентности ВИЧ-1 к элсульфавирину среди инфицированных жителей Новосибирской области и Красноярского края / Н. П. Крикливая, Л. В. Максименко, И. П. Осипова [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // IX Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с междунар. участ., посвященный 35-летию СПб Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями : материалы форума – Санкт-Петербург, 2024. – С. 118–120.

29. Развитие резистентности ВИЧ-1 к АРВП среди инфицированных жителей Новосибирской области / Н. П. Крикливая, И. П. Осипова, Л. Г. Готфрид [и др., в том числе **Д. В. Капустин**] // IX Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с междунар. участ., посвященный 35-летию СПб Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями : материалы форума. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 120–121.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЗТС	– ламивудин (lamivudine)
АРТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ-1	– вирус иммунодефицита 1 типа
ВЭБ	– вирус Эпштейна – Барр
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИИ	– ингибиторы интегразы
ИП	– ингибиторы протеазы
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛЖВ	– люди, живущие с ВИЧ
МБТ	– микобактерия туберкулеза
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НИОТ	– нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	– ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПМЛ	– прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
Р-ОГК	– рентгенограмма органов грудной клетки
ФРВИЧ	– Федеральный реестр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека
ФСИН	– Федеральная система исполнения наказаний
ХП	– химиопрофилактика
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ШКТ	– Шкала ком Глазго
АВС	– абакавир (abacavir)
CRF	– циркулирующая рекомбинантная форма ВИЧ (circulating recombinant form)
DTG	– долутегравир (dolutegravir)
EFV	– эфавиренз (efavirenz)
ESV	– элсульфавирин (elsulfavirine)
FTC	– эмтрицитабин (emtricitabine)
TDF	– тенофовир (tenofovir)