ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ульянова Яна Савельевна

ОСТРАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ:

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Новосибирск - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1 ВИЧ-инфекция - проблема современной медицины и общества 12

1.2 Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской

Федерации 13

1.3 Этиология ВИЧ-инфекции, изменчивость возбудителя, формирование

рекомбинантных форм 15

1.4 Новые аспекты биологии и патогенеза ВИЧ-инфекции 20

1.5 Клиническая характеристика острой ВИЧ-инфекции 25

1.6 Проблемы лабораторной диагностики острой ВИЧ-инфекции 28

1.7 Лечение ВИЧ-инфекции 33

РЕЗЮМЕ 40

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42

2.1 Дизайн и протокол исследования 42

2.2 Общеклинические методы 47

2.3 Лабораторные методы исследования 48

2.3.1 Иммунологические, молекулярно-генетические и серологические методы исследования на ВИЧ и вторичные заболевания 49

2.4 Статистическая обработка результатов исследования 50

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017-2019 ГГ. ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ БОЛЬНЫХ В ОСТРОЙ

СТАДИИ БОЛЕЗНИ 51

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ

ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ 63

ГЛАВА 5 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ 76

5.1 Молекулярно-генетическое разнообразие выделенных ВИЧ-изолятов. . . . 76

5.2 Сравнительная характеристика острой ВИЧ-инфекции, вызванной

разными субтипами ВИЧ-1 77

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

ЭЛСУЛЬФАВИРИНА 86

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 94

ВЫВОДЫ 110

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 113

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 114

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА 135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

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

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

У больных острой ВИЧ-инфекцией, как правило, наблюдается «низкая» приверженность к АРТ и диспансерному наблюдению. Вместе с тем, необходима тактика срочного начала АРТ, обеспечение преемственности и непрерывности лечения, использование схем лечения с высокой эффективностью и хорошей переносимостью для формирования комплаентности [22, 28, 40].

Степень разработанности темы диссертации

Случаев острой ВИЧ-инфекции в России описано мало [9, 41, 51, 60]. Традиционные тест - системы для выявления ВИЧ не всегда эффективны для диагностики острой стадии заболевания, в частности, иммуноблот может быть отрицательным в течение первых 5 недель от момента заражения ВИЧ [13]. Необходимо включение адекватных лабораторных методик (ПЦР, ИФА для выявления р24) в комплекс обследования на ВИЧ-инфекцию.

Не оценена генетическая вариабельность ВИЧ у больных острой ВИЧ-инфекцией на территории НСО. Представленная Гашниковой Н. М. и соавт. [8], Gashnikova N. et al. [66], Maksimenko L. et al. [116] молекулярно-генетическая характеристика современного эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Сибирском регионе РФ свидетельствует о замещении классического для РФ генетического варианта ВИЧ-1 субтипа А рекомбинантным ВИЧ-1 CRF63\_02A с одновременной тенденцией к увеличению разнообразия в ряде регионов рекомбинантных форм вируса. Возможна более выраженная патогенность рекомбинантных форм ВИЧ-1, высокая репродуктивная способность со значительной вирусной нагрузкой, способность приводить к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции, по сравнению с родительскими штаммами. Это указывает на важность дальнейшего изучения рекомбинантных форм, а также связанных с ними возможных эпидемиологических последствий [32, 58]. Так в регионах мира с тенденцией к снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией преобладают основные субтипы ВИЧ-1, тогда как на территориях с неблагополучной эпидемиологической ситуацией наблюдается увеличение распространенности рекомбинантных форм вируса [12, 44, 169]. Новосибирская область является регионом с преобладанием в последние годы нового рекомбинантного субтипа ВИЧ-1 CRF63\_02A [81]. Клинические особенности течения острой ВИЧ-инфекции, вызванной новым вирусом, до настоящего времени не изучены, вопросы диагностики и лечения остаются нерешенными. Не отработана тактика ведения пациентов с острой ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Определить эпидемиологические, клинические и лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции в Новосибирской области.

2. Оценить молекулярно-генетическое разнообразие вируса

иммунодефицита человека у пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в Новосибирской области.

3. Установить клинико-лабораторные особенности острой

ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантным штаммом вируса субтипа 63\_02А.

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

Научная новизна

Впервые изучены и обобщены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности острой ВИЧ-инфекции у пациентов в Новосибирской области. Проведенная оценка генетической вариабельности ВИЧ-1 показала доминирование в Новосибирской области при острой ВИЧ-инфекции нового рекомбинантного вируса CRF63\_02А, по сравнению с классическим субтипом А. Установлено, что острая ВИЧ-инфекция, вызванная рекомбинантным штаммом вируса CRF63\_02A1, характеризуется более выраженной клинической манифестацией, по сравнению с обусловленной другими субтипами. У пациентов с рекомбинантным штаммом вируса выше и длительнее лихорадка, чаще выявляется полилимфаденопатия, реже экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражаются легкие, вирусная нагрузка превышает 6 log, чаще регистрируется снижение CD4 ниже 350 кл/мл.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Внедренный в 2017 г. на территориальном уровне алгоритм обследования с включением ИФА для р24 и ПЦР для РНК ВИЧ обеспечил раннюю верификацию диагноза острой ВИЧ-инфекции и назначение АРТ с первой недели от начала болезни, что важно не только с клинической, но и эпидемиологической точки зрения. Предложенная эффективная схема АРТ с использованием элсульфавирина в лечении больных острой ВИЧ-инфекцией показала быстрый (через 4 недели) вирусологический ответ, а через 36 недель - вирусологическую ремиссию у всех продолживших лечение пациентов (в том числе у 6,8 % больных с заменой эльсульфавирина на долутегравир), хорошую переносимость, что сформировало приверженность к терапии.

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

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено когортное клиническое исследование с использованием клинико-эпидемиологических, биохимических, иммунологических,

молекулярно-генетических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

Положения, выносимые на защиту

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

герпетической инфекции.

2. В регионе в 2017-2019 гг. при острой ВИЧ-инфекции установлены различия в представленности генетических вариантов ВИЧ-1: доминировал новый рекомбинантный вирус CRF63\_02A - выявлен у 81,4 % заболевших; ранее характерный «классический» субтип А (А6) обнаружен только у 15 %; редко определялись вирусы субтипа В (1,8 %) и рекомбинантный вирус CRF02\_AG (1,8 %). При острой ВИЧ-инфекции, вызванной CRF63\_02A1, более выражена клиническая манифестация, по сравнению с обусловленной другими генетическими вариантами: выше и длительнее лихорадочный синдром, чаще выявлялась генерализованная лимфаденопатия и реже - экзантема, при наличии вторичных заболеваний чаще поражались легкие, вирусная нагрузка превышала 6 log, а у 2/3 пациентов составляла более 7 log, чаще регистрировалось снижение CD4 ниже 350 кл/мл.

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

Степень достоверности

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

Апробация работы

Основные положения и результаты работы обсуждены и одобрены на: итоговой конференции научного общества молодых ученых и студентов ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, 2017); обществах инфекционистов (Новосибирск, 2017, 2018, 2019); 5-м Евро-Азиатском конгрессе по

инфекционным болезням с Международным участием (Новосибирск, 2018); Национальной школе по инфекционным болезням (Новосибирск, 2018), 6-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2019).

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

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

Внедрение результатов исследования

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

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

Публикации

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

Объем и структура работы

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

Личный вклад автора

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

ПРАКТИЧЕСКИЕРЕКОМЕНДАЦИИ

 БольнымобращающимсявразличныемедицинскиеучрежденияпоповодулихорадкиособенновсочетаниисэкзантемойилилимфаденопатиейнеобходимопроводитьобследованиедляисключенияостройВИЧинфекции

 ДляраннейпостановкидиагнозаостройВИЧинфекциивслучаеположительногоиммуноферментногоанализаноотрицательногоиммуноблотанеобходимопродолжитьобследованиедляопределениярибонуклеиновойкислотывирусаиммунодефицитачеловекаметодомполимеразнойцепнойреакциииливыявленияраннегобелкаеслионранеенеопределялся

 ЦелесообразномониторированиегенетическихвариантоввирусаиммунодефицитачеловекакаксэпидемиологическойточкизрениятакидляпрогнозированияразвитияманифестныхформостройВИЧинфекцииприпоявленииврегионеновыхранееневстречавшихсявариантов

ЛечениебольныхостройВИЧинфекциейдолжноначинатьсякакможнораньшесмоментапостановкидиагнозанаэтапегоспитализациисвключениемвсхемыэльсульфавириначтопозволяетповыситьприверженностькантиретровируснойтерапиииспособствуетдостижениювирусологическойремиссии