

Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии

Г.М. Кожевникова¹, С.А. Вознесенский¹, Т.Н. Ермак², Е.В. Петрова³, В.П. Голуб¹, И.В. Барышева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – анализ структуры оппортунистических и сопутствующих заболеваний у больных ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) инфекцией, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

Материалы и методы. В 2014 г. в Инфекционной клинической больнице №2 Департамента здравоохранения г. Москвы было развернуто ОИТ для ВИЧ-инфицированных больных. В ОИТ проходили лечение больные с оппортунистическими заболеваниями и тяжелым течением сопутствующей патологии. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов ОИТ за 2014–2016 гг., а также сравнительный анализ структуры наиболее распространенных оппортунистических заболеваний у пациентов ОИТ с имеющимися данными за 1993–1997 гг. в России.

Результаты. За три года работы ОИТ количество пролеченных больных возросло с 455 до 852 человек, а показатель летальности в отделении сократился с 64,8 до 50,2%. Среди вторичных патологий преобладали манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), пневмоцистная пневмония, кандидоз пищевода, туберкулез и токсоплазмоз головного мозга. Наиболее распространенными сопутствующими патологиями были хронический гепатит С и хронический гепатит смешанной этиологии с исходом в цирроз. Среди вторичных заболеваний преобладали бактериальные пневмонии и энцефалиты неясной этиологии. В сравнении с 90-ми годами прошлого века выявлено значительное увеличение токсоплазмоза головного мозга (с 1,7 до 10,4%), пневмоцистной пневмонии (с 5,2 до 16,0%) и энцефалита неуточненной этиологии (с 13,8 до 39,4%).

Заключение. Количество тяжелых больных ВИЧ-инфекцией увеличивается. Доминирующими оппортунистическими заболеваниями стали ЦМВИ и пневмоцистная пневмония. Изменилась структура вторичных заболеваний в сравнении с 1993–1997 гг.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, отделение интенсивной терапии.

Opportunistic diseases in patients with HIV infection in the intensive care unit

G.M. Kozhevnikova¹, S.L. Voznesenskiy¹, T.N. Ermak², E.V. Petrova³, V.P. Golub¹, I.V. Barysheva¹

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

The aim of the study was to analyze the incidence and prevalence of opportunistic diseases and comorbidities in patients admitted in the intensive care unit.

Materials and methods. A specialized intensive care unit (ICU) for patients with severe HIV infection was set up in 2014 at the infectious diseases 2nd state hospital Moscow. It provides intensive care and treatments for HIV patients with severe co-morbidities and opportunistic infections. Retrospective analysis of medical records from 2014–2016 was carried out. Also carried out was a comparative study of the most common presentation of secondary diseases with available data of HIV patients in Russia from 1993–1997.

Results. The number of patients treated increased from 455 to 852, and the death rate in the department decreased from 64.8 to 50.2% since it began operating. The opportunistic infections noted were cytomegalovirus, pneumocystis pneumonia, esophageal candidiasis, tuberculosis and toxoplasmosis of the brain. The most common comorbidities were chronic hepatitis C and mixed form of chronic hepatitis with cirrhosis complications. Despite the vast diagnostic possibilities, bacterial pneumonia and encephalitis of unknown origin significantly occurred. Comparative study of secondary disease since the early 1990s revealed a significant increase in cerebral toxoplasmosis (from 1.7 to 10.4%), pneumocystis pneumonia (from 5.2 to 16.0%) and encephalitis of unspecified etiology (from 13.8 to 39.4%).

Conclusion. Disease severity among HIV patients is increasing. CMV and pneumocystis pneumonia were predominant opportunistic diseases. There were significant changes in the presentation of secondary diseases compared to data from 1993–1997.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, ICU.

АРТ – антиретровирусная терапия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИКБ – инфекционная клиническая больница
ОИТ – отделение интенсивной терапии

ПМЛ – прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) инфекции остается напряженной. По данным ЮНЕЙДС, в 2016 г. число людей, живущих с ВИЧ, составляло 36,7 (30,8–42,9) млн человек. За 2016 г. в мире зарегистрировано 1,8 (1,6–2,1) млн новых случаев заражения ВИЧ. Если количество новых случаев ВИЧ в мире снизилось на 11% по сравнению с 2010 г., то в России заре-

гистрирован прирост на 60% за этот же период [1]. По данным Роспотребнадзора [2–4], рост кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации (РФ) за 2014–2016 гг. составил более 10% (11,1% в 2015 г., 10,5% в 2016 г.). Количество новых случаев ВИЧ-инфекции увеличилось в 2015 г. на 12% в сравнении с 2014 г. и составило 95 475 человек. В 2016 г. динамика несколько замедли-

Клиническая, вирусологическая, иммунологическая характеристика госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией

В.И. Шахгильдян¹, М.С. Ядрихинская², А.А. Орловский³, Е.Б. Яровая³

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Цель. Клиническая, вирусологическая, иммунологическая характеристика госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией на различных стадиях болезни.

Материалы и методы. В 2012–2015 гг. на базе ИКБ №2 ДЗ Москвы проводили клиническое наблюдение и анализировали истории болезни 5485 больных ВИЧ-инфекцией, из которых 85% находились в возрасте 25–45 лет. Мужчин 3998 (72,9%), женщин 1487 (27,1%). Умерли 593 (10,8%) человека. Определялись количество копий РНК ВИЧ в плазме крови и ликворе, показатели иммунного статуса, количество копий ДНК возбудителей в крови, ликворе, лаважной жидкости, плевральной жидкости, биоптатах пищевода, толстой кишки и других биоматериалах. Использовались пакеты статистических программ Statistica v. 10.0 и SPSS v. 20.

Результаты и заключение. Дана характеристика клинического состояния госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией, а также представлены количественные показатели РНК ВИЧ в крови и ликворе, абсолютное и относительное содержание CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс у пациентов на разных стадиях болезни, у части пациентов – на фоне антиретровирусной терапии. Выявлены статистически значимые связи между количеством РНК ВИЧ в крови и ликворе; между показателями вирусной нагрузки и маркерами клеточного звена иммунитета на различных клинических стадиях ВИЧ-инфекции у стационарных пациентов.

Ключевые слова: РНК ВИЧ, CD4⁺-лимфоциты, CD8⁺-лимфоциты, стадия СПИДа.

Clinical, Virusological and Immunological characteristics of hospitalised HIV-infected patients

V.I. Shakhgildyan¹, M.S. Yadrinhinskaya², A.A. Orlovsky³, E.B. Yarovaya³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

²Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia;

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. The primary objective of this study was to describe clinical, virusological and immunological characteristics of hospitalised HIV-infected patients, who had different stages of the disease.

Materials and methods. This study was conducted at Moscow Infectious Diseases Hospital №2 in 2012–2015. We have clinically observed 5485 HIV-infected patients and studied their clinical histories [age: 25–45 (87%), men – 3998 (72.9%), women – 1487 (27.1%)]. 593 (10.8%) have died. We have tested plasma and liquor HIV RNA viral load, immune status, number of viral DNA copies in blood, liquor, lavage, pleural fluid, large intestinal and esophagus biopsies and other materials. Statistica v. 10.0 and SPSS v. 20 were used for statistical analysis.

Results and conclusion. Clinical state of HIV-infected hospitalised patients has been described and the results of quantitative determination of HIV RNA in blood and liquor, absolute and relative CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes concentrations and immunoregulatory index in patients in various disease stages, including patients on antiretroviral therapy (ART) have been presented. Statistically significant correlation between blood and liquor HIV RNA load as well as between viral load and cellular immune markers in hospitalised HIV-infected patients has been found.

Keywords: HIV RNA, CD4⁺-lymphocytes, CD8⁺-lymphocytes, stage of AIDS.

АРТ – антиретровирусная терапия
АРВ – антиретровирусный
ВВЗ – вирус Варицелла-Зостер
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1-го типа
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИКБ – инфекционная клиническая больница
ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СМЖ – спинномозговая жидкость
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

К 31 декабря 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 220 659 больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в том числе на стадии СПИДа 68 718 человек. Умерло 276 660 больных, в том числе за 2017 г. 31 898 человек [1]. Несмотря на существенное увеличение количества ВИЧ-инфицированных лиц, состоящих на диспансерном наблюдении и получающих антиретровирусную терапию (АРТ), в нашей стране сохраняется рост числа больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и количества лиц, нуждающихся в стационарном лечении [1]. Если в 2004 г. в Инфекционную клиническую больницу (ИКБ) №2 Департамента здравоохранения г. Москвы госпитализировано 1500 пациентов с ВИЧ-инфекцией (12%

от общего числа стационарных больных за год), то в 2017 г. данный показатель насчитывал 7781 (27,1%) больного.

В последние годы около половины от числа госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией находятся на стадиях вторичных заболеваний: IVБ (СПИД) – IVВ (СПИД) [2].

Цель работы – дать клиническую, вирусологическую, иммунологическую характеристику госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией на различных стадиях болезни.

Материалы и методы

В 2012–2015 гг. на базе ИКБ №2 ДЗМ в отделениях для лечения взрослых больных ВИЧ-инфекцией проводили

клиническое наблюдение и анализировали истории болезни 5485 больных ВИЧ-инфекцией, находящихся в стационаре в указанный период времени. Средний возраст пациентов составил $35,1 \pm 7,7$ года (медиана 33 года, минимальный и максимальный возраст 19 лет и 72 года). В возрасте 25–45 лет находились 87% лиц. Распределение по полу было следующим: 3998 (72,9%) мужчин и 1487 (27,1%) женщин. Выписаны или переведены в другой стационар 4892 (89,2%) пациента, умерло 593 (10,8%) человека.

Пациентам проводили клиническое, инструментальные, лабораторные обследования. Величину вирусной нагрузки (количество копий РНК ВИЧ в плазме крови) определяли с использованием тест-систем с чувствительностью 20 копий/мл; показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител.

Для диагностики вторичных заболеваний помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований проводили бронхоскопию, плевральную пункцию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), колоноскопию, биопсию периферических лимфоузлов, люмбальную пункцию с исследованием полученных биоматериалов методами микроскопии, люминесцентной микроскопии, посева, молекулярными методами на наличие возбудителей с количественной оценкой их содержания [полимеразной цепной реакции (ПЦР) тест-системы производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора].

Секционные исследования осуществляли в патологоанатомическом отделении ИКБ №2 ДЗМ.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакеты статистических программ Statistica v. 10.0 и SPSS v. 20. Проверка исследуемых признаков на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормальной распределенности признака для представления данных использовали медиану и интерквартильный размах (25-й, 75-й процентиля). Для выявления статистически значимых различий в распределениях признака в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При изучении распределений признаков в нескольких независимых группах использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением критерия Данна для множественных сравнений. Для анализа взаимосвязей количественных показателей в силу их существенного отклонения от нормального распределения использовали их разбиение на группы по клинически значимым отрезным точкам. Таким образом, исследование взаимосвязей сводилось к анализу таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Согласно клиническому наблюдению и анализу историй болезней, лишь незначительная часть из числа госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией [669 (12,2%)] имели раннюю субклиническую стадию заболевания, подавляю-

щее большинство пациентов находилось на стадиях вторичных заболеваний в фазе прогрессирования: IVA – 673 (12,3%), IVB – 925 (16,8%), IVB (СПИД) – 448 (8,2%), IVB (СПИД) – 2770 (50,5%). Соответственно, более чем у половины стационарных больных [3218 (58,7%)] диагностированы поздние стадии ВИЧ-инфекции – IVB (СПИД)–IVB (СПИД) с развитием тяжелых оппортунистических болезней. Спектр и частота вторичных заболеваний были следующими: туберкулез – 975 пациентов (30,3% случаев от числа больных на стадии СПИДа), висцеральный кандидоз – 600 (18,6%) [из них кандидозный эзофагит – 448 (13,9% от числа больных на стадии СПИДа), грибковая пневмония – 82 (2,5%), грибковый колит – 70 (2,2%)], генерализованный микоз – 23 (0,7%), манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – 453 (14%), пневмоцистная пневмония – 279 (8,7%), токсоплазмоз головного мозга – 275 (8,5%), лимфомы – 95 (2,9%) [в том числе лимфомы без поражения головного мозга – 62 (1,9% от числа больных на стадии СПИДа), лимфомы головного мозга – 18 (0,6%), лимфомы головного мозга и других органов – 15 (0,5%)], криптококковый менингоэнцефалит – 78 (2,4%), подострый ВИЧ-энцефалит – 54 (1,7%), саркома Капоши – 53 (1,6%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – 21 (0,7%), СПИД-индикаторные злокачественные новообразования – 20 (0,6%), инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями («атипичный микобактериоз») – 18 (0,6%), криптоспориديоз кишечника – 13 (0,4%), генерализованный сальмонеллез – 9 (0,3%), энцефалит, вызванный вирусом Варицелла-Зостер (ВВЗ) – 10 (0,3%), вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) – 5 (0,2%), энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) – 2 (0,1%), а также энцефалит неуточненной этиологии – 751 (23,3%) случаев.

Хорошо известно, что основным фактором риска развития вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией является снижение абсолютного количества CD4-лимфоцитов в крови менее 200 кл/мкл, а в большинстве случаев – менее 100 кл/мкл [3]. В то же время в анализируемой группе у части пациентов оппортунистическая патология зафиксирована при отсутствии глубокой иммуносупрессии. При количестве CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл саркому Капоши наблюдали в 30,2% (16 больных) из всех диагностированных случаев болезни, ВИЧ-энцефалит – 18,5% (10), лимфому головного мозга – 16,7% (3), грибковый колит – 15,7% (11) и/или грибковую пневмонию – 13,4% (11), криптоспоридиоз кишечника – 15,3% (2), микобактериоз – 11,1% (2), ПМЛ – 9,5% (2), пневмоцистную пневмонию – 7,5% (18), церебральный токсоплазмоз – 6,9% (19), манифестную ЦМВИ – 6,8% (31), а также ВВЗ-энцефалит в 50% случаев (5 больных). В указанной группе пациентов число CD4-клеток превышало 350 кл/мкл у больных висцеральным кандидозом в 14 случаях, ЦМВИ – 10, церебральном токсоплазмозом – 9, саркомой Капоши – 7, ВИЧ-энцефалитом – 3, ВВЗ-энцефалитом – 2, по 1 случаю – криптоспоридиозом кишечника и лимфомой головного мозга. Среди всех больных туберкулезом в 24,2% (236) случаев число CD4-лимфоцитов превышало 200 кл/мкл, из них у 119 (50,4%) содержание клеток было более 350/мкл.

Вирусная нагрузка определена у 4457 пациентов. Ее величина колебалась от 0 до 22 794 770 копий/мл. Медиана составила 143 203 копии/мл, нижняя квартиль – 14 643

Сведения об авторах:

Ядрихинская Марина Сергеевна – врач-ординатор ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения города Москвы

Орловский Алексей Александрович – студент механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Яровая Елена Борисовна – д.ф.-м.н., проф. каф. теории вероятностей механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Контактная информация:

Шахильдяев Василий Иосифович – к.м.н., с.н.с. СНИО ЭП СПИД ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: vishakh@yandex.ru; тел.: +7(495)366-05-18, +7(916)678-10-38

копии/мл, верхняя квартиль – 608 946 копий/мл. Распределение пациентов по количеству РНК ВИЧ в плазме крови согласно выбранным группам оказалось следующим: <1000 копий/мл – 13,5% (601 больной), 1 000–10 000 копий/мл – 9,2% (401), 10 001–100 000 копий/мл – 21,6% (962), 100 001–1 000 000 копий/мл – 40,9% (1823), >1 000 000 копий/мл – 14,8% (661). Следовательно, минимальную вирусную нагрузку наблюдали у незначительной части стационарных больных, в то время как более половины пациентов (55,7%) имели критически высокую вирусную нагрузку >100 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы (часть из них >1 000 000 копий/мл), что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе течения ВИЧ-инфекции и необходимости незамедлительного начала АРТ.

Несмотря на значительное число больных, имевших высокую концентрацию РНК ВИЧ в крови и (как будет показано ниже) глубокий иммунодефицит, большинство [83,2% (4566)] госпитализированных пациентов АРТ не получали. Еще 373 (6,8%) человека принимали АРТ менее 3 мес, 223 (4,1%) пациента находились на АРТ на протяжении полугода, и только 323 (5,9%) пациента – более 6 мес. Обращает на себя внимание тот факт, что как среди умерших (593), так и среди выживших пациентов (4892) подавляющее большинство [85,6% (508) и 82,9% (4059) соответственно] АРТ не принимали. Лишь 6 и 4,9% находились на АРТ более 6 мес. Во многом данный факт можно объяснить поздним, незадолго до госпитализации, выявлением ВИЧ-инфекции, поздним обращением за медицинской помощью, необходимостью до назначения АРТ начинать лечение оппортунистического заболевания, но одной из причин отсутствия АРТ у значительного количества пациентов – неоправданно позднее, не отвечающее требованиям современных зарубежных и отечественных рекомендаций назначение антиретровирусных (АРВ) препаратов.

При анализе величины вирусной нагрузки на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции выявлено, что уровень РНК ВИЧ в крови ниже границы определения (<20 копий/мл) встречался на любой стадии болезни, максимальный уровень составлял на стадиях III и IVA 10 000 000 копий/мл, IVB – 12 719 553 копии/мл, IVB (СПИД) – 22 794 770 копий/мл. Медиана и интерквартильный размах количества РНК ВИЧ в плазме составили у пациентов на субклинической стадии III ($n=600$) 37 901 [4 245–153 615] копию/мл, на стадиях вторичных заболеваний IVA ($n=610$) – 86 514 [8 913–328 773] копий/мл, IVB ($n=437$) – 130 014 [15 044–558 080] копий/мл, IVB (СПИД; $n=350$) – 171 426 [13 418–775 358] копий/мл; IVB (СПИД; $n=2460$) – 228 409 [31 338–849 493] копий/мл. Как видно из представленных данных, показатели вирусной нагрузки достигали очень высоких цифр на более тяжелых, «продвинутых» клинических стадиях заболевания.

При сравнении распределений концентрации РНК ВИЧ в крови в независимых группах пациентов на различных стадиях заболевания выявлены статистически значимые различия с помощью критерия Краскела–Уоллиса: значение критерия статистики H составило 222,8 при уровне $p=0,001$.

В ходе множественных сравнений с использованием критерия Данна установлено, что распределение количества РНК ВИЧ статистически значимо различается на стадиях III и IVA; распределение количества РНК ВИЧ на стадиях III и IVA значимо отличается от более тяжелых стадий IVB, IVB (СПИД) и IVB (СПИД; $p<0,05$). Также выявлено статистически значимое различие между стадиями IVB и IVB (СПИД) по концентрации РНК ВИЧ в крови ($p<0,05$). Между стадиями IVB и IVB (СПИД), а также между стадиями IVB (СПИД) и IVB (СПИД) выявить статистически значимые различия по величине вирусной нагрузки не удалось.

По величине вирусной нагрузки в крови между группами живых (3359) и умерших (498) установлены статистически значимые различия ($p<0,001$): количество РНК ВИЧ в плазме <1000 копий/мл зафиксировано у 13,8% (546) в первой группе и 11% (55) – во второй, концентрация РНК вируса >100 000 копий/мл – 54,4% (2 153) и 66,5% (331) соответственно.

Вирусная нагрузка в спинномозговой жидкости (СМЖ) определена у 97 пациентов. Ее величина находилась в пределах от 0 до 5 501 576 копий/мл. Медиана составила 10 108 копий/мл, нижняя квартиль – 735 копий/мл, верхняя квартиль – 63 864 копии/мл. Распределение больных по концентрации РНК ВИЧ в СМЖ согласно выбранным группам было следующим: РНК ВИЧ в СМЖ отсутствовала в 13,4% случаев (13 пациентов), составляла от 20 до 999 копий/мл в 22,7% (22), 1 000–10 000 копий/мл – 20,6% (20), 10 001–100 000 копий/мл – 24,7% (24), 100 001–1 000 000 копий/мл – 15,5% (15), >1 000 000 копий/мл – 3,1% (3).

Случаев обнаружения РНК ВИЧ в СМЖ при отсутствии вируса в крови не зафиксировано. При наличии РНК ВИЧ в крови и увеличении вирусной концентрации возрастали частота определения и количество вируса в СМЖ. Так, при количестве РНК ВИЧ в крови до 1000 копий/мл (9 больных) РНК вируса в ликворе присутствовала в 66,7% случаев и у большинства в минимальной концентрации; при вирусной нагрузке в плазме до 10 000 копий/мл (10) вирус присутствовал в ликворе в 80%, причем у 1/4 – в количестве более 10 000, но до 100 000 копий/мл; при содержании РНК ВИЧ в крови до 100 000 копий/мл (10) РНК вируса в СМЖ выявлен у всех больных и в 30% случаев в количестве более 100 000 копий/мл. Согласно полученным данным, вирусная нагрузка в плазме превышала вирусную нагрузку в СМЖ у 75,3% (70) больных, показатели равны в 17,2% (16) случаев, но у 7,5% (7) пациентов количество РНК ВИЧ в СМЖ превышало в 10 раз и более концентрацию РНК ВИЧ в плазме, что является весомым аргументом необходимости исследования ликвора на количественное определение РНК ВИЧ при наличии показаний и подтверждает необходимость назначения больным АРВ-препаратов с высоким индексом проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

При оценке сопряженности показателей вирусной нагрузки в плазме и СМЖ, распределенных согласно выбранным группам, у больных, не находящихся на АРТ (79 из 94) и получающих терапию (15), выявлено, что при отсутствии лечения значимые связи между вирусной нагрузкой в крови и ликворе подобны описанным выше. В группе больных, получающих АРТ в период времени до 6 мес, в большинстве случаев отсутствию РНК ВИЧ или низким показателям вирусной нагрузки в плазме соответствовали отсутствие РНК ВИЧ или низкие показатели нагрузки в СМЖ. Однако у одного больного, получающего АРТ менее 3 мес, при количестве РНК ВИЧ в плазме 164 копии/мл количество вируса в ликворе составило 14 038 копий/мл, у двух больных со сроком лечения более 6 мес при минимальной концентрации РНК ВИЧ в крови (20 и 45 копий/мл) количество РНК ВИЧ составило 492 и 865 копий/мл соответственно. Таким образом, в большинстве случаев мы видим эффективное подавление репликации ВИЧ как в крови, так и в СМЖ при приеме АРВ-препаратов. Но следует обратить внимание на указанные, пусть и редкие, случаи сохранения вируса в СМЖ на фоне уже достаточно длительной терапии, возможно, связанные с первоначально высокой концентрацией вируса в биологических жидкостях, неполной приверженностью к лечению или с недостаточно высоким индексом проникновения через ГЭБ назначенных АРВ-препаратов.

Абсолютное количество CD4-лимфоцитов у стационарных больных (4646) находилось в пределах от 1 до

2346 кл/мкл. Медиана составила 128 кл/мкл, нижняя квартиль – 36 кл/мкл, верхняя квартиль – 325 кл/мкл. По абсолютному количеству CD4-лимфоцитов пациентов разделили на следующие группы: >500 кл/мкл – 597 (12,9%) больных, 500–350 кл/мкл – 473 (10,2%), 349–200 кл/мкл – 712 (15,3%), 199–100 кл/мкл – 842 (18,1%), 99–50 кл/мкл – 622 (13,4%), <50 кл/мкл – 1400 (30,1%). Таким образом, подавляющее большинство госпитализированных больных (77%) имели количество CD4-лимфоцитов <350 кл/мкл, что требовало незамедлительного назначения АРТ, у 61,6% пациентов данный показатель был <200 кл/мкл, что обуславливало наличие или высокий риск развития вторичных заболеваний, почти половина больных (43,5%) имели крайне низкое количество CD4-лимфоцитов – менее 100 кл/мкл (из них <50 кл/мкл в 69% случаев), что свидетельствовало не только о наличии тяжелой вторичной патологии, высокой вероятности меньшей эффективности АРТ, но и о высоком риске летального исхода.

Медиана и интерквартильный размах абсолютного количества CD4-лимфоцитов составили: у пациентов на субклинической стадии III ($n=629$) – 398 [243–617] кл/мкл; на стадиях вторичных заболеваний IVA ($n=633$) – 276 [117–514] кл/мкл, IVB ($n=452$) – 176 [55–351] кл/мкл, IVB (СПИД; $n=366$) – 168 [53–331] кл/мкл, IVB (СПИД; $n=2466$) – 65 [20–172] кл/мкл. С помощью критерия Краскела–Уоллиса установлена статистическая значимость различий при разных стадиях заболеваний: $H(4, N=4646) = 1163,3; p < 0,001$.

В ходе множественных сравнений с использованием критерия Данна обнаружено, что они обусловлены различиями между группой больных на стадии III и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$; между группой больных на стадии IVA и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$; между группами больных на стадиях IVB и IVB (СПИД), $p < 0,001$. В то же время различия между группами на стадиях IVB и IVB (СПИД) были незначительными.

Анализ абсолютного количества CD4-лимфоцитов при различных концентрациях РНК ВИЧ в крови показал наличие в каждой группе пациентов как минимальных количественных значений CD4-лимфоцитов (1 кл/мкл), так и очень высоких показателей (от 1344 до 2346 кл/мкл). При минимальной (<1000 коп/мл) вирусной нагрузке (588 пациентов) медиана абсолютного количества CD4-лимфоцитов составила 224 кл/мкл, нижняя квартиль – 111 кл/мкл, верхняя квартиль – 426 кл/мкл, при 1 000–10 000 копий/мл ($n=402$) – 269 [118–514] кл/мкл, 10 001–100 000 копий/мл ($n=952$) – 232 [81–446] кл/мкл, 100 001–1 000 000 копий/мл ($n=1793$) – 83 [21–225] кл/мкл, >1 000 000 копий/мл ($n=642$) – 55 [18–128] кл/мкл, что свидетельствует об обратной зависимости между величиной вирусной нагрузки в крови и количеством CD4-лимфоцитов. Эта гипотеза подтверждается анализом таблицы сопряженности по группированным значениям РНК ВИЧ в крови в зависимости от сгруппированных значений (абсолютного количества) CD4-лимфоцитов с помощью критерия χ^2 Пирсона, $p < 0,001$. Так, в группе пациентов с относительно низким количеством РНК ВИЧ в крови (1 000–10 000 копий/мл) число CD4-лимфоцитов <50 кл/мкл имело место в 12,2% случаев, от 200 до 349 кл/мкл – 19,4%, >500 кл/мкл – 26,1%; при высокой концентрации РНК ВИЧ в крови (100 001–1 000 000 копий/мл) – 40,5, 12,9, 8,1% случаев соответственно.

С применением критерия Манна–Уитни выявлена статистически значимая связь между абсолютным количеством CD4-лимфоцитов и жизненным статусом пациентов ($p < 0,001$). В группах живых (4131) и умерших (515) медиана и интерквартильный размах количества CD4-лимфоцитов составили 143 [44–352] кл/мкл и 41 [12–123] кл/мкл соответственно.

У 4146 больных относительное содержание CD4-лимфоцитов варьировало от 0 до 81%. Медиана составила 12%, нижняя квартиль – 5%, верхняя квартиль – 22%. По относительному количеству CD4-лимфоцитов выделены четыре группы: более 60% – 9 человек (0,2% случаев), 35–60% – 284 (6,8%), 34–10% – 2075 (50%), <10% – 1778 (42,9%). Соответственно, у подавляющего большинства обследованных пациентов (93%) данный показатель был ниже нормальных значений, а почти у половины отмечены крайне низкие (<10%) значения относительного количества CD4-лимфоцитов в крови, что повышает риск неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции.

Медиана и интерквартильный размах относительного количества CD4-лимфоцитов в крови составили у пациентов на субклинической стадии III, 24 [17–32]%, на стадиях вторичных заболеваний IVA–19 [11–27]%, IVB – 15 [6–23]%, IVB (СПИД) – 14 [7–24]%, IVB (СПИД) – 8 [3–15]%. С применением критерия Краскела–Уоллиса выявлены статистически значимые различия по относительному количеству CD4-лимфоцитов между стадиями ВИЧ-инфекции: $H(4, N=4146)=851,566; p < 0,001$. В ходе множественных сравнений с использованием критерия Данна обнаружены различия между группой больных на стадии III и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$, между группой больных на стадии IVA и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$, между группами больных на стадиях IVB и IVB (СПИД), $p < 0,001$. В то же время различия между группами на стадиях IVB и IVB (СПИД) были незначительными. Таким образом, выявлены статистически значимые различия на ранних и поздних стадиях заболевания как по абсолютному, так и по относительному содержанию CD4-лимфоцитов.

С применением критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия по относительному количеству CD4-лимфоцитов между группами, определяемыми жизненным статусом пациентов ($p < 0,001$).

В группах живых (3647) и умерших (499) медиана и интерквартильный размах количества CD4-лимфоцитов составили 13 [44–23]%, и 6 [12–14]%, соответственно. В частности, низкое относительное содержание CD4-лимфоцитов в крови <10% имело место у 39,6% (1457) живых и у 64,3% (321) умерших больных; показатель в пределах нормальных значений был в 7,6% случаев в первой группе и лишь в 3,2% – во второй.

Абсолютное количество CD8-лимфоцитов у 3782 больных изменялось от 0 до 8396 кл/мкл. Медиана составила 611,5 кл/мкл, нижняя квартиль – 356 кл/мкл, верхняя квартиль – 964 кл/мкл. По количеству CD8-лимфоцитов пациентов разделили на следующие группы: >800 кл/мкл – 1325 (35%) больных, 800–300 кл/мкл – 1720 (45,5%), <300 кл/мкл – 737 (19,5%) пациентов. Следовательно, у 1/3 госпитализированных больных имело место патологически завышенное количество CD8-лимфоцитов, но при этом почти у 1/5 показатель был ниже нормы, что в сочетании с низким количеством CD4-лимфоцитов свидетельствовало о глубоком общем иммунодефиците, наступающем на очень поздней стадии ВИЧ-инфекции. Так, количество CD8-лимфоцитов <300 кл/мкл было у 30,5% умерших больных и лишь у 18% живых пациентов.

При анализе абсолютного количества CD8-лимфоцитов у больных с различными стадиями ВИЧ-инфекции установлено, что на стадиях вторичных заболеваний IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД) фиксировались случаи с крайне низким количеством CD8-лимфоцитов (0–1 кл/мкл), верхний предел показателя мог быть существенно выше нормы, составляя на разных стадиях болезни 3370–8396 копий/мл.

Медиана и интерквартильный размах абсолютного количества CD8-лимфоцитов в крови составили у пациентов на субклинической стадии III ($n=485$) – 794 [546–1156] кл/мкл, на стадиях вторичных заболеваний IVA ($n=518$) – 699 [458–1037] кл/мкл; IVB ($n=368$) – 636 [388–1029] кл/мкл, IVB (СПИД; $n=292$) – 683 [403–991] кл/мкл; IVB (СПИД; $n=2119$) – 531 [297–869] кл/мкл. Установлены статистически значимые различия по абсолютному количеству CD8-лимфоцитов между стадиями ВИЧ-инфекции с помощью критерия Краскела–Уоллиса: $H(4, N=3782) = 176, 279; p < 0,001$. В ходе множественных сравнений с использованием критерия Данна обнаружено, что они обусловлены различиями между группой больных на стадии III и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$, а также между группой больных на стадии IVB и группами больных на каждой из предыдущих стадий болезни, $p < 0,001$. Различия между другими группами больных на стадиях IVA, IVB и IVB (СПИД) оказались незначимыми.

Согласно анализу показателей абсолютного количества CD8-лимфоцитов у больных с различным количеством РНК ВИЧ в крови выявлено, что в группах больных независимо от величины вирусной нагрузки имели место случаи с минимальным показателем числа CD8-клеток (0–1 кл/мкл) и с существенно превышающими норму значениями: 3293 кл/мкл при количестве РНК ВИЧ в крови < 1000 копий/мл, 6065 кл/мкл при 10 001–100 000 копий/мл и 8370 кл/мкл при $> 1 000 000$ копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. При минимальной (< 1000 копий/мл) вирусной нагрузке (484 пациента) медиана абсолютного количества CD8-лимфоцитов составила 680 кл/мкл, нижняя квартиль – 422 кл/мкл, верхняя квартиль – 1005 кл/мкл, при 1 000–10 000 копий/мл ($n=325$) – 696 [407–1003] кл/мкл, 10 001–100 000 копий/мл ($n=783$) – 696 [430–1035] кл/мкл, 100 001–1 000 000 копий/мл ($n=1490$) – 563,5 [328–911] кл/мкл, $> 1 000 000$ копий/мл ($n=534$) – 531,5 [278–872] кл/мкл. Установлена статистическая значимость различий между группами больных с количеством РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл, более 1 000 000 копий/мл и всеми группами пациентов с содержанием вируса менее 100 000 копий/мл с помощью критерия Краскела–Уоллиса: $H(4, N=3616) = 60,5,3; p < 0,001$. Следует помнить о более сложной динамике изменения количества субпопуляции CD8-лимфоцитов в зависимости от величины вирусной нагрузки и продолжительности заболевания с увеличением содержания клеток в начале и на протяжении болезни, но падением их количества при истощении иммунной системы на заключительной стадии болезни при крайне высоких показателях концентрации РНК ВИЧ в крови. Анализ таблицы сопряженности сгруппированного количества РНК ВИЧ против сгруппированного абсолютного количества CD8-лимфоцитов с помощью критерия χ^2 Пирсона показал, что при вирусной нагрузке в группе от 10 001 до 100 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы характерное для ВИЧ-инфекции превышение числа CD8-клеток верхней границы нормы (> 800 кл/мкл) имело место почти в половине случаев [41,3% (323 из 783 больных)], в то время как при вирусной нагрузке в группе $> 1 000 000$ копий/мл – лишь у менее 1/3 пациентов – 28,3% (151 из 534), $p < 0,001$. С другой стороны, снижение абсолютного количества CD8-лимфоцитов даже ниже нормальных значений (< 300 кл/мкл) в группе с количеством 10 001–100 000 копий/мл плазмы было в 14,5% (110) случаев, тогда как при вирусной нагрузке в группе $> 1 000 000$ копий/мл – в 28,1% (150) случаев, $p < 0,001$. Данный факт свидетельствует, что при крайне высоких показателях вирусной нагрузки отмечается развитие глубокой иммуносупрессии клеточного звена иммунитета с подавлением как количества CD4-лимфоцитов, так и CD8-лимфоцитов.

У 3318 больных относительное содержание CD8-лимфоцитов находилось в пределах от 0 до 98%. Медиана составила 58%, интерквартильный размах – 47–68%. По относительному содержанию CD8-клеток пациентов разделили на следующие группы: $> 30\%$ – 3159 больных (95,2%), 12–30% – 144 (4,3%), $< 12\%$ – 15 (0,5%) больных. Медиана и интерквартильный размах составили на субклинической стадии III 51 [41–61]%, на стадиях вторичных заболеваний: IVA – 54 [45–66]%, IVB – 57 [46–66]%, IVB (СПИД) – 57 [47–68]%, IVB (СПИД) – 60 [49–70]%. Установлены статистически значимые различия по относительному количеству CD8-лимфоцитов между некоторыми группами по стадиям ВИЧ-инфекции с помощью критерия Краскела–Уоллиса: $H(4, N=3318) = 122,82; p < 0,001$. В ходе апостериорных сравнений с использованием критерия Данна обнаружено, что они обусловлены различиями между группой больных на стадии III и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$, а также между группой больных на стадии IVB и группами больных на каждой из предыдущих стадий болезни, кроме IVB (СПИД), $p < 0,001$. Различия между другими группами больных на стадиях IVA, IVB и IVB (СПИД) оказались незначительными.

С применением критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия по относительному количеству CD8-лимфоцитов между группами, определяемыми жизненным статусом пациентов, $p < 0,001$.

В группах живых (2899) и умерших (419) медиана и интерквартильный размах относительного содержания CD8-клеток составили 60 [48–71]% и 58 [46–68]% соответственно.

Показатель иммунорегуляторного индекса (соотношения абсолютного количества CD4-лимфоцитов к абсолютному количеству CD8-лимфоцитов) у 3776 больных варьировал от 0,0004 до 51,1. Медиана составила 0,2, интерквартильный размах – 0,08 и 0,4. Распределение больных по показателю иммунорегуляторного индекса согласно выбранным группам составило: $\geq 1,5$ – 1,8% (66) больных, 1,49–1 – 4% (152), 0,9–0,5 – 15,6% (589), 0,49–0,1 – 48,6% (1834), $< 0,1$ – 30% (1135). Следовательно, индекс соответствовал нормальным значениям ($> 1,5$) лишь у 1,8% больных, превышал значение «1» только у 5,8% (218) лиц. В то же время крайне низкий иммунорегуляторный индекс ($< 0,1$) наблюдали у 1/3 обследованных пациентов.

Медиана и интерквартильный размах иммунорегуляторного индекса у больных на субклинической стадии ВИЧ-инфекции III составили 0,5 [0,3–0,8], на стадиях вторичных заболеваний IVA – 0,4 [0,2–0,6], IVB – 0,3 [0,1–0,5], IVB (СПИД) – 0,2 [0,1–0,4], IVB (СПИД) – 0,1 [0,05–0,3]. Как видно, имеет место отчетливая тенденция снижения всех характеристик данного числового параметра. Установлены статистически значимые различия по иммунорегуляторному индексу между группами по стадиям ВИЧ-инфекции с помощью критерия Краскела–Уоллиса: $H(4, N=3776) = 719,19; p < 0,001$.

В ходе множественных сравнений с использованием критерия Данна определено, что они обусловлены различиями между группой больных на стадии III и группами больных на каждой из последующих стадий болезни: IVA, IVB, IVB (СПИД), IVB (СПИД), $p < 0,001$, между группой больных на стадии IVA и группами больных на каждой из последующих стадий болезни, $p < 0,001$, между группами больных на стадиях IVB и IVB (СПИД), $p < 0,001$.

В то время как различия между группами на стадиях IVB и IVB (СПИД) были незначительными.

Согласно анализу показателей иммунорегуляторного индекса у больных с различным количеством РНК ВИЧ

в крови выявлено, что по мере увеличения вирусной нагрузки значение индекса снижается. Так, в группе с концентрацией РНК ВИЧ в плазме 1 000–10 000 копий/мл медиана равна 0,4, нижняя квартиль – 0,2, верхняя квартиль – 0,6; при 10 001–100 000 копий/мл – 0,3 [0,1–0,6]; >1 000 000 копий/мл – 0,1 [0,04–0,2]. При анализе таблицы сопряженности иммунорегуляторного индекса и количества РНК ВИЧ в крови по выбранным группам определено, что нормальное соотношение CD4/CD8- лимфоцитов ($\geq 1,5$) было редким явлением независимо от вирусной нагрузки, но тем не менее в группе больных с относительно низкой концентрацией РНК ВИЧ в плазме (1 000–10 000 копий/мл) показатель в пределах нормальных значений был в 2,2% случаев, а в группе больных с концентрацией РНК ВИЧ в плазме >1 000 000 копий/мл – лишь в 0,4% случаев. Напротив, минимальный показатель индекса ($<0,1$) имел место соответственно в 11,7 и 48,5% случаев, что подтверждает с помощью критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,001$) статистически значимое ухудшение показателей клеточного звена иммунитета по мере возрастания величины вирусной нагрузки, а также отражается в прогрессировании заболевания и переходе в более тяжелые клинические стадии болезни. Так, отношение CD4/CD8 $<0,1$ имелось у 27,8% живых ВИЧ-инфицированных лиц и у 47,8% умерших.

Обсуждение

Представленные результаты исследования демонстрируют не только увеличение количества больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в стационарном лечении, но и высокую долю госпитализированных пациентов, находящихся на поздних стадиях болезни, имеющих широкий спектр тяжелых оппортунистических заболеваний как традиционных, наиболее частых в настоящее время (туберкулез, кандидозный эзофагит, ЦМВИ, токсоплазмоз), так и относительно редких, но формирующих клиническую картину СПИДа АРТ-эпохи будущего (СПИД-индикаторные злокачественные новообразования, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, лимфомы, нейрокогнитивные расстройства ВИЧ-этиологии).

Детальный анализ иммунологических условий развития вторичных заболеваний продемонстрировал возможность органной оппортунистической патологии при более высоком количественном уровне CD4-лимфоцитов по сравнению с традиционно указываемым в научной литературе и клинических рекомендациях, что обуславливает необходимость предельного внимания к больному ВИЧ-инфекцией с клиническими признаками возможной вторичной патологии в независимости от показателей клеточного звена иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В., Айзатулина Р.Р., Липина Е.С. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2017 г. Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией». СПб.: Человек и его здоровье, 2018. – 260 с. [Ladnaya NN, Pokrovsky VV, Demetieva LA, Sokolova EV, Aizatulina RR, Lipina ES. Development of the epidemic HIV-infection in the Russian Federation in 2017. Abstracts of International scientific-practical conference "Actual problems of HIV. Children and HIV". Saint-Petersburg: 2018; 260 p. (In Russ.).]
2. Ядрихинская М. С., Шахильдян В.И., Сафонова А.П., Шипулина О.Ю. Структура вторичных заболеваний и современные

Отдельно следует отметить тревожный факт неполучения АРТ большинством стационарных пациентов до момента их госпитализации, что является основным неблагоприятным условием прогрессирования ВИЧ-инфекции, развития глубокого иммунодефицита и тяжелых оппортунистических заболеваний. Согласно характеристике количественных показателей (медианы, интерквартильного размаха) РНК ВИЧ в крови и ликворе, абсолютного и относительного содержания CD4- и CD8-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией, детального разбора показателей вирусной нагрузки и клеточного звена иммунитета у стационарных пациентов на разных клинических стадиях болезни, показана статистически значимая связь между репликационной активностью ВИЧ, количественными показателями основных субпопуляций Т-клеток и клинической прогрессией ВИЧ-инфекции, а также обращено внимание на состояние полного истощения клеточного звена иммунитета – снижения не только абсолютного количества CD4-лимфоцитов, но и количества CD8-лимфоцитов – на поздней заключительной стадии болезни.

Подтверждена корреляция между частотой выявления и концентрацией РНК ВИЧ в крови и СМЖ, при этом продемонстрированы случаи более высокой вирусной нагрузки в ликворе по сравнению с плазмой, в том числе у больных, получающих АРТ, что подчеркивает необходимость назначения АРВ-препаратов с высоким индексом проникновения через ГЭБ больным на поздних стадиях заболевания, при высокой вирусной нагрузке в плазме и/или с клинической картиной поражения центральной нервной системы.

Заключение

На сегодняшний день госпитализируемые в инфекционный стационар больные ВИЧ-инфекцией представляют собой популяцию пациентов, имеющих поздние стадии болезни, часто крайне высокие показатели вирусной нагрузки и низкое содержание основных субпопуляций Т-клеток, а также целый спектр вторичных заболеваний, требующих самых современных инструментальных и лабораторных диагностических подходов и длительной дорогостоящей этиотропной терапии. Больные, нуждающиеся в стационарном лечении, – это лица, не начавшие вовремя АРТ, поэтому, наряду с необходимостью оказания своевременной эффективной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях стационара, не менее важной и даже более значимой мерой сохранения жизни ВИЧ-инфицированных людей и ее высокого качества является их комплексное диспансерное наблюдение и безотлагательное начало АРВ-терапии при выявлении заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиологические и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2015;1: 24-30 [Shakhgildyan VI, Yadrkhinskaya MS, Safonova AP, Shipulina OY. Opportunistic infections in HIV-infected patients: structure and modern laboratory testing. *Epidem and inf diseases. Current items.* 2015;1:24-30 (In Russ.).]

3. Лекции по ВИЧ-инфекции/ под ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 848 с. [Pokrovsky VV, ed. [Lectures on HIV-infection]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 848 p. (In Russ.).]

Поступила 01.06.2018