

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2024

DOI: 10.18565/epidem.2024.14.3.89–100

А.В. КРАВЧЕНКО¹, Т.Е. ШИМОНОВА², Я.С. УЛЬЯНОВА³, А.В. КУЗНЕЦОВА⁴, Г.Н. ИСАЕВА⁵,
Н.В. СИЗОВА⁶, А.Е. ПАЛАГУТА⁷, А.Р. БАБУРИНА⁸, В.В. ШЕВЧЕНКО⁹, М.А. УЛЬЧИКОВА¹⁰, Е.Г. ФИСЕНКО¹¹,
М.В. РАДЗИХОВСКАЯ¹², В.Б. МУСАТОВ¹³, Е.А. АНОПРИЕНКО¹⁴, Н.Е. МАЛЮГИНА¹⁵, А.В. ПОКРОВСКАЯ¹,
О.А. ЖУРАВКОВА¹⁶, О.В. ЕЛИСТРАТОВА¹⁷, Л.Ю. ВОЛОВА¹⁸, А.А. УШАКОВА¹⁹, Е.А. ЛОМАКИНА²⁰,
М.Г. ЛАСЕЕВА²¹, М.В. ТЕРЕХОВА²²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН, У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ (ПРИБ-1)

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

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

³Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия;

⁴Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Хабаровск, Россия;

⁵ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия;

⁶СПб КБУЗ «Центр профилактики и борьбы со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия;

⁷Клинический центр профилактики и борьбы со СПИДом, Краснодар, Россия;

⁸Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Астрахань, Россия;

⁹Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия;

¹⁰Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Горно-Алтайск, Россия;

¹¹Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Ростов-на-Дону, Россия;

¹²Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Челябинск, Россия;

¹³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁴Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ, Ханты-Мансийский автономный округ, Россия;

¹⁵Центр профилактики и борьбы со СПИД, Нижневартовск, Ханты-Мансийский автономный округ, Россия;

¹⁶Магаданский областной центр профилактики и борьбы со СПИД, Магадан, Россия;

¹⁷Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский автономный округ, Россия;

¹⁸Ямало-Ненецкий окружной центр профилактики и борьбы со СПИД, Ноябрьск, Россия;

¹⁹Центр по профилактике и борьбе со СПИДом г. Пыть-Ях, Ханты-Мансийский автономный округ, Россия;

²⁰Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Южно-Сахалинск, Россия;

²¹Мордовский республиканский центр профилактики и борьбы со СПИД, Саранск, Россия;

²²Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, Якутск, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности схем антиретровирусной терапии (АРТ) на основе элсультфавирина (ESV) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения (ПРИБ-1).

Материалы и методы. ПРИБ-1 было проведено на базе 22 исследовательских центров Российской Федерации и включало 518 чел. Всем участникам были назначены ESV и 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ). Наблюдение продолжалось в течение 96 нед. Эффективность оценивали у пациентов, получающих схемы АРТ первой линии ($n = 241$): ESV + TDF + 3TC (или FTC) и ESV + ABC + 3TC (или FTC), безопасность — у всех участников исследования.

Результаты. Были продемонстрированы вирусологическая и иммунологическая эффективность использованных режимов АРТ первой линии. Через 48 нед. терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ был достигнут у 93,9–100% пациентов, через 96 нед. — у 85,0–97,0%. Прирост медианы количества CD4⁺-лимфоцитов через 48 нед. составил 173,0–222,0 клеток/мкл, через 96 нед. — 236,0–247,5 клеток/мкл. Был показан благоприятный профиль безопасности схем АРТ на основе ESV. Нежелательные реакции (НР), связанные с ESV, были зарегистрированы в 21,6% случаев, 99,0% из них имели легкую или умеренно тяжелую степень тяжести. Все зарегистрированные НР по частоте относились к категории нечастых или редких. НР, представляющие особый интерес, составили всего 26,1% от общего числа НР. Не было зарегистрировано ни одной НР, угрожающей жизни или с летальным исходом.

Заключение. Схема АРТ, включающая ESV и 2 НИОТ, может быть рекомендована большинству пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые начинающих лечение, и в зависимости от нуклеозидной основы (TDF или ABC) вполне обоснованно отнесена к предпочтительным и альтернативным режимам АРТ первой линии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, элсультфаавирин, эффективность и безопасность.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ООО «Элпид».

Для цитирования: Кравченко А.В., Шимонова Т.Е., Ульянова Я.С., Кузнецова А.В., Исаева Г.Н., Сизова Н.В., Палагута А.Е., Бабурина А.Р., Шевченко В.В., Ульчиева М.А., Фисенко Е.Г., Радзиховская М.В., Мусатов В.Б., Аноприенко Е.А., Малюгина Н.Е., Покровская А.В., Журавкова О.Л., Елистратова О.В., Волова Л.Ю., Ушакова А.А., Ломакина Е.А., Ласеева М.Г., Терехова М.В. Результаты пострегистрационного исследования эффективности и безопасности схем антиретровирусной терапии, включающей элсульфавирин, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения (ПРИБ-1). Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2024; 14(3): 89–100
DOI: 10.18565/epidem.2024.14.3.89–100

A.V. KRAVCHENKO¹, I.E. SHIMONOVA², Y.S. ULYANOVA³, A.V. KUZNETSOVA⁴, G.N. ISAEVA⁵, N.V. SIZOVA⁶, A.E. PALAGUTA⁷, A.R. BABURINA⁸, V.V. SHEVCHENKO⁹, M.A. ULCHIEKOVA¹⁰, E.G. FISENKO¹¹, M.V. RADZIKHOVSKAYA¹², V.B. MUSATOV¹³, E.A. ANOPRIENKO¹⁴, N.E. MALYUGINA¹⁵, A.V. POKROVSKAYA¹, O.L. ZHURAVKOVA¹⁶, O.V. ELISTRATOVA¹⁷, L.YU. VOLOVA¹⁸, A.A. USHAKOVA¹⁹, E.A. LOMAKINA²⁰, M.G. LASEEVA²¹, M.V. TEREKOVA²²

RESULTS OF POST-REGISTRATION STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY SCHEMES INCLUDING ELSULFAVIRINE IN PREVIOUSLY NON-TREATED HIV-INFECTED PATIENTS (PASS-1)

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

²Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

³City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia;

⁴Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Khabarovsk, Russia;

⁵Leningrad Region Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

⁶St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

⁷Clinical Center for the AIDS Prevention and Control, Krasnodar, Russia;

⁸Regional Center for the AIDS Prevention and Control, Astrakhan, Russia;

⁹Altai Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia;

¹⁰Center for the AIDS Prevention and Control, Gorno-Altaysk, Russia;

¹¹AIDS Prevention and Control Center, Rostov-on-Don, Russia;

¹²Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Chelyabinsk, Russia;

¹³S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia;

¹⁴AIDS Prevention and Control Center, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Russia;

¹⁵AIDS Prevention and Control Center, Nizhnevartovsk, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Russia;

¹⁶Magadan Regional Center for AIDS Prevention and Control, Magadan, Russia;

¹⁷AIDS Prevention and Control Center, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Russia;

¹⁸Yamalo-Nenets Regional AIDS Prevention and Control Center, Noyabrsk, Russia;

¹⁹AIDS Prevention and Control Center, Pyt-Yakh, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Russia;

²⁰Sakhalin Regional Center for the AIDS Prevention and Control, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

²¹Mordovian Republican Center for the AIDS Prevention and Control, Saransk, Russia;

²²Yakutsk Republican Center for the AIDS Prevention and Control, Yakutsk, Russia

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of antiretroviral therapy (ART) regimens based on el sulfavirine (ESV) in patients with HIV infection who have not previously received treatment (PASS-1).

Materials and methods. The PASS-1 study was conducted at 22 research centers in the Russian Federation and included 518 patients. All participants were prescribed ESV and 2 HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Follow-up period lasted for 96 weeks. Efficacy was assessed in patients receiving first-line ART regimens ($n = 241$): ESV + TDF + 3TC (or FTC) and ESV + ABC + 3TC (or FTC), and safety – in all study participants.

Results. The virological and immunological efficacy of these first-line ART regimens were demonstrated. After 48 weeks of therapy, undetectable HIV RNA levels were achieved in 93.9–100% of patients, and after 96 weeks, in 85.0–97.0%. The median increase in CD4⁺ lymphocyte level after 48 weeks was 173.0–222.0 cells/ μ l, after 96 weeks – 236.0–247.5 cells/ μ l. A favorable safety profile of ESV-based ART regimens has been demonstrated. ESV-associated adverse reactions (ARs) were reported in 21.6% of cases, 99.0% of which were mild or moderate. All reported ADRs were classified as uncommon or rare in frequency. ADRs of special interest accounted for only 26.1% of the total ADRs. No life-threatening or fatal adverse reactions were reported.

Conclusion. An ART regimen including ESV and 2 NRTIs can be recommended for most HIV-infected patients with starting treatment for the first time and, depending on the nucleoside backbone (TDF or ABC), is quite reasonably considered a preferred and alternative first-line ART regimen.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, el sulfavirine, efficacy and safety.

Financing. The study was carried out with the support of Joint-Stock Company «ELPIDA».

For citations: Kravchenko A.V., Shimonova I.E., Ulyanova Y.S., Kuznetsova A.V., Isaeva G.N., Sizova N.V., Palaguta A.E., Baburina A.R., Shevchenko V.V., Ulchiekova M.A., Fisenko E.G., Radzikhovskaya M.V., Musatov V.B., Anoprienko E.A., Malyugina N.E., Pokrovskaya A.V., Zhuravkova O.L., Elistratova O.V., Volova L.Yu., Ushakova A.A., Lomakina E.A., Laseeva M.G., Terekhova M.V. Results of post-registration study of efficacy and safety of antiretroviral therapy schemes including elvitegravir in previously non-treated HIV-infected patients (PASS-1). *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2024; 14(3): 89–100 (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2024.14.3.89–100

В июне 2017 г. на территории Российской Федерации был зарегистрирован первый отечественный препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – элсульфавирин (ESV). Его разработка была проведена при поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Эффективность и безопасность ESV были изучены в рамках регистрационного исследования, в сравнении с препаратом эфавиренз (EFV), при назначении в составе комбинированной терапии с тенофовиром и эмтрицитабином (TDF/FTC) в течение 48 нед. у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения. Схема, включающая ESV, не уступала схеме с EFV по таким параметрам эффективности, как доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и прирост количества CD4⁺-лимфоцитов. При этом она имела преимущество по безопасности, что выражалось в отсутствии серьезных нежелательных реакций (СНР) и в более низкой частоте регистрации всех НР, а также НР, представляющих особый интерес (НРОИ) со стороны нервной системы и психики, кожных покровов [1]. Продолжение исследования в виде открытой несравнительной фазы до 96 нед. подтвердило эффективность и благоприятный профиль безопасности ESV. За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая отмены лечения из-за НР [2]. Подтверждение эффективности и безопасности ESV было получено в исследовании у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших ранее лечения, в составе схемы терапии с фосфазидом (Ф-АЗТ) и ламивудином (ЗТС) в течение 60 нед. [3], а также в сочетании с фиксированной комбинацией этих препаратов (Ф-АЗТ/ЗТС) в течение 48 нед. [4].

Полученные результаты послужили основанием для включения в клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции схем ESV + TDF + FTC и ESV + TDF + ЗТС в качестве предпочтительной схемы антиретровирусной терапии (АРТ) первой линии, а режима ESV + Ф-АЗТ/ЗТС – как схемы для особых случаев [4–6].

С 2018 по 2022 г. на базе 22 исследовательских центров Российской Федерации было проведено пост-регистрационное многоцентровое открытое исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности препарата ESV в условиях реальной клинической практики в составе схем АРТ первой линии (2 ННИОТ + ESV) у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Настоящая статья посвящена результатам оценки эффективности и безопасности терапии в когорте лиц без опыта АРТ (ПРИБ-1).

Материалы и методы

Для достижения цели исследования были поставлены и решены следующие задачи: оценить динамику уровня РНК ВИЧ; определить долю пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВИЧ; оценить частоту случаев вирусологической неудачи; оценить динамику количества CD4⁺-лимфоцитов; изучить характер НР, их частоту, степень тяжести и связь с приемом препарата.

Критерии включения: мужской или женский пол; возраст ≥ 18 лет; наличие подтвержденной иммунным блотом ВИЧ-1-инфекции; отсутствие опыта АРТ; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: одновременное участие в других клинических исследованиях; употребление алкоголя или психоактивных веществ, которое, по мнению исследователей, могло оказать влияние на получение адекватных данных; повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы на неделе 0; наличие гепатита С в стадии репликации РНК вируса гепатита С, требующего противовирусной терапии; применение ESV с нарушениями инструкции по его применению, утвержденной Минздравом России; наличие вторичных заболеваний, требующих лечения.

Пациента досрочно исключали из исследования в случае: отзыва пациентом информированного согласия; потери контакта с пациентом; развития значительной алкогольной или наркотической зависимости, которая, по мнению врача-исследователя, могла помешать сбору данных; участия пациента в любом другом клиническом исследовании; отмены ESV в связи с развитием НР или СНР, беременностью пациентки, наличием показаний к назначению терапии хронического гепатита С (ХГС).

В исследовании приняли участие 518 пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших ранее лечения, которым была впервые назначена схема АРТ, включающая ESV и 2 ННИОТ, выбранных врачом-исследователем. ESV принимали по 20 мг 1 раз в день. Режим дозирования других препаратов соответствовал утвержденным инструкциям по медицинскому применению. Продолжительность наблюдения составила 96 нед.

Оценку клинического состояния пациентов, определение уровня РНК ВИЧ, количества CD4⁺-лимфоцитов, показателей анализа периферической крови, биохимического анализа крови проводили на 0, 4, 12, 24, 36, 48, 72 и 96 неделях терапии. Рекомендуемый уровень чувствительности тест-

системы для определения количества РНК ВИЧ в плазме крови был ≤ 50 копий/мл.

Все НР регистрировали в соответствии с терминологией MedDRA (версия 25.0 на английском языке). Степень тяжести НР определяли в соответствии со шкалой DAIDS, исправленной в версии 2.1 (июль 2017 г.) [7]. Для каждой НР исследователь оценивал ее связь с исследуемым препаратом. Учитывали все НР, зарегистрированные в ходе исследования. Особое внимание было уделено НРОИ, которые наиболее часто регистрируются на фоне применения препаратов группы ННИОТ первого поколения [8].

При статистической обработке данных по эффективности анализировали МИТТ-популяцию (модифицированная популяция): пациенты, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и у которых были результаты хотя бы одного измерения уровня РНК ВИЧ после начала терапии. Анализ эффективности выполняли в группах пациентов, получающих в рамках исследования ESV в составе схем АРТ первой линии ($n = 241$): ESV + TDF + 3ТС (или FTC) ($n = 217$) и ESV + ABC (абакавир) + 3ТС (или FTC) ($n = 24$). FTC и 3ТС сопоставимы по фармакодинамическим свойствам, параметрам эффективности и безопасности, профилю резистентности. Кроме того, в сложившейся клинической практике, подкрепленной клиническими рекомендациями, данные препараты назначаются в схемах АРТ как практически эквивалентные. В связи с этим было принято решение при оценке результатов исследования объединить данные пациентов, получавших FTC или 3ТС, в одну группу. С целью исключения риска развития реакции гиперчувствительности перед началом приема ABC все пациенты проходили исследование аллеля 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA В*5701). Внутри каждой группы анализировали эффективность в зависимости от исходного уровня РНК ВИЧ — $\leq 10^5$ или $> 10^5$ копий/мл. Эффективность схем АРТ, включающих Ф-АЗТ или зидовудин (ZDV), не оценивали.

Медиана (Ме) возраста участников исследования, включенных в анализ эффективности ($n = 241$), составила 35,3 (min–max, 19,1–68,9) года. Мужчины составляли 59,8%, женщины — 40,2%. Ме длительности анамнеза ВИЧ-инфекции до момента назначения АРТ составила 0,9 (0–18) года. До начала АРТ Ме количества РНК ВИЧ была равна 4,6 (1,3–7,5) $\lg_{10}$ копий/мл. У 32,5% пациентов исходный уровень РНК ВИЧ превышал 100 000 копий/мл. Ме исходного количества $CD4^+$ -лимфоцитов была равна 446 (31–1618) клеток/мкл. У 30 (6,0%) пациентов количество $CD4^+$ -лимфоцитов до лечения было < 200 клеток/мкл. У 0,4% были обнаружены маркеры хронического гепатита В (ХГВ), а у 3,7% — ХГС. Распределение пациентов в зависимости от схемы АРТ было следующим: ESV + TDF + 3ТС (или FTC) — 89,0%, ESV + ABC + 3ТС (или FTC) — 11,0%.

Частота и структура НР были представлены для всех участников исследования, ранее не получавших АРТ ($n = 518$), в соответствии с системно-органными классами, а также в зависимости от наличия связи с исследуемым препаратом и степени тяжести НР.

Показатели эффективности и безопасности были проанализированы с использованием описательной статистики. Для оценки непрерывных данных использовали среднее значение, стандартное

отклонение (SD), Ме, минимальное и максимальное значения (min–max) и 95% доверительный интервал (ДИ). Дискретные данные были представлены в виде абсолютной и относительной (%) частоты. Для определения пропорций использовали (если это было применимо) 95% ДИ.

Оценку статистической значимости изменения уровня РНК ВИЧ от исходного уровня до определенного момента времени в пределах одной группы проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением или знакового рангового критерия Вилкоксона — с ненормальным распределением. Чтобы уменьшить вероятность ошибки типа I из-за повторных сравнений, значения p были скорректированы с помощью метода Бенджамини–Хохберга, используемого в процедуре множественного сравнения данных. Выборочные отклонения с нормальным распределением были проверены на однородность с помощью точного критерия Фишера. В отсутствие нормального распределения был применен парный t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча на равенство дисперсий.

Анализ данных проводили с использованием специального программного обеспечения The R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>) версия 4.0.4.

Исследование ПРИБ-1 было одобрено локальными этическими комитетами всех исследовательских центров.

Результаты

Эффективность терапии

Динамика уровня РНК ВИЧ в течение 96 нед. применения схем АРТ, включающих ESV, представлена в табл. 1 и 2. На рис. 1 и 2 отдельно показаны доли пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВИЧ (< 50 копий/мл) через 24, 48 и 96 нед. терапии в зависимости от назначенных НИОТ (TDF или ABC) и исходного уровня РНК ВИЧ.

На фоне всех схем, кроме подгруппы ABC с исходной вирусной нагрузкой (ВН) $> 10^5$ копий/мл (подгруппа включала только 1 пациента), уже через 4 нед. лечения было зафиксировано достоверное снижение ВН, независимо от ее исходного значения (см. табл. 1).

Более чем у 80% пациентов, получавших схему АРТ ESV + TDF + 3ТС (или FTC), уровень РНК ВИЧ стал неопределяемым (< 50 копий/мл) через 12 нед. терапии при исходной ВН $\leq 10^5$ копий/мл и через 24 нед. при исходной ВН $> 10^5$ копий/мл (см. табл. 2). К 48-й неделе АРТ и до конца наблюдения (96 нед.) неопределяемый уровень РНК ВИЧ стабильно регистрировали у 93,9 и 97,0% пациентов соответственно, вне зависимости от значений показателя до начала лечения (см. рис. 1).

Среди пациентов, принимавших схему ESV + ABC + 3ТС (или FTC), при исходной ВН $\leq 10^5$ копий/мл через 12 нед. в большинстве случаев уровень РНК ВИЧ достиг неопределяемых значений, и вплоть до конца наблюдения доля таких пациентов не снижалась ниже 80% (см. табл. 1). Высокий уровень супрессии виремии сохранялся в течение 96 нед. наблюдения у большинства пациентов (см. рис. 2).

Как видно из табл. 3, в обеих группах регистрировали достоверное увеличение количества $CD4^+$

Таблица 1. Динамика уровня РНК ВИЧ (lg ₁₀) в зависимости от длительности АРТ, схемы лечения и исходного значения (МИТТ-популяция) Table 1. Dynamics of HIV RNA level (lg ₁₀) depending on the duration of ART, treatment regimen and baseline value (MITT population)						
Неделя	ESV + TDF + 3TC (или FTC)			ESV + ABC + 3TC (или FTC)		
	Исходный уровень РНК ВИЧ, копий/мл					
	≤ 10 ⁵ (n = 166)	> 10 ⁵ (n = 51)	всего (n = 217)	≤ 10 ⁵ (n = 23)	> 10 ⁵ (n = 1)	всего (n = 24)
0	4,1 (1,8–5,0)	5,3 (5,0–6,1)	4,4 (1,8–6,1)	4,4 (1,3–5,0)	5,3 (5,3–5,3)	4,5 (1,3–5,3)
4	2,0 (1,0–3,5)*	2,8 (1,3–4,4)*	2,3 (1,0–4,4)*	2,4 (1,6–3,6)*	3,4 (3,4–3,4)	2,4 (1,6–3,6)*
12	1,6 (0,8–3,7)*	1,8 (1,3–5,1)*	1,6 (0,8–5,0)*	1,6 (1,3–4,0)*	–	1,6 (1,3–4,0)*
24	1,6 (1,0–4,0)*	1,6 (1,3–4,4)*	1,6 (1,0–4,4)*	1,6 (1,3–2,1)*	1,9 (1,9–1,9)	1,6 (1,3–2,1)*
36	1,3 (1,0–3,2)*	1,6 (1,3–2,8)*	1,6 (1,0–3,2)*	1,6 (1,3–1,7)*	–	1,6 (1,3–1,7)*
48	1,6 (1,0–4,4)*	1,6 (1,3–2,6)*	1,6 (1,0–4,4)*	1,6 (1,3–1,6)*	1,6 (1,6–1,6)	1,6 (1,3–1,6)*
72	1,3 (1,0–3,3)*	1,6 (1,3–5,3)*	1,6 (1,0–5,3)*	1,6 (1,6–3,8)*	1,6 (1,6–1,6)	1,6 (1,6–3,8)*
96	1,3 (1,0–2,0)*	1,6 (1,3–2,9)*	1,6 (1,0–2,9)*	1,6 (1,3–3,2)*	1,6 (1,6–1,6)	1,6 (1,3–3,2)*

Примечание. **p* < 0,05 по сравнению с исходным значением (неделя 0).
Здесь и в табл. 3 в скобках – min–max.
Note. **p* < 0.05 compared to the baseline value (week 0).
Here and in Table 3, the min–max is in parentheses.

Таблица 2. Динамика доли (в %) пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в зависимости от длительности АРТ, схемы лечения и исходного уровня РНК ВИЧ (МИТТ-популяция)
Table 2. Dynamics of the proportion (in %) of patients with HIV RNA level < 50 copies/ml depending on the duration of ART, treatment regimen and baseline HIV RNA level (MITT population)

Неделя	ESV + TDF + 3TC (или FTC)			ESV + ABC + 3TC (или FTC)		
	Исходный уровень РНК ВИЧ, копий/мл					
	≤ 10 ⁵ (n = 166)	> 10 ⁵ (n = 51)	всего (n = 217)	≤ 10 ⁵ (n = 23)	> 10 ⁵ (n = 1)	всего (n = 24)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	32,5	6,0	26,1	18,2	0,0	17,4
12	74,8	47,5	68,7	83,3	0,0	83,3
24	90,4	84,2	89,1	83,3	0,0	83,3
36	97,6	85,3	95,0	100,0	0,0	100,0
48	94,3	92,1	93,9	100,0	100,0	100,0
72	93,9	89,2	92,9	93,3	100,0	93,8
96	97,6	95,0	97,0	84,2	100,0	85,0

Рис. 1. Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в процессе АРТ схемой ESV + TDF + 3TC (или FTC)*

*МИТТ-анализ.

Fig. 1. The proportion of patients with HIV RNA level < 50 copies/ml during ART with ESV + TDF + 3TC (or FTC)*

*MITT analysis.

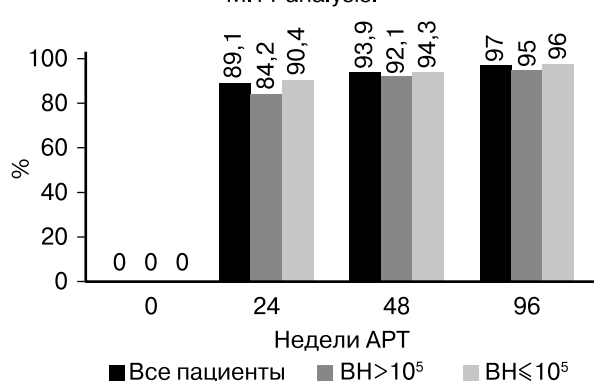
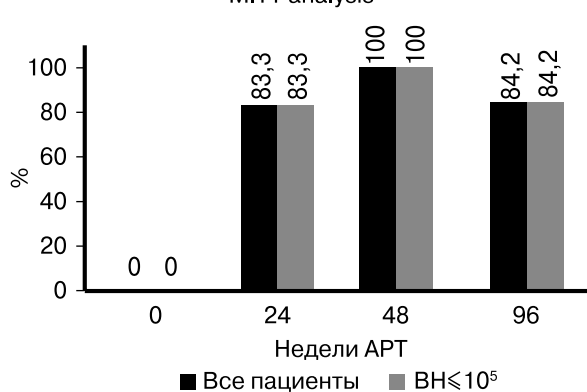


Рис. 2. Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ < 50 копий/мл в процессе АРТ схемой ESV + ABC + 3TC (или FTC)*

*МИТТ-анализ.

Fig. 2. The proportion of patients with HIV RNA levels < 50 copies/ml during ART with ESV + ABC + 3TC (or FTC)*

*MITT analysis



лимфоцитов в периферической крови вплоть до конца наблюдения (неделя 96). В группе АРТ ESV + TDF + 3ТС (или FTC) динамика достигла статистической значимости у пациентов с исходно высоким и низким уровнем РНК ВИЧ уже через 4 нед. Прирост Ме количества CD4⁺-лимфоцитов через 48 и 96 нед. терапии составил: в группе ESV + TDF + 3ТС (или FTC) 173,0 (388,0–2459,0) и 236,0 (497,0–3880,0) клеток/мкл; в группе ESV + ABC + 3ТС (или FTC) – 222,0 (360,0–533,0) и 247,5 (50,0; 725,0) клеток/мкл соответственно. У 30 пациентов до начала лечения количество CD4⁺-лимфоцитов было < 200 [163,5 (31,0–196,0)] клеток/мкл, а у 20 (66,7%) из них уровень РНК ВИЧ был > 100 000 копий/мл. Спустя 48 и 96 нед. лечения Ме количества CD4⁺-лимфоцитов составляла 237,0 (183,0–352,0) и 432,0 (168,0–679,0) клеток/мкл, а ее прирост к 96-й неделе АРТ – 238,0 (91,0–515,0) клеток/мкл ($p = 0,002$ по сравнению с показателями до лечения).

Безопасность терапии

Всего было зарегистрировано 634 НР у 239 (46,1%) из 518 пациентов. При этом НР, связанные или возможно связанные с получаемой терапией, были отмечены у 112 (21,6%) пациентов, их число составило 184 (табл. 4). Из них 135 (73,5%) у 95 пациентов имели легкую степень тяжести, 47 (25,5%) у 28 пациентов – умеренно тяжелую, 2 (1,1%) у 2 пациентов – тяжелую. Было зарегистрирована одна, ранее не описанная СНР, возможно связанная с ESV, – язвенный колит. НР, угрожающих жизни и с летальным исходом, отмечено не было.

У 33 пациентов было зафиксировано 48 (26,1%) НРОИ, в том числе: головная боль – 22 (45,7%) случая у 14 пациентов; головокружение – 11 (22,9%) случаев у 10 пациентов; сомноленция – 7 (14,6%) случаев у 7 пациентов; нарушение внимания – 2 (4,2%) случая у 2 пациентов; когнитивные расстройства – 2 (4,2%) случая у 2 пациентов; повышение активности АЛТ – 1 (2,1%) случай у 1 пациента; повышение активности АЛТ – 1 (2,1%) случай у 1 пациента; угнетение уровня сознания – 1 (2,1%) случай у 1 пациента; дисгевзия – 1 (2,1%) случай у 1 пациента.

Причиной прекращения приема препарата стали 8 (4,3%) НР у 6 пациентов: 2 случая диареи у 2 пациентов, 1 случай тошноты у 1 пациента, 1 случай астении у 1 пациента, 1 случай угнетения сознания у 1 пациента, 1 случай головокружения у 1 пациента, 1 случай депрессии у 1 пациента и 1 случай аллергического дерматита у 1 пациента.

Обсуждение

В соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных пациентов, рекомендуется назначать препараты предпочтительных схем АРТ первой линии, включающие следующие схемы с ESV: TDF + 3ТС + ESV; TDF + FTC + ESV; TDF/ESV/FTC; TDF/FTC + ESV [6]. Исследование ПРИБ-1 по своему дизайну было максимально приближено к условиям реальной клинической практики назначения лечения пациентам с ВИЧ-инфекцией без опыта АРТ.

Полученные результаты продемонстрировали вирусологическую и иммунологическую эффективность режимов АРТ первой линии на основе ESV,

включающих TDF или ABC в сочетании с 3ТС или FTC. Через 48 нед. терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ был достигнут у 93,9–100% пациентов, через 96 нед. – у 85,0–97,0%. Прирост Ме количества CD4⁺-лимфоцитов через 48 нед. терапии составил 173,0–222,0 клеток/мкл, через 96 нед. – 236,0–247,5 клеток/мкл. Таким образом, были подтверждены данные регистрационного исследования препарата, в котором через 48 нед. терапии схемой TDF/FTC + ESV доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (< 50 копий/мл) составила 81,0%, а через 96 нед. исследования – 83,9% (МИТТ-анализ). Прирост Ме количества CD4⁺-лимфоцитов через 48 нед. составил 187,5 клеток/мкл, через 96 нед. – 251,0 клеток/мкл [2].

Данные исследования ПРИБ-1 согласуются с результатами исследования SINGLE, в котором сравнивали эффективность и безопасность режимов АРТ, включавших 2 НИОТ (ABC/3ТС) + ингибитор интегразы ВИЧ (долутеграви́р – DTG) или 2 НИОТ + ННИОТ (EFV/TDF/FTC). Через 48 нед. исследования доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл в группах DTG + ABC/3ТС и EFV/TDF/FTC составила 88 и 81% соответственно. Вирусологическая эффективность схемы через 96 нед. сохранялась в 80 и 72% случаев. Прирост среднего количества CD4⁺-лимфоцитов в группах через 48 нед. составил 267 и 208 клеток/мкл, через 96 нед. – 325 и 281 клеток/мкл соответственно [9].

Примечательно, что не было выявлено значимых различий эффективности различных схем АРТ на основе ESV. Они были эффективны и у пациентов с исходно высоким содержанием РНК ВИЧ в плазме крови, и у пациентов с исходно низким количеством CD4⁺-лимфоцитов. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными Я.С. Ульяновой и соавт. в процессе АРТ (TDF + 3ТС + ESV) больных острой ВИЧ-инфекцией, у которых в 86% случаев исходный уровень РНК ВИЧ превышал 10⁶ копий/мл [10].

В настоящем исследовании продемонстрирован благоприятный профиль безопасности схем АРТ на основе ESV. НР, связанные с ESV, были зарегистрированы в 21,6% случаев, 99,0% из которых имели легкую или умеренно тяжелую степень тяжести. В соответствии с классификацией ВОЗ, все зарегистрированные НР по частоте относятся к категории нечастых или редких. Чаше других отмечали гиперхолестеринемию (9,3%), тошноту (3,1%), головную боль (2,7%), головокружение (1,9%), сомноленцию (1,4%), диарею (1,2%), гипергликемию (1,1%). НРОИ составили всего 26,1% от общего числа НР. Не было зарегистрировано ни одной НР, угрожающей жизни или с летальным исходом. Важно отметить, что все указанные НР хорошо известны для ESV и описаны в инструкции по медицинскому применению, непредвиденных НР не было (кроме язвенного колита). Сопоставимые результаты были получены в регистрационном исследовании, в котором частота НР составила 24,7%, частота тяжелых НР – 2,2% и не было зарегистрировано ни одной СНР [4].

Заключение

Полученные в исследовании ПРИБ-1 результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Назначение схем АРТ на основе ESV (TDF + 3ТС + ESV, TDF + FTC + ESV, TDF/FTC + ESV) ВИЧ-

Таблица 3. Динамика количества CD4⁺-лимфоцитов (клеток/мкл) в зависимости от длительности АРТ, схемы лечения и исходного уровня РНК ВИЧ (МИТТ-популяция)**Table 3. Dynamics of CD4⁺ lymphocyte level (cells/ μ l) depending on the duration of ART, treatment regimen and baseline HIV RNA level (MITT population)**

Неделя	ESV+TDF+3TC (или FTC)			ESV+ABC+3TC (или FTC)		
	Исходный уровень РНК ВИЧ, копий/мл					
	≤ 10 ⁵ (n = 166)	> 10 ⁵ (n = 51)	всего (n = 217)	≤ 10 ⁵ (n = 23)	> 10 ⁵ (n = 1)	всего (n = 24)
0	527,0 (59,0–1618,0)	433,0 (43,0–841,0)	490,0 (43,0–1618,0)	400,0 (105,0–659,0)	289,0 (289,0–289,0)	392,0 (105,0–659,0)
4	644,0 (144,0–815,0)*	500,5 (109,0–1595,0)*	616,0 (109,0–1815,0)	459,0 (210,0–795,0)*	303,0 (303,0–303,0)	458,0 (210,0–795,0)*
12	664,0 (209,0–1405,0)*	547,0 (58,0–1100,0)*	626,0 (58,0–1405,0)	551,5 (275,0–771,0)*	–	551,5 (275,0–771,0)*
24	687,5 (158,0–1975,0)*	600,5 (151,0–940,0)*	665,0 (151,0–1975,0)	527,0 (338,0–886,0)*	480,0 (480,0–480,0)	508,0 (338,0–886,0)*
36	695,0 (222,0–1425,0)*	634,0 (186,0–1016,0)*	670,0 (186,0–1425,0)	595,0 (247,0–798,0)*	–	595,0 (247,0–798,0)*
48	715,0 (233,0–3051,0)*	647,0 (183,0–1306,0)*	698,5 (183,0–3051,0)	559,0 (69,0–986,0)*	470,0 (470,0–4870,0)	557,5 (69,0–986,0)*
72	756,5 (242,0–1398,0)*	689,0 (193,0–1300,0)*	744,0 (193,0–1398,0)	589,0 (236,0–1246,0)*	450,0 (450,0–450,0)	557,0 (236,0–1246,0)*
96	772,0 (321,0–4472,0)*	722,0 (168,0–647,0)*	751,0 (168,0–4472,0)	649,0 (327,0–1256,0)*	506,0 (506,0–506,0)	646,0 (327,0–1256,0)*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (неделя 0).**Note.** * $p < 0.05$ compared to baseline (week 0).

Таблица 4. НР, вероятно/возможно связанные с АРТ (n = 518)
Table 4. AEs probably/possibly related to ART (n = 518)

НР в соответствии с системно-органным классом	Частота регистрации (на 1 пациента)	
	абс.	%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: гипохромная анемия	1	0,2
Нарушения психики:		
депрессия	3	0,6
нарушение сна	2	0,4
необычные сновидения	1	0,2
апатия	1	0,2
бессонница	1	0,2
раздражительность	1	0,2
ночные кошмары	1	0,2
снижение качества сна	1	0,2
Нарушения со стороны нервной системы:		
головная боль	14	12,7
головокружение	10	1,9
сомноленция	7	1,4
снижение концентрации внимания	2	0,4
когнитивные расстройства	2	0,4
угнетение сознания	1	0,2
дисгевзия	1	0,2
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:		
тошнота	16	3,1
диарея	6	1,2
рвота	2	0,4
язвенный колит	1	0,2
диспепсия	1	0,2
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:		
гипергликемия	6	1,1
ожирение	2	0,4
снижение аппетита	2	0,4
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:		
алопеция	2	0,4
акнеформный дерматит	2	0,4
диффузная алопеция	2	0,4
аллергический дерматит	1	0,2
сухость кожи	1	0,2
эритема	1	0,2
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:		
артралгия	1	0,2
мышечная слабость	1	0,2
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:		
дисменорея	1	0,2
Общие расстройства и нарушения в месте введения:		
астения	4	0,8
усталость	1	0,2
жар	1	0,2
чувство общего недомогания	1	0,2
Лабораторные и инструментальные данные:		
повышение уровня холестерина в крови	48	9,3
повышение активности АЛТ в крови	1	0,2
повышение активности АСТ в крови	1	0,2
повышение активности γ-глутамилтранспептидазы в крови	1	0,2
снижение скорости клубочковой фильтрации	1	0,2

инфицированным пациентам без опыта лечения позволяет достичь вирусологического и иммунологического ответа, выражающегося в стойком достижении неопределяемого уровня РНК ВИЧ и увеличении количества CD4⁺-лимфоцитов.

2. Схемы АРТ на основе ESV (TDF + 3ТС + ESV, TDF + FTC + ESV, TDF/FTC + ESV, ABC + 3ТС + ESV, ABC + FTC + ESV) характеризуются благоприятным профилем безопасности: НР развиваются нечасто или редко и, как правило, носят легкий или умеренно тяжелый характер, не требуя отмены лечения.

3. Эффективность и безопасность схем АРТ на основе ESV (TDF + 3ТС + ESV, TDF + FTC + ESV, TDF/FTC + ESV, ABC + 3ТС + ESV, ABC + FTC + ESV) не уступают другим схемам АРТ первой линии.

Таким образом, схема АРТ, включающая ESV и 2 НИОТ, может быть рекомендована большинству пациентов с ВИЧ-инфекцией, впервые начинающих лечение, и вполне обоснованно отнесена к предпочтительным схемам терапии первой линии.

Литература/References

1. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Захарова Н.Г. и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином – многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения. *Инфекционные болезни* 2017; 15(3): 5–13. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13
Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zakharova N.G. et al. [The efficacy and safety of the new Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elulfavirin in combination with tenofovir/emtricitabine is a multicenter comparative study with efavirenz in patients with HIV infection who had not previously received treatment]. *Infectious diseases* 2017; 15(3): 5–13. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2017-3-5-13
2. Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Захарова Н.Г. и др. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы – исследование 96 недель. *Журнал инфектологии* 2018; 10(2): 76–82. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82
Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zakharova N.G. et al. [Efficacy and safety of the new Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elulfavirin in the first-line treatment of HIV infection in combination with two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors – a 96-week study]. *Journal Infectology* 2018; 10(2): 76–82. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-76-82
3. Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Деулина М.О., Голиусова М.Д. и др. Результаты лечения больных ВИЧ-инфекцией отечественной схемой АРТ в течение 60 недель. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2021; 11(3): 90–5. DOI: 10.18565/epidem. 2021.11.3.90-5
4. Кравченко А.В., Беляева В.В., Ефремова О.С., Покровская А.В., Куимова У.А., Голиусова М.Д. и др. 96 недель терапии первой отечественной комбинацией антиретровирусных препаратов (Ф-АЗТ/3ТС + ESV). VIII Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием. *Журнал инфектологии* 2023; 15(3, приложение 2): 22–8.
Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Efremova O.S., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Goliusova M.D. et al. [96 weeks of therapy with the first domestic combination of antiretroviral drugs (PH-AZT/3TS + ESV)]. VIII St. Petersburg Forum on HIV Infection with international participation. *Journal Infectology* 2023, 15(3, appendix 2): 22–8. (In Russ.).
5. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Шахгильдян В.И. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2023; 13(4, приложение). 112 с.
Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Shakhgildyan V.I. et al. [Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023, 13(4, appendix), 112 p. (In Russ.).
6. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрава России. М., 2024. 143 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_2
[HIV infection in adults, Clinical recommendations of Ministry of Health of Russian Federation]. Moscow, 2024. 143 p. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_2
13. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Corrected Version 2.1 July 2017, 32 p. <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>
7. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2015; (1): 31–6.
Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Gankina N.Y. [Hepatotoxicity of antiretroviral therapy in patients with HIV infection]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2015; (1): 31–6. (In Russ.).
8. Walmsley S., Baumgarten A., Berenguer J., Felizarta F., Florence E., Khuong-Josses M.-A. et al. Brief Report: Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy – Naive Patients: Week 96 and Week 144. Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2015; ; 70(5): 515-9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000790
9. Ульянова Я.С., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Проворова В.В., Хохлова Н.И. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекции с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсультавина. *Лечащий врач* 2021; (6): 52–5. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011
Ulyanova Ya.S., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Provorova V.V., Hohlova N.I. [Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with acute HIV

infection using elusufavirin in the antiretroviral therapy regimen]. Lechaschiy vrach 2021; (6): 52–5. (In Russ.). DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.011

Поступила 18.06.2024.

Received 18.06.2024

Принята в печать 04.08.2024

Accepted 04.08.2024

Сведения об авторах:

Кравченко Алексей Викторович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; alexey-kravtchenko@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7857-3763>

Шимонова Татьяна Евгеньевна — к.м.н., врач-эпидемиолог, Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; tshimonova@yandex.ru

Ульянова Яна Савельевна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия; yanaulyanova@mail.ru

Кузнецова Анна Валерьевна — к.м.н., главный врач, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Хабаровск, Россия; avkuznecova@bk.ru

Исаева Галина Николаевна — заведующая поликлиническим отделением, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия; g.n.isaeva@yandex.ru

Сизова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель главного врача по амбулаторной помощи, Санкт-Петербургский городской Центр профилактики и борьбы со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия; natalia_v_sizova@mail.ru

Палагута Александр Евгеньевич — заместитель главного врача, Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД, Краснодар, Россия; hivkuban@mail.kuban.ru

Бабурина Альбина Рауфовна — заведующая отделением клинической диагностики и медико-социальной реабилитации, Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Астрахань, Россия; 76alb76@gmail.com

Шевченко Валерий Владимирович — д.м.н., главный врач, Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия; infecgepatit@yandex.ru

Ульчиекова Марина Алексеевна — врач-инфекционист, Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Горно-Алтайск, Россия; aids@med04.ru

Фисенко Екатерина Григорьевна — начальник отдела, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Ростов-на-Дону, Россия; fisenkoeg@gmail.com

Радзиховская Маргарита Владимировна — д.м.н., главный врач, Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Челябинск, Россия; chelaid@mail.ru

Мусатов Владимир Борисович — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия; doctormusatov@gmail.com

Аноприенко Елена Александровна — врач-инфекционист, заведующая медицинским отделом, Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Сургут, Ханте-

Мансийский автономный округ, Россия; anoprienko@spid86.ru

Малюгина Наталья Евгеньевна — врач-инфекционист, Центр по профилактике и борьбе со СПИД, Нижневартовск, Ханте-Мансийский автономный округ, Россия; priem_nv@spid86.ru

Покровская Анастасия Вадимовна — д.м.н., старший научный сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; pokrovskaya_av@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

Журавкова Ольга Леонидовна — врач-инфекционист, заведующая отделом, Магаданский областной центр профилактики и лечения СПИД, Магадан, Россия; aidscentrmgdn@yandex.ru

Елистратова Ольга Владимировна — врач-инфекционист, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский автономный округ, Россия; elistratova@spid86.ru

Волова Людмила Юрьевна — д.м.н., главный врач, Ямало-Ненецкий окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом Ноябрьск, Ханты-Мансийский автономный округ, Р Россия; info@aids.yamalmed.ru

Ушакова Аксана Александровна — врач-инфекционист, заведующая отделением, Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Пыть-Ях, Ханте-Мансийский автономный округ, Россия; ushakova@spid86.ru

Ломакина Елена Аркадьевна — главный врач, Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Южно-Сахалинск, Россия; center@hiv65.ru

Ласеева Мария Геннадьевна — главный врач, заместитель главного врача, Мордовский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Саранск, Россия; laseevamaria@yandex.ru

Терехова Маргарита Валерьевна — врач-инфекционист, Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, Якутск Россия; aidsYakutsk@gov14.ru

Information about the authors:

Professor Alexey V. Kravchenko MD, Leader Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; alexey-kravtchenko@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7857-3763>

Tatiana E Shimonova., Cand. Med. Sci., Epidemiologist, Infectious Clinical Hospital №. 2, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; tshimonova@yandex.ru

Yana S. Ulianova, Cand. Med. Sci., Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Clinical Hospital №. 1, Novosibirsk, Russia; yanaulyanova@mail.ru

Anna V. Kuznetsova, Cand. Med. Sci., Chief Physician, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Khabarovsk, Russia; avkuznecova@bk.ru

Galina N. Isaeva, Head, Outpatient Department, Leningrad Region Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; g.n.isaeva@yandex.ru

Natalia V. Sizova, MD, Deputy Chief Physician for Outpatient Care, St. Petersburg State Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; natalia_v_sizova@mail.ru

Alexander E. Palaguta, Deputy Chief Physician, Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS, Krasnodar, Russia; hivkuban@mail.kuban.ru

Albina R. Baburina, Head. Department of Clinical Diagnostics and Medical and Social Rehabilitation, Regional Center for the AIDS Prevention and Control#, Astrakhan, Russia; 76alb76@gmail.com

Valery V. Shevchenko, MD, Chief Physician, Altai Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia; infecgepatit@yandex.ru

Marina A. Ulchiekova, Infectious Disease Doctor, Center for the AIDS Prevention and Control, Gorno-Altai, Republic of Altai, Russia; aids@med04.ru

Ekaterina G. Fisenko, Head of Department, Center for the AIDS Prevention and Control, Rostov-on-Don, Russia; fisenkoeg@gmail.com

Margarita V. Radzikhovskaya, MD, Chief Physician, Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Chelyabinsk, Russia; chelaids@mail.ru

Vladimir B. Musatov, Cand. Med. Sci., Deputy Chief Physician for Medical Affairs, S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia; doctormusatov@gmail.com

Elena A. Anoprienko, Infectious Disease Specialist, Head, Medical Department, Center for the AIDS Prevention and Control, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous District, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia; anoprienko@spid86.ru

Natalya E. Malyugina, Infectious Disease Doctor, Center for the Prevention and Control of AIDS, Nizhnevartovsk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia; priem_nv@spid86.ru

Anastasia V. Pokrovskaya, MD, Senior Scientist, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; pokrovskaya_av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

Olga L. Zhuravkova, Infectious Disease Doctor, Head of the Department, Magadan Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Magadan, Russia; aidscentrmgdn@yandex.ru

Olga V. Elistratova, Infectious Disease Doctor, Head, Medical Advisory Care, Center for Prevention and Control of AIDS, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia; elistratova@spid86.ru

Ludmila U. Volova, MD, Infectious Disease Doctor, Chief Physician, Yamal-Nenets District Center for the Prevention and Control of AIDS, Noyabrsk, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia; info@aims.yamalmed.ru

Aksana A. Ushakova, Infectious Disease Doctor, Head of the Department, Center for Prevention and Control of AIDS, Pyt-Yakh, Khanty-Mansi Autonomous Okrug, Russia; ushakova@spid86.ru

Elena A. Lomakina, Chief Physician, Sakhalin Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia; center@hiv65.ru

Maria G. Laseeva, Chief Physician, Mordovia Republican Center for the Prevention and Control of AIDS, Saransk, Russia; laseevamaria@yandex.ru

Margarita V. Terekhova, Infectious Disease Doctor, Yakut Republican Center for the Prevention and Control of AIDS, Yakutsk, Russia; aidsYakutsk

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest