

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-07

ИСТОРИЯ И НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ВИЧ В РОССИИ

М.Р.Бобкова

Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

HISTORY AND SOME RESULTS OF HIV GENOTYPING IN RUSSIA

M.R.Bobkova

Ivanovskiy Institute of Virology FSBI «N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology», of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

© М.Р.Бобкова, 2015 г.

Статья посвящена актуальному вопросу состояния методологии генотипирования ВИЧ в клинической практике в России. Приведены данные об истории внедрения этого вида лабораторного исследования, а также о нынешнем состоянии лабораторной и рекомендательной базы для выявления мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ. В статье приводятся результаты выборочного анкетирования, проведенного в 9 центрах СПИД России и касающегося вопросов соответствия назначения и интерпретации результатов анализа генотипа ВИЧ рекомендуемому алгоритму на практике. Сделан вывод о необходимости перестройки существующей системы лабораторного анализа резистентности ВИЧ в направлении централизации исследований, внедрения контроля качества и научно обоснованной систематизации результатов, а также повышения уровня информированности специалистов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лекарственная устойчивость, анкетирование, алгоритм, отклонения.

The article is devoted to the topical issue of the status of HIV genotyping methodology in clinical practice in Russia. The data about the history of the introduction of this type of laboratory studies, as well as the current state of the laboratory and advisory basis for the detection of HIV drug resistance mutations. The article presents the results of a sample survey conducted in 9 AIDS centers in Russia on the issues of compliance of the appointment and interpretation of HIV genotyping to the recommended algorithm in practice. The conclusion about the need to restructure the existing system of HIV drug resistance laboratory analysis toward the centralization of research, the implementation of quality control and evidence-based results systematization, as well as the raise of education level of medical specialists.

Key words: HIV infection, drug resistance, survey, algorithm, deviation.

Введение. Внедрение в практику ведения ВИЧ-инфицированных пациентов анализа генотипа ВИЧ с целью выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, ознаменовало собой начало новой эпохи в инфекционистике. ВИЧ стал первым инфекционным агентом, для которого информация о нуклеотидной последовательности и индивидуальных заменах в определенных позициях генома является основанием для назначения или замены схемы специфического лечения. В развитых странах мира анализ генотипа ВИЧ в последние два десятилетия стал частью

рутинного мониторинга эффективности антиретровирусной терапии (АРВТ).

Внедрение методологии генотипирования ВИЧ в практику клинических исследований началось в России в 2006–2007 гг., когда первые приборы — секвенаторы и дополнительное оборудование — были закуплены для федеральных окружных центров СПИД при поддержке Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (<http://www.theglobalfund.org/ru/>) при посредстве Фонда «Российское здравоохранение». На тот момент времени единственным видом заку-

паемого оборудования был секвенатор ABI Prism 3130 (Applied Biosystems), а в качестве тест-системы применялся набор Viroseq (Abbott) — первый из зарегистрированных в России наборов для генотипирования ВИЧ. Начиная с этого момента термин «генотипирование» в кругу специалистов, связанных с лечением ВИЧ-инфекции, утвердился в качестве синонима анализа наличия мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ.

Первоначальный замысел состоял в том, чтобы сосредоточить выполнение этого высокотехнологичного и сложного вида анализа в нескольких крупных центрах СПИД, обеспечив при этом холодовую цепочку для своевременной доставки образцов плазмы крови для исследования из всех остальных учреждений в центральные лаборатории. Именно по этому принципу организована программа аналогичных исследований в развитых странах; например, в США этот вид анализа выполняется в трех крупных университетских лабораториях, большинство европейских стран, тесно сотрудничающих между собой, также ограничиваются использованием одной-двух лабораторий.

Уже через два-три года ситуация изменилась, после того как региональные — областные и городские лаборатории получили возможность приобрести собственное оборудование для генотипирования ВИЧ. Число лабораторий, имеющих такое оборудование в России, сегодня точно никому не известно, однако, по неофициальным данным, оно составляет более 40. Кроме того, у лабораторий появился выбор, поскольку на рынке появились два новых предложения — тест-системы Trugene (Siemens) [1] и отечественная система АмплиСенс® HIV-Resist-Seq.

Каждая из зарегистрированных тест-систем располагала собственным программным обеспечением, при этом АмплиСенс была адаптирована для использования с прибором ABI Prism. Тест-система Trugene, которая была «закрытой» и работала только с собственным оборудованием, отличалась от двух других как в отношении химии основных реакций, так и в техническом отношении. Достоинством ее была возможность (пусть и теоретическая) проводить анализ единственного образца ВИЧ, в отличие от Viroseq и АмплиСенс, для которых минимальное число исследуемых образцов составляло 12.

Параллельно с увеличением числа лабораторий, способных выполнять анализ лекарственной устойчивости ВИЧ, в стране изменилась стратегия закупок диагностических и лечебных препаратов.

Если централизованная закупка тестов по заявкам регионов предполагала более или менее стабильное снабжение лабораторий расходными материалами и системами для секвенирования РНК ВИЧ, то в последние годы решение об объемах и сроках закупок дорогостоящих тестов принимается на региональном уровне, нередко по остаточному принципу, и в значительной степени определяется степенью информированности медицинского руководства и самого врачебного персонала и умением компетентно применять результаты анализа резистентности ВИЧ на практике.

В течение первых лет после появления в арсенале врачей нового метода никаких практических рекомендаций по его применению не существовало. Первый документ, имеющий отношение к лекарственной устойчивости ВИЧ, был опубликован в 2007 году [2]. Методические рекомендации от 6 августа 2007 г., № 5956-РХ под названием «Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам», при этом в действительности в нем шла речь об определении мутаций устойчивости ВИЧ. Напомним читателю, что чувствительностью вирусов к лекарственным препаратам называют количественный показатель, отражающий концентрацию лекарства, способную ингибировать репликацию вируса. Основным содержанием указанных рекомендаций были принципы организации лаборатории для проведения генотипического исследования.

Методические рекомендации Роспотребнадзора 2013 года «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к АРВ препаратам», МР 3.1.5.0075/1-13 [3] были адресованы главным образом эпидемиологам и представляли собой адаптированные рекомендации ВОЗ по эпидемиологическому слежению за распространением лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ [4–6].

Относительно полные и сбалансированные инструкции для врачей-инфекционистов были приведены в Национальном руководстве по СПИДу 2013 года [7]. В самом общем виде они касались вопросов назначения тестирования лекарственной устойчивости — критериев оценки неэффективности терапии, условий и сроков проведения анализа, действий после получения результата, а также способов интерпретации генотипа ВИЧ. Основным недостатком указанных инструкций является, по нашему мнению, их директивный характер, поскольку в тексте практически отсутствует

информация о феномене как таковом и механизмах его формирования, а также нет никаких разъяснений, касающихся условий применения метода. В соответствии с этими рекомендациями врач, назначающий анализ генотипа ВИЧ, получает из лаборатории ответ в виде отчета, сформированного программным обеспечением («машинный» отчет), и делает выводы только на основании содержащейся в нем ограниченной информации.

Таким образом, в продолжение нескольких лет в стране осуществлялось выполнение нового для лабораторий и не вполне осознанного врачами-инфекционистами вида анализа, при этом никаких мероприятий по оценке эффективности его применения, внедрению контроля качества и систематизации полученных результатов не проводилось.

В 2013 году коллективом лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского было предложено провести «инвентаризацию» клиничко-диагностических лабораторий, выполняющих анализ резистентности ВИЧ, и оценить эффективность их работы с помощью специально разработанных критериев. В числе этих критериев находились объем и частота выполняемых исследований, характер и способ доставки материала для анализа, показатели вирусной нагрузки в образцах для исследования, выбор момента для назначения анализа, доля образцов, имеющих мутации устойчивости, применение дополнительных инструментов для интерпретации результатов и др.

Для того чтобы охватить все потенциально имеющее отношение к проблеме лаборатории и составить максимально полное представление о состоянии дел, необходима была формальная поддержка обоих ведомств, управляющих центрами СПИД — Роспотребнадзора и Минздрава России. К сожалению, ни одно из них не согласилось распространить анкету и провести сбор данных среди всех центров от своего имени в приказном порядке, поэтому анкетирование, которое все же состоялось в 2014 году, включало только те центры СПИД, которые добровольно согласились в нем участвовать.

Материалы и методы исследования. К числу таких центров относились три окружных центра СПИД (Екатеринбург, Н.Новгород, Пермь) и шесть областных и городских центров СПИД гг. Волгоград, Калининград, Курган, Магнитогорск, Челябинск и Элиста (всего 9 организаций). Анкета, которую они получили, включала вопросы:

— время начала применения генотипирования ВИЧ;

— наличие в центре лаборатории, выполняющей этот вид исследования;

— применяемая тест-система;

— число исследований, назначенных/выполненных в 2013 году;

— правила назначения анализа генотипа ВИЧ (после однократной или двукратной детекции вирусной нагрузки);

— показатели вирусной нагрузки в момент назначения анализа генотипа ВИЧ (200–2000, 2000–10 000, более 10 000 копий РНК/мл);

— интервал времени для назначения анализа генотипа ВИЧ (после замены схемы лечения, на фоне продолжения неуспешной схемы, на фоне продолжения успешной схемы);

— наличие информации в направлении о приверженности пациента и ее уровне (менее 70%, 70–95%, более 95%);

— наличие информации и прерывании о схеме АРВТ, сроках начала лечения в направлении;

— оценка возможности взаимодействия лекарственных препаратов перед назначением анализа генотипа ВИЧ;

— абсолютное число и доля образцов ВИЧ, в которых были выявлены мутации резистентности (%);

— проведение контроля качества генотипирования;

— сроки получения ответа из лаборатории;

— использование дополнительных интернет-ресурсов для анализа генотипа ВИЧ;

— действия после выявления мутаций устойчивости (продолжение схемы, замена схемы в целом, замена индивидуальных препаратов схемы);

— число случаев замены схемы лечения и их доля (%);

— причины замены схемы лечения (обнаружение мутаций резистентности, наличие побочных эффектов терапии, упрощение схемы лечения, отсутствие необходимых препаратов).

Не все ответы, полученные после анкетирования, были полными; в некоторых случаях не удавалось произвести количественную оценку определяемого показателя из-за неправильно понятого участниками вопроса. Большая часть причин этого недопонимания находится в зоне ответственности составителей анкеты — специалистов Института вирусологии, не имевших ранее опыта проведения подобного рода опросов. Тем не менее, на основании анализа имеющихся данных удалось сделать некоторые выводы о состоянии методологии гено-

типирования ВИЧ и проблемах ее применения на примере указанных центров СПИД. Далее в тексте отдельные лаборатории и центры обсуждаться не будут, а вместо этого будут приведены данные суммарного анализа либо зашифрованные данные в целях избежания каких-либо последующих мер дисциплинарного характера, поскольку целью данной статьи является только выявление и демонстрация недостатков, имеющих общий и повсеместный характер.

Результаты исследования. В данном разделе представлены результаты анализа большинства ответов, за исключением тех, которые технически не поддавались учету либо не подлежали количественной оценке, в сравнении с рекомендуемым алгоритмом действий по анализу генотипа ВИЧ в клинической практике [8–11].

Отметим, что в соответствии с национальными рекомендациями [7] анализ генотипа ВИЧ показан лицам, у которых зарегистрирован неуспех АРВТ, а также беременным женщинам и пациентам с установленной острой ВИЧ-инфекцией. «Наивным» пациентам в стадии хронической инфекции, в том числе и перед началом лечения, этот тест проводить пока не рекомендуется. Вопрос о внедрении генотипирования ВИЧ у последней группы пациентов в целях эпидемиологического слежения за распространением лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ [5] стоит давно, но до сих пор не решен, и выделение средств для этого вида исследования не предусмотрено.

Научно обоснованный алгоритм обследования пациента с применением генотипирования ВИЧ, утвердившийся в странах, давно использующих эту методологию [8–11], включает в себя следующие соображения и порядок действий [9, 12]:

- при обнаружении детектируемой вирусной нагрузки (то есть выше уровня детекции, обычно более 50 копий РНК/мл) следует повторить анализ через 2–4 недели для подтверждения результата; иначе говоря, только двукратное обнаружение вируса в плазме крови может служить сигналом для назначения генотипирования;

- наиболее типичными для случаев лекарственной устойчивости ВИЧ являются значения вирусной нагрузки, исчисляемые сотнями тысяч копий РНК/мл; значения выше 10 000 копий РНК/мл в большинстве случаев не связаны с наличием мутаций устойчивости, а объясняются другими причинами, и среди них чаще всего сниженной приверженностью пациента курсу терапии;

- приверженность менее 70% редко приводит к формированию лекарственной устойчивости ВИЧ; наиболее типичными условиями для ее возникновения являются показатели приверженности в интервале 70–95%;

- назначение анализа генотипа ВИЧ производят только на фоне продолжения терапии с применением неуспешной схемы с целью повышения надежности выявления лекарственно-устойчивых штаммов вируса; после отмены лечения устойчивые штаммы могут не выявляться, причем срок их «исчезновения» не поддается прогнозированию и может составить от двух недель до нескольких лет;

- после получения порции крови от пациента следует как можно быстрее произвести отделение плазмы от форменных элементов крови во избежание разрушения РНК ВИЧ, тем более, что показатели вирусной нагрузки при лекарственной устойчивости невысоки; транспортировка цельной крови в течение более двух часов не допускается;

- в течение периода ожидания повторного анализа вирусной нагрузки необходимо провести тщательный анализ приверженности пациента; в случае выявления недостаточной дисциплины не назначать генотипирование, а сделать все возможное, чтобы вернуть пациента к нормальному режиму приема препаратов схемы, и затем повторить определение вирусной нагрузки;

- в течение того же периода провести анализ наличия побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и диетических погрешностей для того, чтобы выявить все возможные причины недостаточного усвоения и нарушения метаболизма препаратов, способных привести к неэффективности АРВТ. В случае выявления хотя бы одной из причин не назначать генотипирование до ее устранения, после этого повторить анализ вирусной нагрузки;

- после выявления мутаций лекарственной устойчивости произвести замену соответствующего препарата или схемы в целом с учетом прогноза приверженности, лекарственных взаимодействий и соблюдения диеты, при этом в случае первой замены в новой схеме должно быть не менее трех, а при последующих заменах — не менее двух активных препаратов (то есть лекарств, к которым не выявлено ни одной мутации устойчивости);

- при условии правильного назначения генотипирования (пациентам, которым действительно показан анализ, в требуемые сроки с соблюдением всех правил забора и транспортировки) средний показатель выявляемости мутаций лекарственной

устойчивости составляет 60–80% от всех исследованных образцов.

Судя по ответам из региональных центров, внедрение метода генотипирования ВИЧ в практику происходило не быстро, поскольку лишь один центр отнес начало его использования к 2007 году, то есть

образцов, 79%, судьба прочих неизвестна). В этой части и в дальнейшем все ошибочно назначенные образцы будут внесены в таблицу для последующей примерной суммарной оценки доли анализов генотипа ВИЧ, произведенных с отклонением от рекомендуемого алгоритма исследования.

Таблица

Основные отклонения от рекомендуемого алгоритма назначения анализа генотипа ВИЧ (по данным настоящего исследования)

Характер отклонения	Доля ошибочно исследованных образцов (%)
Однократный анализ вирусной нагрузки	10
Вирусная нагрузка более 10 000 копий РНК/мл	30
«Наивные» пациенты	12
Приверженность менее 70%	15
Не проводилась оценка лекарственных взаимодействий	14
Сумма	81

году официальной поставки оборудования и начала закупки тестов; остальные указали срок начала работы в интервале 2009–2012 гг., что совпадает с личными наблюдениями автора статьи.

Собственные лаборатории, выполняющие тест, есть в наличии у четырех центров, которые предпочитали работать со свежей порцией крови или плазмой, охлажденной до +4° С; большинство остальных отправляли замороженную плазму крови на анализ в другие города, лишь один из центров транспортировал цельную кровь в течение 12 часов (что означает высокую вероятность потери РНК для исследования). Интересно отметить, что все без исключения центры, которые не проводили тестирование самостоятельно, не ответили на вопрос о применяемой тест-системе, что, возможно, указывает на то, что этим вопросом сами они не задавались и вряд ли принимали участие в интерпретации результатов генотипирования, полагаясь только на «машинный» отчет.

Общее число анализов, назначенных/выполненных в 2013 году, в указанных центрах составило 375, что в пересчете на один центр соответствует примерно 42, а в пересчете на одну функционирующую лабораторию — 94. Примерно половина из них была произведена в окружных центрах преимущественно с тестами Viroseq, остальные — в областных центрах в основном с применением тестов Trugene.

В двух центрах назначение генотипирования производилось после однократного анализа вирусной нагрузки (всего 38 образцов, 10%), остальные центры проводили этот анализ дважды (всего 298

Среди образцов, направленных на анализ генотипа, около 33% имели значения вирусной нагрузки более 10 000 копий РНК/мл, указывавшие на высокую вероятность неприверженности пациентов, еще треть позволяла предположить те же обстоятельства (рис. 1). Как выяснилось в ретроспективе (личное сообщение), среди обследованных пациентов в действительности была значи-

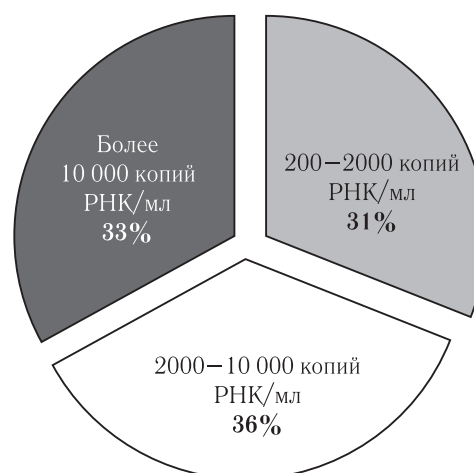


Рис. 1. Результаты определения вирусной нагрузки в образцах ВИЧ, направленных на генотипирование.

тельная часть лиц, никогда не получавших терапии («наивных»), у которых значения вирусной нагрузки могут быть достаточно высокими, однако долю таких пациентов оценить не удалось.

В 46 случаях (12%) анализ генотипа был назначен либо пациентам, еще не получающим АРВТ (заведомо «наивные» пациенты), либо уже после замены схемы терапии по причине ее неуспеха,

остальные корректно получили это назначение на фоне продолжения схемы, вызвавшей неуспех.

Данные о наличии терапии, ее схемах и сроках отсутствовали в направлениях в 51% случаев (190/375). Такая ситуация, по всей вероятности, свидетельствует о том, что возможность совместного обсуждения результатов анализа врачами и лаборантами в большинстве центров не предусмотрена.

Информация о приверженности пациента имела в направлениях шести из 9 центров (67%), при этом ее уровень составил менее 70%, у 58 пациентов (15%), в остальных случаях пациенты указывали на приверженность в интервале от 70 до 95%. Заметим, что эти данные входили в противоречие с показателем частоты встречаемости мутаций лекарственной устойчивости, который составил в среднем 31%. Наиболее вероятным объяснением этого факта является, по нашему мнению, существенно завышенная оценка уровня приверженности пациентов; это в свою очередь указывает на необходимость более ответственного отношения врачей к опросу пациентов и выработке единых обязательных к применению рекомендаций по этому виду обследования.

Возможность взаимодействия лекарственных препаратов [13] оценивали в пяти из 9 центров, при этом у 269 из 375 пациентов (72%) такую проверку не проводили. По данным недавних исследований, частота клинически значимых лекарственных взаимодействий, способных, в частности, привести к неуспеху терапии ВИЧ-инфекции, составляет около 20% [14]; примерные расчеты показывают, что среди указанных 269 случаев у 54 пациентов (54/375, 14%) причиной неэффективности АРВТ могли быть лекарственные взаимодействия, и для преодоления неуспеха терапии генотипирование ВИЧ не требовалось.

Сроки получения ответа из лаборатории составили более двух недель в 67% случаев (6 из 9 центров). Точный срок ожидания оценить не представляется возможным, однако, по наблюдениям автора, он нередко составляет более месяца.

Замена схемы терапии производилась с частотой от 20 до 100%, при этом наличие мутаций устойчивости служило причиной этого решения лишь в половине случаев (рис. 2) (интервал от 0 до 100%). В большинстве центров (67%) предпочитали заменять схему лечения целиком вместо того, чтобы производить замену индивидуальных препаратов в зависимости от обнаруженных мутаций лекарственной устойчивости. Интересно, что

в 286 случаях (76%) четыре центра СПИД проводили анализ качества генотипирования и наличия мутаций лекарственной устойчивости с применением Стэнфордской базы данных (<http://hivdb.stanford.edu>) [15] и других средств on-line интерпретации генотипа ВИЧ. Тем не менее, лишь два из этих центров (50%) использовали полученную дополнительную информацию для подбора средств лечения.

Обсуждение результатов. Автор полностью отдаст себе отчет в том, что данное исследование не может претендовать на сколько-нибудь значимую статистическую ценность вследствие выбо-



Рис. 2. Причины замены схемы терапии у пациентов, направленных на генотипирование ВИЧ.

рочного дизайна исследования и низкой репрезентативности выборки, и экстраполировать его на все регионы страны невозможно. Тем не менее, даже на основании приведенных данных нельзя не обратить внимание на существование серьезной проблемы.

В ходе настоящего исследования было обнаружено, что назначение анализа генотипа ВИЧ в центрах, принявших участие в анкетировании, производилось с большим числом отклонений от рекомендуемого алгоритма. Самые приблизительные подсчеты при допущении, что в каждом из случаев определения присутствовала только одна ошибка, приводят к выводу, что более 80% назначений генотипирования ВИЧ было произведено в отсутствие показаний к его выполнению (см. таблицу). В то же время более половины случаев замены схемы терапии произведены были без учета данных о резистентности ВИЧ. Автор не берется подсчитывать размеры ущерба, нанесенного бюджетам региональных центров, потративших свои и без того ограниченные средства не

самым оптимальным образом, однако очевидность его существования неоспорима.

Центры для анкетирования были выбраны случайно, при этом среди них были как окружные центры Роспотребнадзора с относительно большим объемом работ, так и небольшие лаборатории областных центров, находящихся в подчинении Минздрава. И в тех и в других лаборатории выполняют очень небольшой объем работ по генотипированию ВИЧ, и объяснение этому, по-видимому, кроется как в отсутствии финансирования, так и в том, что данный вид анализа пока еще не обрел популярности среди врачей-инфекционистов, и это — результат недостаточной подготовки и отсутствия четких рекомендаций по его применению.

Даже те немногочисленные данные о генотипе ВИЧ, которые удалось получить лабораториям, не всегда были использованы на практике. Зачастую врачи предпочитали заменять схему лечения целиком, не разбираясь подробно в причинах неуспеха предыдущей схемы (именно так советуют поступать некоторые российские рекомендации). Такая практика до некоторой степени оправдывает себя только тогда, когда производится замена первой неуспешной схемы и число опций для нового выбора еще велико, однако с увеличением доли пациентов с большой продолжительностью лечения и количеством использованных схем возможности для выбора будут неминуемо сокращаться, и тогда опыт подбора препаратов для лечения ВИЧ-инфекции на основе анализа генотипа станет действительно актуальным.

Согласно произведенным расчетам, средняя загруженность лабораторий составляет 2,5 тест-системы в год. Такая ситуация с учетом срока использования тест-систем предполагает, что постановка анализа осуществляется максимум 8–10 раз в год и не носит систематического характера. Очевидно, что именно это является причиной увеличения сроков ожидания ответа из лаборатории, порой до недопустимых. Кроме того, хорошо известно, что качество лабораторного анализа во многом зависит от степени его рутинности, вот почему автор в очередной раз призывает к возврату прежде существовавшего порядка, при котором генотипирование ВИЧ выполнялось силами нескольких централизованных хорошо оснащенных лабораторий, снабжаемых на постоянной основе. Только в таких условиях возможным станет внедрение контроля качества этого самого дорогостоящего вида анализа ВИЧ; заметим, что все остальные лабораторные исследо-

вания, связанные с ВИЧ-инфекцией, давно уже охвачены программами контроля качества и внутри-лабораторного контроля. Весьма целесообразно было бы обратиться с этим вопросом к опыту зарубежных коллег [16–20] и интегрировать Россию в международные системы слежения за качеством генотипирования ВИЧ.

У централизации исследований генотипа ВИЧ есть и другое положительное свойство — она позволяет проводить систематизацию полученных результатов в масштабе страны. По личным данным автора, за последние 7–8 лет в клинических центрах России было осуществлено генотипирование около 20 тысяч образцов ВИЧ, однако абсолютное большинство сведений о них не вышло за пределы лабораторий и недоступно для научного анализа. Между тем, характеристики молекулярно-эпидемиологической ситуации в России и СНГ дают возможность предполагать, что именно в наших странах учет генотипа ВИЧ в индивидуальной и популяционной практике может оказаться особенно эффективным.

Уникальность эпидемии ВИЧ-инфекции на указанных территориях определяется высокой степенью гомогенности популяции ВИЧ, в которой доминируют подтип А и — в существенно меньшей степени — циркулирующая рекомбинантная форма CRF02_AG [12]. Оба эти варианта имеют заметные отличия от прочих генетических форм ВИЧ, в том числе мутации генома в позициях, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ [21].

Так, подтип А, доминирующий в России (более 90%), обладает генетически предопределенной склонностью к формированию устойчивости к наиболее широко употребляемым препаратам — нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (мутация G190S) эфавирензу и невинпину [22]. Другая характерная для этого варианта мутация — E138A ассоциируется со снижением успеха лечения этравиром и рилпивирином [23]. Рекомбинант CRF02_AG в свою очередь имеет отличия генома, предопределяющие возможный неуспех ингибиторами протеазы [24].

Данные такого рода пока еще очень ограничены, но даже в таком предварительном объеме они вызывают тревогу и указывают на необходимость безотлагательного и тщательного анализа связи генетических особенностей штаммов ВИЧ, циркулирующих в России и СНГ, с терапевтическим эффектом основных препаратов, применяемых в этих странах для лечения ВИЧ-инфицированных

людей. Провести такой анализ можно только централизованно с применением международного опыта на основании учета всех результатов, полученных за прошедшие годы в региональных лабораториях. В отсутствие объединенной системы слежения за лекарственной устойчивостью ВИЧ сделать это не представляется возможным.

Таким образом, по мнению автора и его коллег, система обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов методологией исследования резистентности вируса нуждается в неотложной перестройке. Сосредоточение этого сложнейшего вида анализа в нескольких центрах, обладающих высококвалифицированными кадрами, позволит, наконец, внедрить контроль качества, объединить и проанализировать полученные результаты, создаст базу для эпидемиологической составляющей исследований и даст экономический эффект. Главный же результат такого подхода, по нашему мнению, будет заключаться в увеличении эффективности использования индивидуальных данных о генотипе ВИЧ в практике лечения, а значит, и повышении качества лечения ВИЧ-инфицированных людей и сохранении качества и продолжительности их жизни.

Заключение. Существующая система организации анализа генотипа ВИЧ в практике АРВТ в России неэффективна и реализуется с большим числом нарушений, способных полностью нивелировать пользу от применения этого вида анализа. Для обеспечения качества и экономической эффективности применения генотипирования ВИЧ необходима централизация этого вида исследований в нескольких крупных лабораториях страны, обладающих наибольшим опытом и квалификацией кадров, а также внедрение контроля качества на посто-

янной основе. Необходимо обеспечить достаточное и своевременное снабжение указанных лабораторий тест-системами и расходными материалами для выполнения анализа, а также установить порядок транспортировки образцов плазмы крови в центральные лаборатории в холодовых условиях. Для осуществления научного анализа генотипа ВИЧ, выработки национальных рекомендаций по применению средств АРВТ и создания системы эпидемиологического слежения за лекарственной устойчивостью ВИЧ требуется учредить специализированный референс-центр по резистентности ВИЧ с учетом международного опыта.

Эти организационные мероприятия необходимы с целью организации сбора и систематизации результатов генотипирования ВИЧ нужно вновь поставить вопрос о создании единой системы электронной регистрации медицинских данных в рамках службы СПИД: для увеличения практической отдачи от применения методологии генотипирования ВИЧ следует значительно повысить и поддерживать на должном уровне информированность врачей-инфекционистов по вопросам назначения и интерпретации результатов генотипирования ВИЧ, включая оценку приверженности и потенциальных лекарственных взаимодействий.

Автор приносит глубокую благодарность всем участникам анкетирования, проявившим высокий уровень заинтересованности в результатах собственной работы, и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.

* * *

Исследование выполнено с использованием средств гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00050).

ЛИТЕРАТУРА

1. Казеннова Е.В., Васильев А.В., Коровина Г.И. Сравнительный анализ систем генотипирования ViroSeq и Trugene для выявления мутаций лекарственной устойчивости и полиморфизма вариантов ВИЧ-1, доминирующих в России // Клиническая лабораторная диагностика. — 2009. — Т. 12. — С. 46–51.
2. *Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам: Методические рекомендации* (Утв. 6 августа 2007 г. № 5956-ПХ / Минздравсоцразвития России, 2007. — URL: <http://www.lawmix.ru/expertlaw/78583> (дата обращения 21.07.2015 г.).
3. *Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Методические рекомендации.* МР 3.1.5.0075/1-13. Роспотребнадзор, 2013. — URL: http://standartgost.ru/g/%D0%9C%D0%A0_3.1.0075/1-13 (дата обращения 23.07.2015 г.).
4. Bennett D.E., Bertagnolio S., Sutherland D. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance // Antivir. Ther. — 2008. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 1–13.
5. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment // Antivir. Ther. — 2008. — Vol. 13, Suppl. 2.3. — P. 25–36.
6. Jordan M.R., Bennett D.E., Bertagnolio S. World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites // Antivir. Ther. — 2008. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 15–23.

7. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / Под ред. В.В.Покровского. — М.: Гэотар-Медиа, 2013. — 608 с.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents / Department of Health and Human Services. Available from. — URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (дата обращения 23.07.2015 г.).
9. Vandamme A.M., Camacho R.J., Ceccherini-Silberstein F. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update // *AIDS Rev.* — 2011. — Vol. 13, № 2 — P. 77–108.
10. Writing G., Williams I., Churchill D. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 // *HIV Med.* — 2014. — Vol. 15, Suppl. 1. — P. 1–85.
11. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel // *JAMA.* — 2012. — Vol. 308, № 4. — P. 387–402.
12. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. — М.: Человек, 2014. — 288 с.
13. Corbett A. Sheffield C. Key Pharmacologic Principles and Drug-Drug Interactions in HIV Patient Care. 2014; Available from. — URL: https://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral_Therapy/ch19_pt2_DrugDrug_Interactions.aspx (дата обращения 15.07.2015 г.).
14. Iniesta-Navalon C., Franco-Miguel J.J., Gascon-Canovas J.J. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach // *HIV Med.* — 2015. — Vol. 16, № 5. — P. 273–279.
15. Tang M.W., Liu T.F. Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation // *Intervirology.* — 2012. — Vol. 55, № 2. — P. 98–101.
16. Bertagnolio S., Derdelinckx I., Parker M. World Health Organization/HIVResNet Drug Resistance Laboratory Strategy // *Antivir. Ther.* — 2008. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 49–57.
17. Land S., Zhou J., Cunningham P. Capacity building and predictors of success for HIV-1 drug resistance testing in the Asia-Pacific region and Africa // *J. Int. AIDS Soc.* — 2013. — Vol. 16. — P. 1–10.
18. Parkin N., Bremer J. Bertagnolio S. Genotyping external quality assurance in the World Health Organization HIV drug resistance laboratory network during 2007–2010 // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 54, Suppl. 4. — P. 266–272.
19. Delong A.K., Wu M., Bennett D. Sequence quality analysis tool for HIV type 1 protease and reverse transcriptase // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2012. — Vol. 28, № 8. — P. 894–901.
20. Xu S., Li J., Bao Z. Development and evaluation of a national reference panel of HIV-1 protease and reverse transcriptase drug-resistance mutations for HIV-1 genotypic resistance assays in China // *Mol. Diagn. Ther.* — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 31–41.
21. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю. Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ-1 IDU-A // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 44–51.
22. Kolomeets A. N., Varghese V., Lemey P. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // *AIDS.* — 2014. — Vol. 28, № 17. — P. 1–8.
23. Maiga A. I., Descamps D., Morand-Joubert L. Resistance-associated mutations to etravirine (TMC-125) in antiretroviral-naïve patients infected with non-B HIV-1 subtypes // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54, № 2. — P. 728–733.
24. Santos A.F., Tebit D.M., Lalonde M.S. Effect of natural polymorphisms in the HIV-1 CRF02_AG protease on protease inhibitor hypersusceptibility // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, № 5. — P. 2719–2725.

References

1. Kazennova E.V., Vasiljev A.V., Korovina G.I. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2009, vol. 12, pp. 46–51.
2. <http://www.lawmix.ru/expertlaw/78583>.
3. http://standartgost.ru/g/%D0%9C%D0%A0_3.1.0075/1-13.
4. Bennett D.E., Bertagnolio S., Sutherland D. *Antivir. Ther.*, 2008, vol. 13, suppl. 2, pp. 1–13.
5. Bennett D.E., Myatt M. Bertagnolio S. *Antivir. Ther.*, 2008, vol. 13, suppl. 2.3, pp. 25–36.
6. Jordan M.R., Bennett D.E., Bertagnolio S. *Antivir Ther.*, 2008, vol. 13, suppl. 2, pp. 15–23.
7. *VICH-infekciya i SPID* (HIV infection and AIDS), Moscow: Gehotar-Media, 2013, 608 p.
8. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
9. Vandamme A.M., Camacho R.J., Ceccherini-Silberstein F. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update, *AIDS Rev*, 2011, vol. 13, No. 2, pp. 77–108.
10. Writing G., Williams I., Churchill D. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012, *HIV Med.*, 2014, vol. 15, suppl. 1, pp. 1–85.
11. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F., Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel, *JAMA*, 2012, vol. 308, No. 4, pp. 387–402.

12. Bobkova, M.R. *Lekarstvennaya ustojchivostj VICH* (HIV drug resistance), Moscow: Chelovek, 2014, 288 p.
13. Corbett A., Sheffield C. Key https://www.inpractice.com/Textbooks/HIV/Antiretroviral_Therapy/ch19_pt2_DrugDrug_Interactions.aspx.
14. Iniesta-Navalon C., Franco-Miguel J.J., Gascon-Canovas J.J., Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach, *HIV Med.*, 2015, vol. 16, No. 5, pp. 273-279.
15. Tang M.W., Liu T.F. Shafer R.W., The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation, *Intervirology*, 2012, vol. 55, No. 2, pp. 98-101.
16. Bertagnolio S., Derdelinckx I., Parker M., World Health Organization/HIVResNet Drug Resistance Laboratory Strategy, *Antivir. Ther.*, 2008, vol. 13, Suppl. 2, pp. 49-57.
17. Land S., Zhou J., Cunningham P., Capacity building and predictors of success for HIV-1 drug resistance testing in the Asia-Pacific region and Africa, *J. Int. AIDS Soc.*, 2013, vol. 16, pp. 1-10.
18. Parkin N., Bremer J. Bertagnolio S., Genotyping external quality assurance in the World Health Organization HIV drug resistance laboratory network during 2007–2010, *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, Suppl. 4, pp. 266-272.
19. Delong A.K., Wu M., Bennett D., Sequence quality analysis tool for HIV type 1 protease and reverse transcriptase, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, vol. 28, No. 8, pp. 894-901.
20. Xu S., Li J., Bao Z. Development and evaluation of a national reference panel of HIV-1 protease and reverse transcriptase drug-resistance mutations for HIV-1 genotypic resistance assays in China. *Mol. Diagn. Ther.*, 2010, vol. 14, No.1, pp. 311-41.
21. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 4, pp. 44-51.
22. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses, *AIDS*, 2014, vol. 28, No. 17, pp. 1-8.
23. Maiga A.I., Descamps D., Morand-Joubert L. Resistance-associated mutations to etravirine (TMC-125) in antiretroviral-naïve patients infected with non-B HIV-1 subtypes, *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, vol. 54, No. 2, pp. 728-733.
24. Santos A.F., Tebit D.M., Lalonde M.S. Effect of natural polymorphisms in the HIV-1 CRF02_AG protease on protease inhibitor hypersusceptibility, *Antimicrob. Agents Chemother*, 2012, vol. 56, No. 5, pp. 2719-2725.

Статья поступила 05.08.2015 г.

Сведения об авторе:

Бобкова Марина Ридовна — д.б.н., зав. отделом общей вирусологии Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18, +7 (499) 190-30-63, e-mail: mrbobkova@mail.ru.

**Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка на 2016 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина.— **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
«Пресса России». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2016 года (2 выпуска) — **950 руб.**