

УДК 615.036.8

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>

УРОВЕНЬ И СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ОПЫТА ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ С МОМЕНТА НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*А.А.Кириченко**, *Д.Е.Киреев*, *А.Э.Лопатухин*, *А.В.Мурзакова*, *И.А.Лаповок*, *Н.Н.Ладная*, *В.В.Покровский*
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель исследования: проанализировать уровень, структуру лекарственной устойчивости и мутаций резистентности во фрагментах гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, к антиретровирусным препаратам среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих опыта антиретровирусной терапии. Материалы и методы. Выполнено исследование 1560 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта антиретровирусной терапии из всех Федеральных округов Российской Федерации с первым положительным результатом иммунного блоттинга в 1998–2017 гг. Нуклеотидные последовательности участков генома ВИЧ-1 анализировали на наличие мутаций резистентности и уровня прогностической лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам двумя алгоритмами – согласно алгоритму Стэнфордского университета, оценивали основные мутации лекарственной устойчивости (MDRM) и, используя инструмент CPR, оценивали мутации из листа SDRM 2009 г. Результаты. Уровень распространения мутаций, ассоциированных с прогностической лекарственной устойчивостью низкого, среднего и высокого уровня, составил 11,1 %. Наиболее высокая распространенность лекарственной устойчивости обнаружена к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (рилпивирин, невирапин, эфавиренз). Уровень распространенности передаваемой лекарственной устойчивости, связанной с мутациями из списка SDRM, составил 5,3 %, что классифицируется ВОЗ как умеренный. Однако следует отметить, что с момента широкомасштабного применения антиретровирусных препаратов в России наблюдается тенденция к постепенному росту уровня передаваемой лекарственной устойчивости, и в 2016 году он уже достиг 6,1 %. Заключение. Полученные данные демонстрируют необходимость осуществления регулярного надзора за уровнем распространения лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам среди новых пациентов в Российской Федерации.

Ключевые слова: ВИЧ-1, лекарственная устойчивость, мутации, антиретровирусная терапия, резистентные штаммы ВИЧ¹

PREVALENCE AND STRUCTURE OF HIV-1 DRUG RESISTANCE AMONG TREATMENT NAÏVE PATIENTS SINCE THE INTRODUCTION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION

*A.A.Kirichenko**, *D.E.Kireev*, *A.E.Lopatukhin*, *A.V.Murzakova*, *I.A.Lapovok*, *N.N.Ladnaya*, *V.V.Pokrovsky*
Central Research Institute of Epidemiology Federal service for supervision in the field of protection of the rights of consumers and well-being man's, Moscow, Russia

Aim: to analyze the prevalence, structure of drug resistance and drug resistance mutations in the protease and reverse transcriptase genes of HIV-1 among treatment naïve patients. Materials and methods. We analyzed protease and reverse transcriptase sequences from 1560 treatment naïve HIV-infected patients from all Federal Districts of the Russian Federation with the

¹ Примечание: Редакция журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» обращает внимание читателей на то, что по данной работе рецензентом были сделаны замечания, с которыми авторы не согласились. Замечания касались интерпретации и подсчета выявленных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, к числу которых были отнесены полиморфные мутации в позициях, ассоциированных с устойчивостью, а также мутации, не имеющие к ней отношения. «Для исключения неоднозначной трактовки мутаций предложено считать достоверным рассчитанный с применением специализированного инструмента CPR (Calibrated Population Resistance Tool) показатель первичной устойчивости ВИЧ, равный 5,3% (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>)».

first positive immune blot during 1998–2017. Sequences were analyzed for the presence of drug resistance mutations and predicted drug resistance to antiretroviral drugs using two algorithms — Stanford HIVDR Database (HIVdb) and the 2009 SDRM list (CPR). Results. The prevalence of drug resistance mutations was 11,1 %. More often the prevalence of drug resistance was found for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs (rilpivirine, nevirapine, efavirenz). The prevalence of transmitted drug resistance associated with mutations from the SDRM list was 5,3 %, which is classified by the WHO as a moderate level. However, it should be noted that since the large-scale use of antiretroviral drugs in the Russian Federation, there has been a trend towards a gradual increase in the level of the transmitted drug resistance, and in 2016 it has already reached 6,1 %. Conclusion. The results demonstrate the need for regular surveillance of the prevalence of HIV drug resistance to antiretroviral drugs among treatment naïve patients in the Russian Federation.

Key words: HIV-1, drug resistance, mutations, antiretroviral therapy, HIV-1 drug resistance

Для цитирования: Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Лопатухин А.Э., Мурзакова А.В., Лаповок И.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 2. С. 75–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>

Введение. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) эпидемиологическая ситуация по инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), продолжает ухудшаться. Растет количество ВИЧ-инфицированных лиц, больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) и связанных с ним летальных исходов, активизировался выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию. К 1 ноября 2017 года общее число зарегистрированных граждан РФ, инфицированных ВИЧ-1, составило 1 193 890 человек, из них умерло по разным причинам 269 282 человека¹.

Благодаря применению антиретровирусной терапии (АРВТ) удается увеличить продолжительность, улучшить качество жизни пациентам с ВИЧ и снизить скорость распространения инфекции.

В последние годы охват лечением ВИЧ-инфицированных пациентов серьезно увеличился. Так, в РФ доля пациентов с диагнозом «ВИЧ-инфекция», находящихся на терапии, возросла с 1 % (2005 г.) до 35,5 % (2017 г.)².

Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) в 2014 году представила новую стратегию по противодействию эпидемии ВИЧ 90–90–90, в рамках которой к 2020 году необходимо обеспечить АРВТ 90 % ВИЧ-инфицированных, таким образом, коли-

чество и скорость охвата пациентов терапией должны продолжать увеличиваться [1].

Согласно новым рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией, АРВТ следует назначать всем инфицированным пациентам, независимо от стадии болезни и наличия клинических проявлений². Кроме того, в настоящее время антиретровирусные препараты (АРВП) применяются не только в схемах лечения, но и с целью предотвращения заражения вирусом в до- и постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции, а также для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку. Таким образом, количество пациентов, принимающих АРВП, постоянно растет, что влечет за собой и увеличение случаев возникновения к ним лекарственной устойчивости (ЛУ).

ЛУ формируется не только у пациентов с опытом АРВТ за счет возникновения мутаций (приобретенная ЛУ), но и у пациентов без опыта терапии (наивных пациентов) в результате передачи им вариантов ВИЧ-1, уже содержащих мутации резистентности (первичная или передаваемая ЛУ).

Для оценки приобретенной ЛУ (ADR — acquired drug resistance) у пациентов с вирусологической неудачей АРВТ, у пациентов, начинающих АРВТ 1-й линии (PDR — pretreatment drug resistance), в частности у пациентов без опыта терапии или с опытом приема препаратов 1-й линии с перерывом менее 3 месяцев и для оценки ЛУ у детей до 18 месяцев

¹ Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017. № 6, Приложение. С. 1–80. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. National recommendations for dispensary observation and treatment of HIV patients. *Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issue*, 2017, No. 6, Suppl. pp. 1–80 (In Russ.)].

² ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 64 с. [HIV infection in adults. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2017, 64 p. (In Russ.)].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала проводить оценку резистентности согласно алгоритму Стэнфордского университета и оценивать все мутации резистентности, ассоциированные с ЛУ [2–4].

До 2017 года рекомендовано проводить также оценку передаваемой ЛУ (TDR — transmitted drug resistance) у наивных пациентов с давностью заражения менее года, используя инструмент CPR (Calibrated Population Resistance), и оценивать мутации из листа SDRM (Surveillance Drug Resistance Mutation) [3, 4].

Распространение ЛУ ВИЧ-1 приводит к снижению эффективности терапии, ограничению выбора и удорожанию схем лечения, увеличению летальных исходов, связанных с ВИЧ-инфекцией [5].

Для оценки распространенности первичной ЛУ в РФ проводились различные исследования, однако в большинстве случаев выборка была менее 100 пациентов. Наиболее крупные исследования были проведены на выборке из 297 образцов крови от наивных пациентов из 6 субъектов РФ — дата постановки диагноза в 2005–2007 гг. (уровень ЛУ составил 1,9%) [6]; на выборке из 114 образцов от наивных пациентов из Приволжского федерального округа — дата постановки диагноза в 2008–2014 гг. (уровень ЛУ составил 1,5%) [7]; на выборке образцов от 660 наивных пациентов из 7 федеральных округов РФ — дата постановки диагноза в 2005–2015 гг. (уровень ЛУ составил 4,8%) [8]; на выборке образцов от 111 наивных пациентов из Санкт-Петербурга — дата постановки диагноза в 1998–2011 гг. (уровень ЛУ составил 0%) [9].

Результаты проведенных исследований сложно сравнить между собой, так как они были выполнены на образцах от разных когорт пациентов, были использованы разные методы и способы интерпретации результатов.

Несмотря на то, что в большинстве работ выявлен низкий уровень распространенности ЛУ, на фоне многолетнего опыта применения в РФ АРВП и постоянного увеличения количества пациентов, принимающих АРВП, вероятно, возрастут и случаи возникновения и дальнейшего распространения резистентных вариантов вируса, что обуславливает необходимость проведения надзора за структурой и распространением мутаций резистентности у наивных пациентов.

Материалы и методы. Было проведено исследование 1560 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов из 9 федеральных округов

(ФО) (48 регионов) РФ с первыми положительными результатами иммунного блоттинга (ИБ) в 1998–2017 гг.

На момент забора крови у всех пациентов не было опыта приема АРВП. Забор крови для проведения исследования ЛУ ВИЧ-1 был проведен через 1,4 [0–16] года после постановки диагноза.

Средний возраст пациентов составил 33 [0,1–78] года. Среди пациентов, у которых пол был известен (1391 чел.), 53,4% обследованных — лица мужского пола и 46,6% — женского. У пациентов с известным путем заражения (644 чел.) преобладали половой (69,1%: 63,8% — гетеросексуальный, 5,3% — гомосексуальный) и парентеральный (внутривенное употребление наркотиков) контакты (29,1%) с ВИЧ-инфицированным партнером.

Мутации устойчивости ВИЧ-1 к АРВП выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы вируса, с использованием тест-систем «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) или ViroSeq (Celera Diagnostic, США). Секвенирование очищенных фрагментов проводили с помощью генетических анализаторов Applied Biosystems (Life Technologies, США). Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версия 1.2.3) (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Для субтипирования ВИЧ-1 были использованы ресурсы HIVdb (v. 8.5) (<https://hivdb.stanford.edu/>), REGA HIV-1 Subtyping Tool (v. 3.0) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) и COMET HIV-1 (v. 2.3) (<https://comet.liv.lu/index.php?cat=hiv1>). Последовательности, для которых были получены дискордантные результаты в двух из трех ресурсов, были подвергнуты дополнительному анализу с помощью ресурса HIV Blast международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>).

Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21.0.

Для анализа мутаций резистентности и прогностического уровня ЛУ к АРВП использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.5) (<https://hivdb.stanford.edu/>). База данных выделяет 5 уровней ЛУ ВИЧ в зависимости

от количества баллов (drug penalty score), присвоенных каждой выявленной мутации резистентности или комбинации мутаций и характеризующих частоту ассоциаций мутаций с резистентностью ВИЧ к АРВП. Количество присваиваемых баллов зависит от ряда критериев, в частности, от частоты встречаемости мутаций среди пациентов, имеющих и не имеющих опыт приема АРВП, данных о влиянии мутации на восприимчивость к АРВП *in vitro* и ассоциации мутации с вирусологическим ответом при приеме АРВП в составе новой схемы АРВТ. Чувствительный уровень определяется, когда суммарное количество баллов не превышает 9, потенциально-низкий — при количестве баллов 10–14, низкий — 15–29, средний — 30–59 и высокий — 60–100 баллов. Потенциально-низкий уровень учитывался в данной работе как чувствительный согласно рекомендациям ВОЗ по оценке и интерпретации ЛУ ВИЧ [3].

Для оценки мутаций из листа SDRM 2009 г. использовали инструмент CPR (v. 6.0) (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>). Список SDRM 2009 г. включает в себя 93 так называемые надзорные мутации, которые являются неполиморфными (то есть встречаются с частотой менее 0,5% у naïв-ных пациентов), вызывают или способствуют возникновению ЛУ, возникают на фоне неэффективной терапии и встречаются у вирусов с наиболее распространенными субтипами, в частности А, В, С, D, F, G, CRF01_AE, CRF02_AG [10].

Результаты и их обсуждение. *Характеристика исследованной популяции.* Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ-1 показал, что доминирующим субтипом является А1 (1291 чел., 82,8%), согласно новой классификации известный как субтип А6 [11]. У 128 (8,2%) ВИЧ-инфицированных был выявлен субтип В, у 22 (1,4%) — субтип G. В 119 (7,6%) образцах были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы ВИЧ-1, в частности CRF63_02A1 (65 образцов), CRF03_AB (43 образца), CRF02_AG (8 образцов) и CRF01_AE (3 образца).

Оценка распространенности мутаций резистентности и прогнозируемой ЛУ. Были проанализированы частота возникновения и структура мутаций ЛУ к препаратам класса ингибиторы протеазы (ИП) (основных и дополнительных), к препаратам классов нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), а также прогнозируемая ЛУ к АРВП, ассоциированная

с обнаруженными мутациями согласно интерпретации базы данных Стэнфордского университета.

В результате анализа хотя бы одна мутация резистентности была выявлена у 842 (54%) naïв-ных пациентов. Однако только у 173 (11,1%) пациентов были выявлены мутации, ассоциированные с возникновением ЛУ к АРВП. Так, у 625 пациентов была выявлена только мутация А62V, являющаяся естественным полиморфизмом для вариантов ВИЧ-1 субтипа А6, распространенных в странах бывшего СССР, и самостоятельно не вызывающая ЛУ [12].

Анализ суммарной распространенности мутаций резистентности, ассоциированных с ЛУ низкого, среднего и высокого уровня к классам АРВП, показал, что наиболее часто они обнаруживались к препаратам группы ННИОТ, хотя бы одна мутация, ассоциированная с ЛУ, выявлена у 132 пациентов (8,5%). Реже присутствовали мутации, ассоциированные с ЛУ, к НИОТ и ИП — 29 (1,9%) и 28 (1,8%) пациентов соответственно.

Так, у 109 пациентов (7%) были определены мутации, ассоциированные с ЛУ, к препарату класса ННИОТ рилпивирину (RPV), редко применяемому в РФ. Для большинства случаев данный факт объясняется обнаружением мутации E138A (67 чел., 4,29%), являющейся естественным полиморфизмом субтипа А6 и, согласно интерпретации базы данных Стэнфорда, ассоциированной с ЛУ низкого уровня. Кроме того, были выявлены мутации, ассоциированные с ЛУ низкого: E138G (18 чел., 1,15%), G190A/S (8 чел., 0,5%), A98G (4 чел., 0,26%) и среднего уровня: K101E (4 чел., 0,26%), Y181C (3 чел., 0,19%), M230I (2 чел., 0,13%).

У 47 пациентов (3%) были обнаружены мутации или комбинации мутаций, ассоциированные с ЛУ, к препарату класса ННИОТ невирапину (NVP). Так, были выявлены мутации, ассоциированные с ЛУ, низкого: V108I (7 чел., 0,45%), среднего: A98G (4 чел., 0,26%), K101E (4 чел., 0,26%) и высокого уровня к NVP: K103N (18 чел., 1,15%), G190A/S (12 чел., 0,8%), Y181C (3 чел., 0,19%). У 39 пациентов (2,5%) были выявлены мутации резистентности, ассоциированные с ЛУ, к эфавирензу (EFV). Наблюдается схожий профиль мутаций у пациентов с выявленной прогнозируемой ЛУ к NVP и EFV, что связано с обширной перекрестной резистентностью этих препаратов. В частности, были обнаружены: мутация G190A (3 чел., 0,19%), связанная с устойчивостью среднего уровня,

и мутации K103N (18 чел., 1,15%), G190S (9 чел., 0,58%), ассоциированные с ЛУ высокого уровня.

Меньшая частота распространения мутаций резистентности была обнаружена к препаратам класса НИОТ. Так, у 19 пациентов (1,2%) были обнаружены мутации, ассоциированные с ЛУ, одновременно к двум препаратам — зидовудину (AZT) и ставудину (D4T), что связано с довольно обширной перекрестной ЛУ. У 7 пациентов была обнаружена мутация T215S/I/E, у 5 — M41L и у 3 пациентов — T215Y. У 16 пациентов (1,1%) выявлены мутации или комбинации мутаций, которые могут сформировать ЛУ низкого уровня к абакавиру (ABC): M184V/I (6 чел., 0,38%), M184V/I + A62V (6 чел., 0,38%) и T215Y + A62V (3 чел., 0,2%).

Еще реже мутации, ассоциированные с ЛУ, возникали к препаратам класса ИП. Так, ко всем препаратам уровень прогнозируемой ЛУ не превышал 0,5%, за исключением нелфинавира (NFV), мутации резистентности к которому были обнаружены

у 7 пациентов с ЛУ высокого уровня, были обнаружены к препаратам класса ИП (рис. 2).

У 41 пациента без опыта терапии были выявлены мутации, которые могут сформировать ЛУ высокого уровня, хотя бы к одному препарату, причем у 33 и 28 из них были обнаружены мутации, ассоциированные с резистентностью высокого уровня к NVP и EFV соответственно.

Представляло интерес оценить, как изменялась прогнозируемая ЛУ к АРВП, ассоциированная с выявленными мутациями, у пациентов по годам заражения (на основании года первого ИБ) начиная с 2006 года, когда терапия в РФ стала общедоступной (табл. 1). 1368 пациентов, имевших положительные результаты иммунного блота с 2006 по 2017 год, были распределены на две приблизительно равные группы (2006–2011 гг. — 675 пациентов, 2012–2017 гг. — 693 пациента). В результате сравнения уровней распространенности ЛУ двух периодов достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

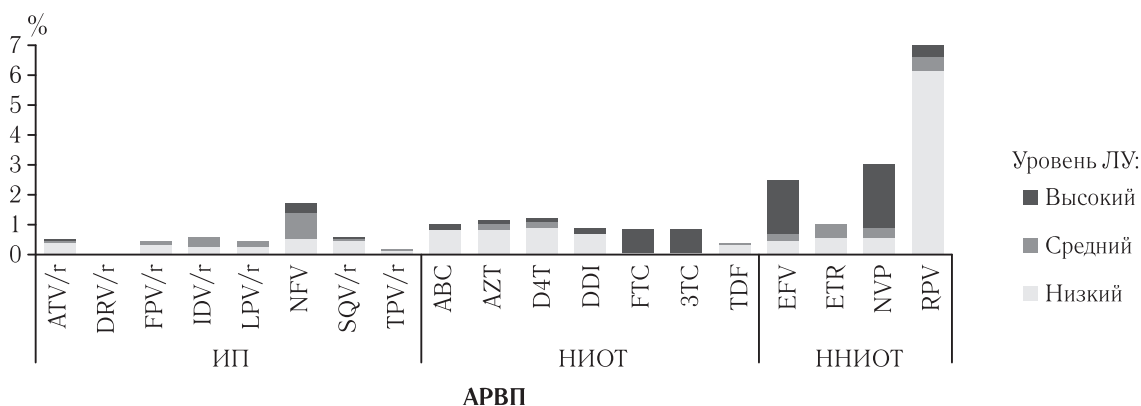


Рис. 1. Частота возникновения и уровень прогнозируемой резистентности к АРВП

у 1,7% пациентов. В том числе мутации M46I (10 чел., 0,6%) и V82A (3 чел., 0,2%), ассоциированные с ЛУ среднего уровня, и замены D30N (2 чел., 0,1%) и L90M (2 чел., 0,1%), связанные с высоким уровнем резистентности к NFV.

И только к одному препарату класса ИП — дарунавиру (DRV) мутаций, ассоциированных с резистентностью, выявлено не было (рис. 1).

Таким образом, наиболее часто мутации, ассоциированные с высоким уровнем ЛУ, были обнаружены к препаратам класса ННИОТ — к NVP и EFV, в частности замены K103N и G190A/S

Высокий уровень ЛУ часто был интерпретирован в связи с выявлением мутации M184V/I к препаратам класса НИОТ эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (3TC). Реже всего мутации, ассоции-

Оценка распространенности мутаций из списка SDRM. В результате проведенного анализа хотя бы одна надзорная мутация ЛУ, согласно перечню SDRM 2009 г., была обнаружена у 82 пациентов (5,3%).

Установлено, что у ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречались мутации к препаратам класса ННИОТ. Так, у 35 наивных пациентов (2,2%) были выявлены надзорные мутации ЛУ. Наиболее часто встречались мутации K103N (19 чел., 1,2%) и G190A/S (11 чел., 0,7%), определяющие резистентность высокого уровня к NVP и EFV. У 4 ВИЧ-инфицированных (0,3%) были выявлены мутации Y181C и K101E, обеспечивающие резистентность ко всем препаратам класса ННИОТ.

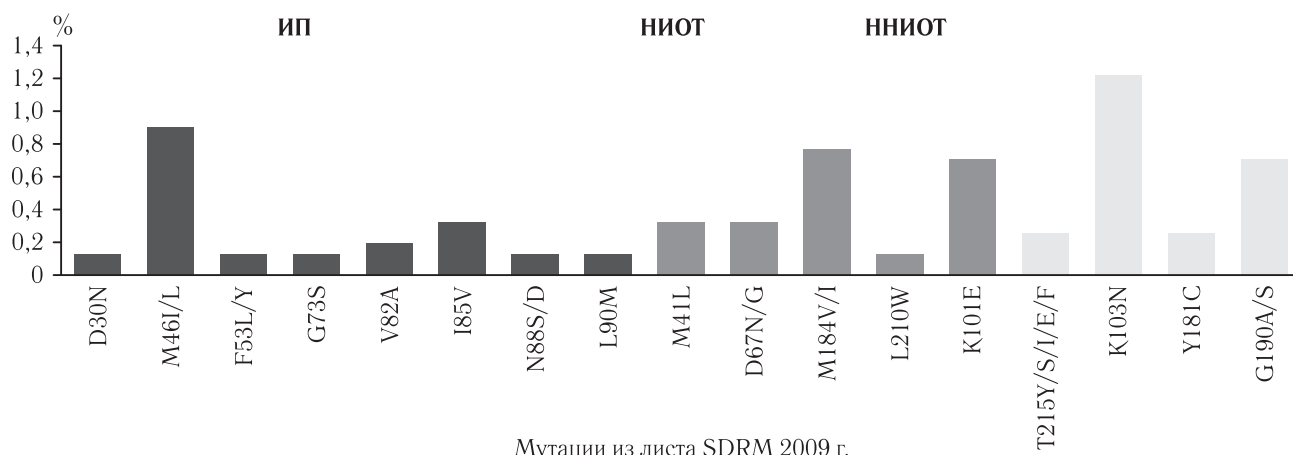


Рис. 2. Наиболее часто выявляемые мутации у пациентов без опыта терапии

Таблица 1

Распространенность ЛУ к АРВП по годам положительного иммунного блота

Класс АРВП	АРВП	Прогнозируемая ЛУ за период 2006–2011 гг., %	Прогнозируемая ЛУ за период 2012–2017 гг., %
ИП	ATV/г	0,3 (2/675)	0,7 (5/693)
	DRV/г	0,0 (0/675)	0,0 (0/693)
	FPV/г	0,3 (2/675)	0,4 (3/693)
	IDV/г	0,4 (3/675)	0,6 (4/693)
	LPV/г	0,3 (2/675)	0,4 (3/693)
	NFV	1,8 (12/675)	1,6 (11/693)
	SQV/г	0,4 (3/675)	0,7 (5/693)
	TPV/г	0,1 (1/675)	0,1 (1/693)
НИОТ	ABC	1,0 (7/675)	0,4 (3/693)
	AZT	0,9 (6/675)	1,0 (7/693)
	D4T	1,0 (7/675)	1,0 (7/693)
	DDI	0,9 (6/675)	0,3 (2/693)
	FTC	0,6 (4/675)	0,4 (3/693)
	3TC	0,6 (4/675)	0,4 (3/693)
	TDF*	0,7 (5/675)	0,0 (0/693)
ННИОТ	EFV	1,5 (10/675)	2,7 (19/693)
	ETR	0,6 (4/675)	1,2 (8/693)
	NVP	1,9 (13/675)	3,3 (23/693)
	RPV	5,8 (39/675)	7,4 (51/693)

* — Различие в распространенности лекарственной устойчивости между периодами статистически значимо ($p=0,024$); в остальных случаях $p>0,05$.

У 28 пациентов (1,8%) были обнаружены мутации ЛУ к препаратам класса НИОТ. У 12 ВИЧ-инфицированных (0,8%) была обнаружена мутация M184V/I, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к 3TC и FTC, низкого уровня — к диданозину (ddI) и ABC, но в то же время приводит к снижению фитнеса вируса и способствует повышению восприимчивости к AZT, тенофовиру (TDF) и D4T. У 11 (0,7%) и 5 (0,3%) пациентов были выявлены мутации T215Y/S/I/E/F и M41L соответственно, которые являются причиной возникновения ЛУ к препаратам AZT и D4T. У 5 пациентов (0,3%) возникла мутация, определяющая ЛУ к ddI и TDF — D67N/G.

У 31 (2,0%) пациента были обнаружены мутации резистентности из списка SDRM к препаратам класса ИП. Наиболее часто была выявлена мутация M46I/L (14 чел., 0,9%), которая снижает чувствительность ко всем ИП, кроме DRV. У 5 ВИЧ-инфицированных (0,3%) была обнаружена мутация I85V, оказывающая минимальный эффект на чувствительность к препаратам класса ИП.

Спектр наиболее часто встречающихся мутаций ЛУ из списка SDRM у наивных пациентов представлен на рисунке 2.

Была проанализирована зависимость между распространением надзорных мутаций лекарственной устойчивости и различными характеристиками пациен-

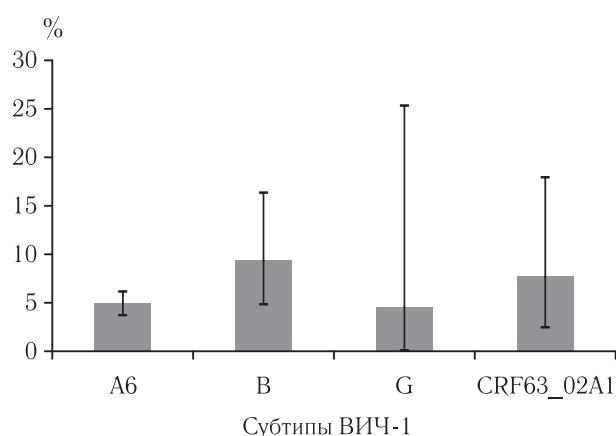


Рис. 3. Распространение мутаций из списка SDRM среди различных субтипов ВИЧ-1 с указанием 95%-ного ДИ

тов и вирусов (субтип, пол, путь заражения, ФО проживания/инфицирования, год положительного ИБ).

Кроме этого, было выявлено, что частота возникновения надзорных мутаций ЛУ у пациентов с субтипом В (9,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,8%–16,4%) выше почти в 2 раза, чем у пациентов с субтипом А6 (5% (95% ДИ 3,7%–6,2%)) (рис. 3). Отличия, полученные для других субтипов, были недостоверны в связи с недостаточным объемом проанализированной выборки. Зависимости между субтипом и возникновением определенных мутаций ЛУ установлено не было.

Результаты исследования показали, что у пациентов мужского пола, с выявленными мутациями

и Северо-Кавказском (n=3) федеральных округах они были исключены из данного анализа. Было выявлено, что наиболее высокий уровень распространенности передаваемой ЛУ ВИЧ-1 у пациентов из Центрального ФО (10,3%), что наиболее вероятно объясняется более длительным и масштабным применением АРВТ по сравнению с другими округами.

Достоверной зависимости между распространением передаваемой ЛУ и путем заражения выявлено не было.

В результате анализа динамики распространения передаваемой ЛУ выявлено, что с момента широкомасштабного применения АРВТ в России наблюдается тенденция к увеличению уровня резистентности ВИЧ-1 среди наивных пациентов (рис. 4А). Так, распространенность лиц, инфицированных вариантами вируса, содержащими мутации лекарственной устойчивости, включенные в перечень SDRM, в период 2006–2011 гг. составила 3,7% (95% ДИ 2,4%–5,5%), а в период 2012–2017 гг. — уже 5,5% (95% ДИ 3,9%–7,5%) (рис. 4Б).

Заключение. В результате анализа 1560 последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы вируса, от пациентов без опыта терапии было установлено, что уровень распространения мутаций, ассоциированных с ЛУ, составил 11,1%. Наиболее часто у наивных пациентов были обнаружены

Таблица 2

Распространенность передаваемой ЛУ по федеральным округам РФ

Федеральный округ	Кол-во пациентов из ФО, n	Кол-во пациентов с передаваемой ЛУ, n	Уровень передаваемой ЛУ по ФО, %
Центральный ФО	262	27	10,3
Северо-Западный ФО	195	9	4,6
Южный ФО	187	13	7,0
Уральский ФО	195	6	3,1
Приволжский ФО	374	18	4,8
Сибирский ФО	202	9	4,5

из списка SDRM, частота встречаемости замен составила 9,4% (95% ДИ 7,2%–11,6%), что оказалось выше почти в 2 раза, чем у пациентов женского пола (5,6% (95% ДИ 3,9%–7,7%)). Мутации в обратной транскриптазе ВИЧ-1 в положении 215 (T215Y/S/I/E/F) встречаются только у пациентов мужского пола (11/11).

Результаты оценки распространенности передаваемой ЛУ по федеральным округам представлены в таблице 2. Из-за малой выборки пациентов в Дальневосточном (n=20), Крымском (n=5)

замены, ассоциированные с ЛУ высокого уровня к препаратам класса ННИОТ — невирапину и эфавирензу, и класса НИОТ — эмтрицитабину и ламивудину.

Уровень распространенности передаваемой ЛУ, ассоциированной с мутациями из списка SDRM, составил 5,3%, что классифицируется ВОЗ как умеренный [2, 14]. Однако следует отметить, что с момента широкомасштабного применения АРВП в РФ наблюдается тенденция к постепенному росту уровня передаваемой ЛУ, и в 2016 году он уже достиг 6,1%.

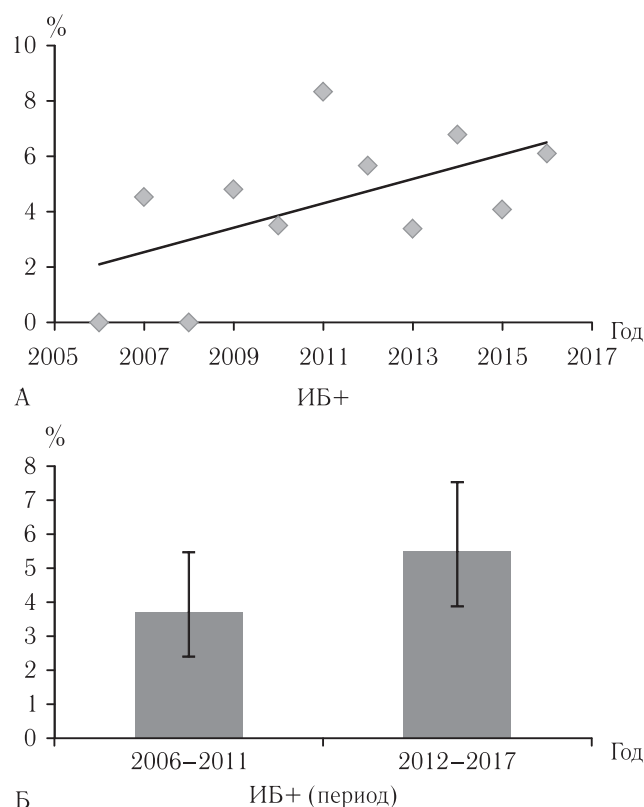


Рис. 4. А. Динамика распространения передаваемой ЛУ за период 2006–2017 гг. Б. Динамика распространения передаваемой ЛУ за периоды 2006–2011 гг. и 2012–2017 гг.

В отдельных регионах РФ уровень передаваемой ЛУ уже превысил 5%, что свидетельствует о необходимости проведения мониторинга резистентности ВИЧ-1 к АРВП среди наивных пациентов в каждом регионе [14].

В исследуемых образцах с высокой частотой были выявлены мутации естественного полиморфизма субтипа А6, доминирующего в России. Следует отметить, что описанные алгоритмы интерпретации были разработаны с использованием в основном информации о наиболее распространенном в Европе субтипе В ВИЧ-1, таким образом, информация о естественных полиморфизмах субтипа А6 преимущественно не учитывалась при анализе в базе данных Стэнфорда.

Наряду со значительным увеличением количества ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию, в России присутствует ряд факторов, способствующих увеличению распространенности лекарственной устойчивости.

К основным причинам риска неэффективности АРВТ можно отнести значительную долю лиц, инфицировавшихся путем парентерального употребления наркотиков, широкое применение препаратов с низким генетическим барьером и сравнительно редкое использование комбинированных форм препаратов.

Таким образом, необходимо осуществлять регулярный надзор за частотой возникновения и распространения ЛУ ВИЧ-1 среди наивных пациентов в РФ с целью минимизации передачи ВИЧ-инфекции, снижения риска распространения мутаций ЛУ, уменьшения стоимости АРВП, повышения эффективности схем АРВТ и сокращения числа летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joint United Nations Programme (UNAIDS). 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, 2014, 33 p. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf (October 2014).
2. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization, 2017, 84 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255880/9789241550055-eng.pdf?sequence=1> (July 2017).
3. WHO/HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. Geneva: World Health Organization, 2017, 73 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259731/9789241512879-eng.pdf?sequence=1> (December 2017).
4. Fokam J., Takou D., Santoro M.M., Akonie H.Z., Kouanfack C., Ceccherini-Silberstein F., Colizzi V. et al. Population-based surveillance of HIV-1 drug resistance in Cameroonian adults initiating antiretroviral therapy according to the World Health Organization guidelines. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 2016, Vol. 32, No. 4, pp. 329–333.
5. Quinn T.C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. *AIDS*, 2008, Vol. 22, Suppl. 3, pp. S7–S12.
6. Ладная Н.Н., Богословская Е.В., Суханова А.Л. и др. Распространенность штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам, передающихся от пациента к пациенту на территории шести субъектов России // Сб. трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика — 2007». 2007. Т. 1. С. 121–123. [Ladnaya N.N., Bogoslovskaya E.V., Suhanova A.L. et al. The prevalence of HIV strains resistant to antiretroviral drugs, transmitted from patient to patient in the territory of six subjects of Russia. *Proceedings of the 6th All-Russian Scientific-Practical Conference with international participation «Molecular Diagnostics — 2007»*, 2007, Vol. 1, pp. 121–123 (In Russ.)].

7. Зайцева Н.Н., Парфенова О.В., Пекшева О.Ю. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в Приволжском федеральном округе // Медицинский альманах. 2016. Т. 3, № 43. С. 93–95. [Zaytseva N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu. Analysis of the prevalence of primary resistance of HIV to antiretroviral drugs in the Volga Federal District. *Medical almanac*, 2016, Vol. 3, No. 43, pp. 148–151 (In Russ.)].
8. Lapovok I., Murzakova A., Lopatukhin A., Kireev D., Kazennova E., Bobkova M. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-naïve patients in Russia from 2005 to 2015. Proceedings of 14th European Meeting on HIV & Hepatitis. *Rev. Antivir. Ther. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 4, pp. 83–84.
9. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 4. С. 34–43. [Dement'eva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Maklakova V.A., Krutitskaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and drug-resistant variants circulating in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 34–43 (In Russ.)].
10. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009. *PLoS One*, 2009, Vol. 4, No. 3, pp. 1–8 (e4724).
11. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeter M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, pp. 150–158.
12. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ-1 IDU-A // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 4. С. 44–51. [Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasilyev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 44–51 (In Russ.)].
13. Покровская А.В., Козырина Н.В., Гущина Ю.Ш., Юрин О.Г., Суворова З.К., Покровский В.В. Социально-демографический портрет пациента, живущего с ВИЧ и посещающего центры СПИД в России // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 11. С. 12–16. [Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Gushchina Yu.Sh., Yurin O.G., Suvorova Z.K., Pokrovsky V.V. Socio-demographic portrait of a patient living with HIV who visits AIDS centers in Russia. *Therapeutic archive*, 2016, Vol. 88, No. 11, pp. 12–16 (In Russ.)].
14. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S., Sutherland D., Gilks C.F. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antivir. Ther.*, 2008, Vol. 13, Suppl. 2, pp. 25–36.

Статья поступила 23.01.2019 г.

Контактная информация: Кириченко Алина Алексеевна, e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru

Коллектив авторов:

Кириченко Алина Алексеевна — м.н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru;
Киреев Дмитрий Евгеньевич — к.б.н., н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: dmitkireev@yandex.ru;
Лопатухин Алексей Эдуардович — н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: a.lopatukhin@gmail.com;
Мурзакова Анастасия Вениаминовна — м.н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: murzakova_a.v@mail.ru;
Лаповок Илья Андреевич — к.б.н., н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: i_lapovok@mail.ru;
Ладная Наталья Николаевна — к.б.н., н.с. Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: nladnaia@hotmail.com;
Покровский Вадим Валентинович — академик РАН, зав. специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД, Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А, e-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru.