

ВИЧ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

© ¹Т. А. Л. Балде, ²А. Н. Щемелев*, ²Ю. В. Останкова, ^{1,3}С. Бумбали, ²Д. Э. Валутите, ²В. С. Давыденко, ²Е. Н. Серикова, ²Е. Б. Зуева, ²Е. В. Ануфриева, ²В. В. Скворода, ²Д. А. Васильева, ²Е. В. Эсауленко, ⁴А. В. Семенов, ²А. А. Тотолян

¹Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Международный исследовательский центр по тропическим инфекциям в Гвинее, г. Нзерекоре, Гвинейская Республика

⁴Научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

Целью исследования являлась оценка распространенности и изучение молекулярно-генетических особенностей вируса иммунодефицита человека у беременных женщин Гвинейской Республики.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы плазмы крови 972 беременных женщин из Гвинейской Республики. Пациентки были обследованы на наличие серологических (антигенов и антител) и молекулярно-генетических маркеров (РНК) ВИЧ-инфекции. Для пациенток с положительным результатом в ПЦР и достаточной вирусной нагрузкой (>500 коп/мл) были получены генетические последовательности фрагмента гена *pol*, ответственные за синтез белков *gag* и *rev*, методом секвенирования по Сэнгеру. Данные последовательности были использованы для филогенетического анализа и исследованы на наличие мутаций лекарственной устойчивости.

Результаты и их обсуждение. Положительными в иммуноферментном анализе (ИФА) оказались 12,96% пациентов. Среди женщин, положительных в ИФА, РНК была выявлена в 76,98% случаев, однако в 11 случаях РНК была обнаружена у пациенток без серологических маркеров ВИЧ-инфекции, таким образом встречаемость РНК ВИЧ во всей обследованной популяции составила 11,11% (95% ДИ 9,20–13,26%). В подавляющем большинстве случаев обнаруживается циркулирующая рекомбинантная форма 02_AG. На основании анализа мы предполагаем значительный вклад рекомбинантных форм ВИЧ в генетическое разнообразие вируса в исследуемом регионе.

Достаточно высокой оказалась встречаемость мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ) (26,80%). Наиболее частыми были замены в 20 позиции протеазы (70,10%, 95% ДИ 59,96–78,98%), из них доминирующей являлась мутация K20I. Кроме того, относительно часто встречалась мутация L10I/V, увеличивающая репликацию вирусов с другими мутациями устойчивости к ингибиторам протеазы (ИП). Среди мутаций, ассоциированных с устойчивостью ВИЧ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), была встречена неполиморфная мутация V179T.

Заключение. Важным фактором, влияющим на эффективность профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, выявленным в данной работе, являлась высокая распространенность передающейся ЛУ среди беременных женщин в Гвинее. Высокая распространенность мутаций лекарственной устойчивости, обнаруженная в этом исследовании у беременных женщин, как у ранее не получавших антиретровирусную терапию, указывает на то, что применяемые в настоящее время в Гвинее схемы лечения недостаточны для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ, серологические маркеры ВИЧ, молекулярно-генетические маркеры ВИЧ, лекарственная устойчивость ВИЧ, Гвинейская Республика

*Контакт: Щемелев Александр Николаевич, twildorm@gmail.com

HIV IN PREGNANT WOMEN GROUP IN THE REPUBLIC OF GUINEA: FREQUENCY AND GENETIC CHARACTERISTICS

© ¹T. A. L. Balde, ²A. N. Shchemelev*, ²Yu. V. Ostankova, ¹S. Boumbaly, ²D. E. Valutite, ²V. S. Davydenko, ²E. N. Serikova, ²E. B. Zueva, ²E. V. Anufrieva, ²E. V. Astapchik, ²O. V. Arbuzova, ²V. V. Skvoroda, ²D. A. Vasileva, ²E. V. Esaulenko,

³A. V. Semenov, ²Areg A. Totolian

¹Research Institute of Applied Biology, Kindia, Republic of Guinea

²St. Petersburg Pasteur Research Institute, St. Petersburg, Russia

³International Research Center of Tropical Infections in Guinea, Nzerekore, Republic of Guinea

⁴Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia

The aim of this study was to assess the prevalence and study of the molecular genetic characteristics of the human immunodeficiency virus in pregnant women of the Republic of Guinea.

Materials and methods. The material for the study was blood plasma samples of 972 pregnant women from the Republic of Guinea. The patients were examined for the presence of HIV infection serological (Ag+Ab) and molecular markers (RNA). For patients with a positive PCR result and a sufficient viral load (>500 c/ml), the genetic sequences of the *pol* gene fragment responsible for the synthesis of pro and rev proteins were obtained by Sanger sequencing. These sequences were used for phylogenetic analysis and examined for drug resistance mutations.

Results and discussion. 12.96% of patients was positive in ELISA. Among women who were positive in ELISA, RNA was detected in 76.98% of cases, however, in 11 cases, RNA was detected in patients without serological markers of HIV infection, so the incidence of HIV RNA in the entire surveyed population was 11.11%. In the vast majority of cases, the circulating recombinant form 02_AG is found. Based on the analysis, we assume a significant contribution of recombinant forms of HIV to the genetic diversity of the virus in the region under study.

The incidence of DR mutations was quite high (26.80%). The most frequent substitutions were in position 20 of the protease (70.10%, 95% CI 59.96–78.98%), of which the K20I mutation was dominant. In addition, the L10I/V mutation was relatively common, increasing the replication of viruses with other PI resistance mutations. Among the mutations associated with HIV resistance to NNRTIs, a non-polymorphic mutation V179T was found.

Conclusion. An important factor influencing the effectiveness of Prevention of Mother to Child Transmission identified in this study was the high prevalence of PDR among pregnant women in Guinea. The high prevalence of drug resistance mutations found in this study in pregnant women, as well as in ART-naïve women, indicates that current regimens in Guinea are insufficient to prevent vertical HIV infection.

Keywords: HIV, HIV serological markers, HIV molecular genetic markers, HIV drug resistance, Republic of Guinea

*Contact: Shchemelev Alexandr Nikolaevich, tvildorm@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Балде Т.А.Л., Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Бумбали С., Валутите Д.Э., Давыденко В.С., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Ануфриева Е.В., Скворода В.В., Васильева Д.А., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. ВИЧ у беременных женщин Гвинейской Республики: частота встречаемости и молекулярно-генетические особенности // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 48–58, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-48-58>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Balde T.A.L., Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Boumbaly S., Valutite D.E., Davydenko V.S., Serikova E.N., Zueva E.B., Anufrieva E.V., Astapchik E.V., Arbuzova O.V., Skvoroda V.V., Vasileva D.A., Esaulenko E.V., Semenov A.V., Totolian Areg A HIV in pregnant women group in the Republic of Guinea: frequency and genetic characteristics // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 2. P. 48–58, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-48-58>.

Введение. Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является глобальной проблемой общественного

здравоохранения. ВИЧ-инфекция представляет собой длительное, прогрессирующее инфекционное заболевание, характеризующееся наличием

выраженного иммунодефицита, сопровождающееся тяжелым течением сопутствующих и оппортунистических заболеваний [1, 2]. По оценкам Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДУ (ЮНЭЙДС), в настоящее время число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в мире составляет около 31,6–44,5 млн человек, а число новых случаев инфицирования в 2021 г. составило 1,1–2,0 млн случаев [3]. Африканский континент является одним из регионов мира, наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией. В настоящее время в нем проживает 25,6 млн ЛЖВ, что составляет 67,37% всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в мире. Подавляющее большинство (80,86%) приходится на страны Восточной и Южной Африки [3].

Преобладающим субтипом ВИЧ в мире является субтип С (47,2%), распространенный преимущественно в южной части Африке и Азии. Кроме того, все субтипы ВИЧ-1 сформировались в Африке, за исключением субтипа В (окончательная эволюция которого завершилась за пределами континента), и встречаются на территории континента в различных соотношениях. Их последующее неравномерное распределение по земному шару считают следствием миграционных процессов в человеческой популяции [4–6].

В настоящее время антиретровирусная терапия (АРТ) является главным способом контроля ВИЧ-инфекции. Она представляет собой комбинацию трех или четырех антиретровирусных препаратов (АРП), пути действия которых направлены на разные стадии репликации ВИЧ в организме человека [7]. При использовании АРТ относительно часто сталкиваются с проблемой неэффективности лечения. Наиболее частой причиной неэффективности терапии является развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ. Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под влиянием различных эволюционных факторов [8].

В некоторых странах часто сообщается о вирусологической неэффективности лечения и последующем развитии приобретенной или вторичной лекарственной устойчивости (acquired drug resistance, ADR) [9–11]. С 2006 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить исследования на уровне населения для оценки и предотвращения первичной лекарственной устойчивости (primary drug resistance, PDR) в странах с низким и низким уровнем дохода (СНCD); большинство исследований и обзоров,

проведенных на сегодняшний день, указывают на повышение уровня PDR, особенно в странах Африки к югу от Сахары [9, 12, 13]. Структура PDR в СНCD чаще всего демонстрирует частую встречаемость мутаций ЛУ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) (10%), средний уровень встречаемости мутаций ЛУ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) (5%) и низкий уровень встречаемости мутаций ЛУ к ингибиторам протеазы (ИП) (<2–3%) [9]. Кроме того, в нескольких исследованиях сообщалось о более активном развитии PDR в СНCD после развертывания АРТ с 1990-х годов [14, 15]. Недавно проведенный систематический обзор и метаанализ, охватывающий до 56 044 взрослых в 63 странах, показал, что распространенность резистентности к ННИОТ до начала лечения существенно растет ежегодно, при этом PDR достигает: 23% (95% ДИ 16–29%) на юге Африки; 17% (95% ДИ 5–30%) в Восточной Африке; 17% (95% ДИ 6–29%) в Западной и Центральной Африке; 11% (95% ДИ 5–18%) в Латинской Америке и Карибском бассейне; и 11% (95% ДИ 2–20%) в Азии [16].

Республика Гвинея расположена в Западной Африке. Распространенность ВИЧ в Гвинее в 2014 г. составляла примерно 1,6%. В 2019 г. она практически не изменилась, но охват лечением также остается одним из самых низких в мире: менее четверти (23%) людей, живущих с ВИЧ, получают антиретровирусную терапию [3]. Среди прочего, Африка (особенно Западная и Центральная) имеет самое большое разнообразие подтипов ВИЧ в мире. В Западной и Центральной Африке наиболее распространенной является циркулирующей рекомбинантной формой (circulating recombinant form, CRF) является 02_AG. Подтипы А и G совместно циркулируют в некоторых странах, таких как Нигерия [17–19]. Исследования 2016 и 2018 годов подтвердили доминирование CRF02_AG в Гвинее [20, 21].

Эпидемиологические данные о ВИЧ-инфекции среди беременных женщин из стран с низким и средним уровнем дохода (СНCD) свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости. В частности, беременные женщины в Африке имеют высокий уровень заболеваемости ВИЧ (4,7/100 человек в год), что эквивалентно другим ключевым группам населения на континенте, таким как профессиональные секс-работники и ВИЧ-дискордантные пары [22].

ВИЧ-инфекция среди беременных женщин связана с рядом факторов (биологических, поведенческих и структурных). Биологические факторы среди беременных женщин, такие как повышенные концентрации прогестерона, которые могут вызывать системные изменения или изменения слизистой оболочки половых органов, делают их уязвимыми к ВИЧ-инфекции [23]. Кроме того, поведенческие факторы, такие как незащищенный секс во время беременности, могут увеличить риск заражения ВИЧ [22], как и структурные факторы в странах с низким и средним доходом, которые характеризуются плохими социально-экономическими условиями, ограниченным доступом к услугам здравоохранения и насилием [24].

Эпидемиологический сценарий уязвимости во многих африканских странах, отмеченный социальным неравенством и неравенством в отношении здоровья, означает, что эпидемия ВИЧ/СПИДа преобладает среди женщин [25]. Оценки ЮНЭЙДС за 2018 год показали, что в странах Африки к югу от Сахары молодые женщины в возрасте от 15 до 24 лет в два раза чаще живут с ВИЧ, чем мужчины [25]. Связь с ВИЧ у беременных женщин в странах с низким доходом может быть двунаправленной. Отсутствие еды в домашнем хозяйстве может способствовать принятию стратегий борьбы с голодом, таких как незащищенный секс за деньги, увеличивающий вероятность передачи и инфицирования ВИЧ [24, 26]. Это может иметь негативное влияние на психическое здоровье, делая женщин уязвимыми к депрессии и увеличению злоупотребления наркотиками [24, 26]. Это, в свою очередь, может повысить риск передачи ВИЧ и истощения иммунной системы, что приведет к неполному подавлению вируса, несоблюдению режима антиретровирусной терапии, перерывам в лечении и возникновению заболеваний, связанных со СПИД.

Важным аспектом работы с ВИЧ-инфицированными беременными женщинами является профилактика передачи вируса от матери к ребенку (ППМР). Наиболее эффективным способом ППМР является АРТ, направленная на снижение вирусной нагрузки у матери. При этом ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны проходить ежемесячное наблюдение, особенно до предполагаемой даты родов.

Применение АРТ в странах Африки, в том числе в Гвинейской Республике, ориентировано на стандарты, описанные в рекомендациях ВОЗ в редак-

ции 2010 года [94]. Согласно данным рекомендациям, всем подросткам и взрослым, включая беременных женщин с ВИЧ-инфекцией и числом $CD4+ \leq 350$ клеток/ mm^3 , следует начинать АРТ независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов. Людям с тяжелым или запущенным клиническим заболеванием (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ) следует начинать АРТ независимо от числа клеток $CD4+$. Терапия первой линии должна состоять из одного ННИОТ и двух НИОТ, одним из которых должен быть зидовудин (AZT) или тенофовир (TDF). В качестве второй линии рекомендованы схемы TDF+3ТС (или FTC)+ATV/г или LPV/г, если в первой линии не был задействован Тенофовир; AZT+3ТС (или FTC)+ATV/г или LPV/г, если первая линия АРТ была на основе Тенофовира [27].

В Гвинейской Республике чаще всего используются схемы лечения: AZT+3ТС+NVP/EFV и D4T+3ТС+NVP/EFV [28].

Программы ППМР добились значительного прогресса в достижении более ранних целей ЮНЭЙДС 90–90–90. В 2019 г. 85% ВИЧ-позитивных беременных женщин во всем мире получали АРТ, что превысило первые две цели ЮНЭЙДС «90» (полное достижение первых двух целей 90 эквивалентно достижению 81% охвата АРТ среди всех ВИЧ-позитивных беременных женщин [3]. Для ППМР наиболее важной задачей является ликвидация передачи ВИЧ от матери ребенку, которая направлена на сокращение числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей до ≤ 50 случаев/100 000 живорождений на субнациональном уровне во всех странах, а к 2020 г. во всем мире — ниже 20 000 [29]. Для большинства стран Африки к югу от Сахары (АЮС) внедрение ППМР оказалось сложной задачей из-за высокого бремени ВИЧ среди беременных женщин.

Республика Гвинея является одной из стран, пострадавших от эпидемии лихорадки Эбола. Таким образом, в период 2014–2015 гг. существовали значительные трудности в обеспечении лечения больных ВИЧ-инфекцией. Это, в свою очередь, могло повлиять на распространенность лекарственной устойчивости, поэтому в этом регионе требуется более тщательный мониторинг устойчивости к ВИЧ.

Цель: оценка распространенности и изучение молекулярно-генетических особенностей вируса иммунодефицита человека у беременных женщин Гвинейской Республики.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы плазмы крови 972 беременных женщин из Гвинейской Республики.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: определить распространенность серологических и молекулярно-биологических маркеров ВИЧ в группе, а также изучить молекулярно-генетические особенности полученных штаммов вируса. Обследование пациентов на наличие серологических маркеров ВИЧ проводилось методом ИФА и заключалось в качественном определении антигенов ВИЧ и антител к ним с использованием коммерческих наборов «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН» (НПО «Диагностические Системы», Россия) согласно инструкциям производителя. Для выявления и количественной оценки РНК ВИЧ осуществляли экстракцию нуклеиновых кислот с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (федерального бюджетного учреждения науки ЦНИИЭ, Россия), а затем проводили анализ методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с помощью коммерческого набора «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (федерального бюджетного учреждения науки ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили с использованием набора «AmpliSens® HIVResist-Seq» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия).

вания проводили на генетическом анализаторе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Первичный анализ полученных в ходе секвенирования фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA 7.0, используя алгоритм ClustalW [30]. Оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры-Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического дерева [30].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

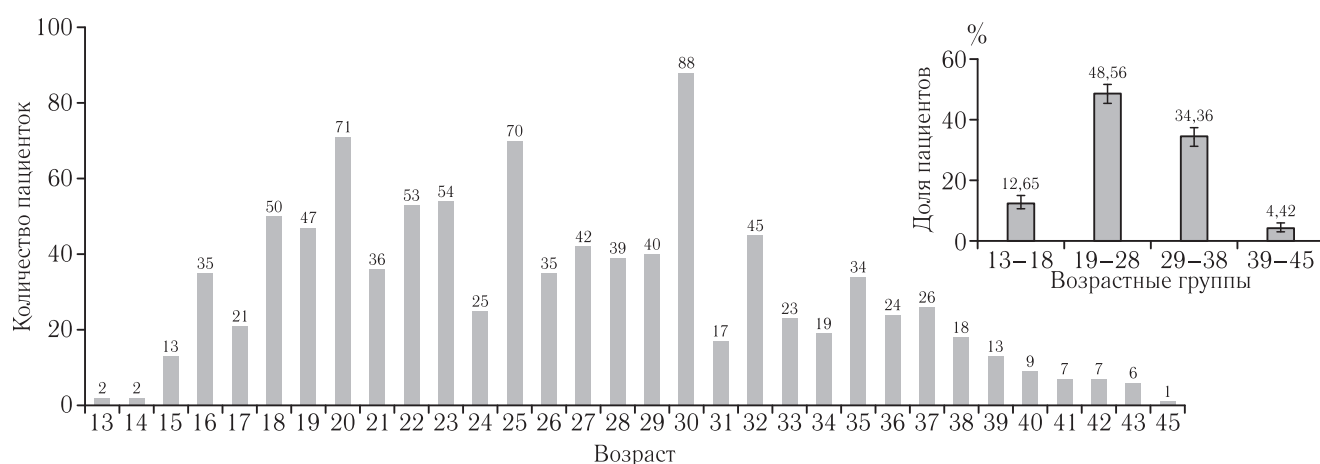


Рис. 1. Возрастная структура обследованной группы

Fig. 1. Age structure of the examined group

Для генотипирования ВИЧ мы использовали последовательность из 1302 нуклеотидов, охватывающую ген *pol* (нуклеотиды 2253–3554). Координаты указаны для референсной последовательности генома ВИЧ HXB2 из GenBank (K03455.1). Анализ продуктов реакции секвениро-

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных лиц варьировал от 13 до 45 лет. Возрастная структура обследованной группы представлена на рис. 1. Средний возраст составил 26 лет, наиболее часто встречающимся являлся возраст 30 лет (9,05%, 95% ДИ 7,32–11,04%). Обращает

на себя внимание количество беременных женщин до 18 лет (7,51 %, 95 % ДИ 5,93–9,35 %).

Неоднородным оказалось и распределение пациенток по их социальному статусу (рис. 2). Большая часть женщин сообщили о своем замужестве (52,88 %, 95 % ДИ 49,69–56,06 %), однако если суммировать незамужних женщин и матерей-одиночек, то получится сопоставимое значение (46,91 %, 95 % ДИ, 43,74–50,11 %).

Положительными в ИФА были 126 пациенток (12,96 %, 95 % ДИ 10,91–15,24 %) от 16 до 42 лет со средним возрастом 26 лет, в данной группе наиболее представлены пациентки 20 лет (11,11 %, 95 % ДИ 6,21–17,94 %), замужние (55,56 %, 95 % ДИ 46,44–59,73 %). Доля пациенток до 18 лет в данной группе составила 5,56 % (95 % ДИ 2,26–11,11 %).

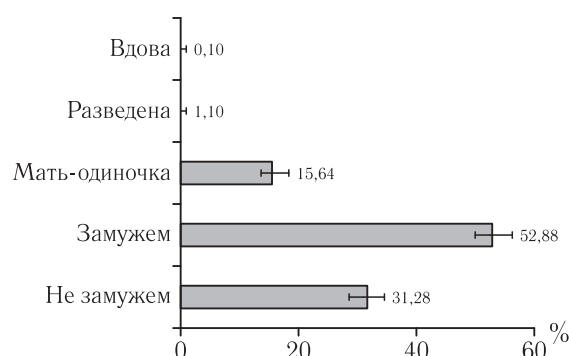


Рис. 2. Распределение пациенток по их социальному статусу
Fig. 2. Distribution of patients according to their social status

Среди женщин, положительных в ИФА, РНК была выявлена в 97 случаях (76,98 %, 95 % ДИ 68,65–84,01 %), однако в 11 случаях РНК была обнаружена у пациенток без серологических маркеров ВИЧ-инфекции, таким образом, встречаемость РНК ВИЧ во всей обследованной популяции составила 11,11 % (95 % ДИ 9,20–13,26 %).

Обращает на себя внимание факт высокой встречаемости маркеров ВИЧ-инфекции среди беременных женщин. В то время как в общей популяции, согласно официальным данным, демонстрируется пораженность ВИЧ-инфекцией около 2 % населения, в обследованной группе данный показатель выше более чем в 8 раз по результатам серологического скрининга и более чем в 5 раз по результатам молекулярно-биологической диагностики. Подобное различие в показателях может быть объяснено неверными сведениями официальной статистики или значительно более высокой встречаемостью ВИЧ-инфекции среди беременных женщин. Нельзя не отметить, что в более ранней работе, посвященной ВИЧ-инфекции в Гвинейской

Республике, была показана встречаемость серологических маркеров у 11,02 % популяции и молекулярно-биологических у 2,68 % популяции [21].

У пациенток с выявленной РНК ВИЧ в 89,81 % (95 % ДИ 82,51–94,80 %) ВН превышала уровень 500 коп/мл, что позволило получить генетические последовательности во всех 97 случаях. Проведенный филогенетический анализ (рис. 3) позволил выявить следующее распределение субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ (рис. 4)

Полученная нами генетическая гетерогенность ВИЧ-1 соотносится с результатами других работ, посвященных как странам Западной Африки в целом, так и Гвинейской Республике в частности.

В подавляющем большинстве случаев обнаруживается циркулирующая рекомбинантная форма 02_AG. На основании анализа мы предполагаем значительный вклад рекомбинантных форм ВИЧ в генетическое разнообразие вируса в исследуемом регионе. По этой причине чрезвычайно важно изучить полные геномы ВИЧ в Гвинейской Республике для выявления всех присутствующих рекомбинантных форм и наиболее распространенных точек рекомбинации. Это крайне необходимо в связи с тем, что генотипирование имеет решающее значение для правильной интерпретации результатов исследований на наличие устойчивых вариантов ВИЧ. Недостаточное внимание к высокому разнообразию рекомбинантов ВИЧ и отсутствие полных данных об общих точках рекомбинации может привести к ошибочному определению наличия или отсутствия вируса.

Достаточно высокой оказалась встречаемость мутаций ЛУ (26,80 %, 95 % ДИ 18,32–36,76 %) (таблица). Из 26 пациенток с устойчивыми вариантами вируса, у 7 была выявлена ЛУ только к ингибиторам протеазы (ИП), у 3 — только к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), у 4 — только к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), у 8 — к ИП+НИОТ, у 2 — к ИП+ННИОТ, 2 — к НИОТ+ННИОТ. Учитывая растущее число пациенток, начинающих АРТ, высокая частота первичной лекарственной устойчивости может привести к частым случаям неэффективности лечения и, как следствие, изменению лечения. Для назначения эффективных схем лечения необходимо внедрить исследования на наличие первичной резистентности у впервые выявленных больных.

Наиболее частыми были замены в 20-й позиции протеазы (70,10 %, 95 % ДИ 59,96–78,98 %),

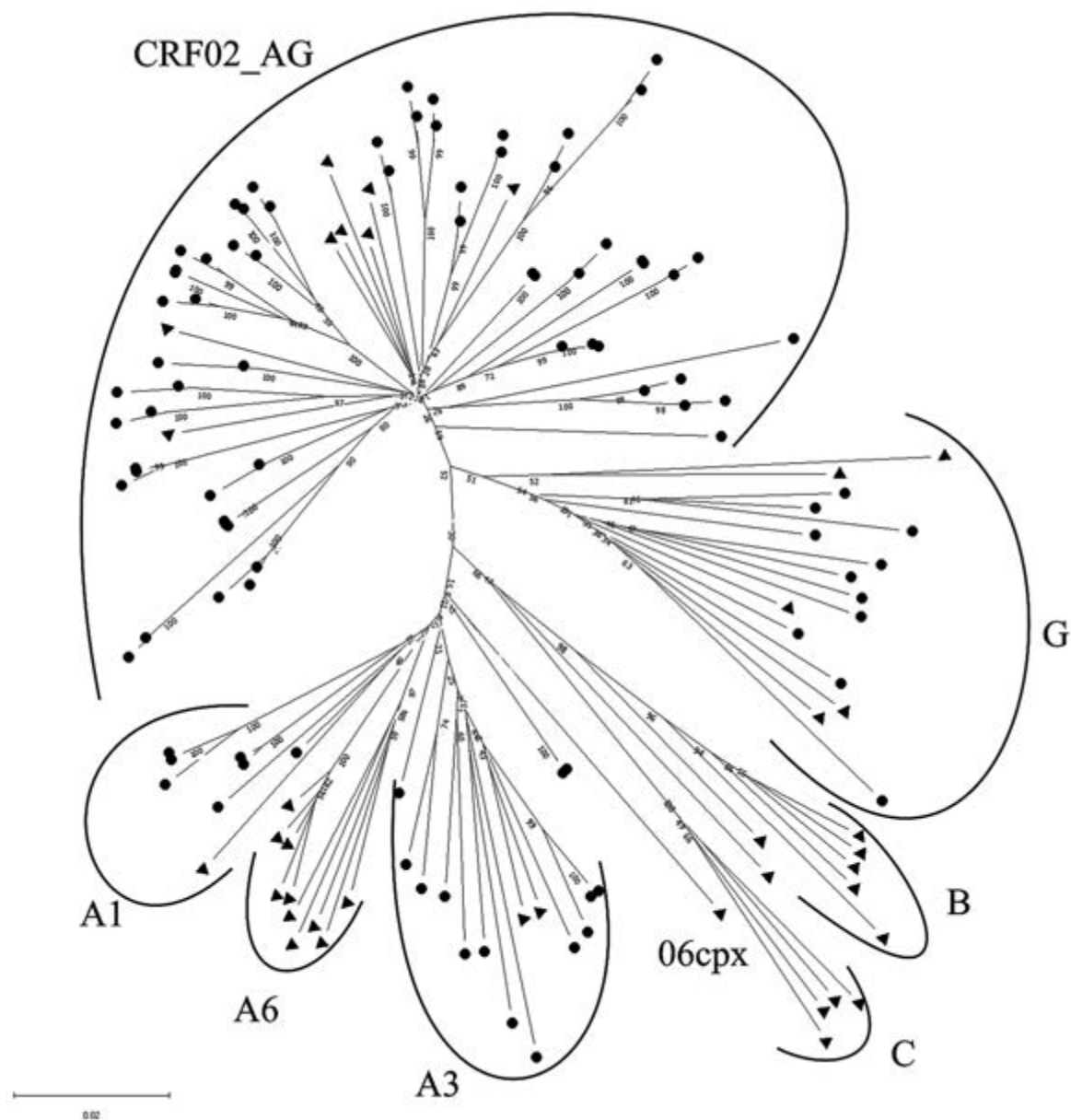


Рис. 3. Результаты филогенетического анализа ВИЧ у беременных женщин в Гвинейской Республике: ● — штаммы данного исследования; ▲ — референсные штаммы из GeneBank

Fig. 3. Results of phylogenetic analysis of HIV in pregnant women in the Republic of Guinea: ● — strains of this study; ▲ — reference strains from GeneBank

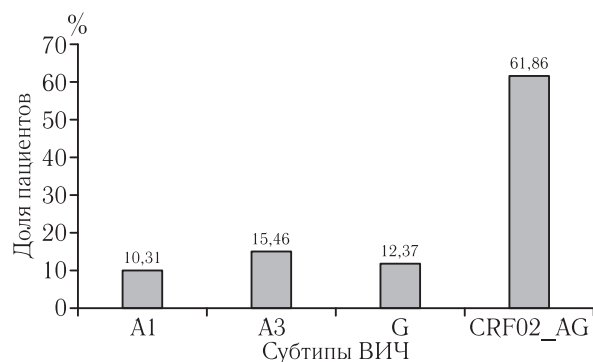


Рис. 4. Генетическая гетерогенность ВИЧ у беременных женщин в Гвинейской Республике

Fig. 4. HIV genetic heterogeneity in pregnant women in the Republic of Guinea

из них доминирующей являлась мутация K20I. Данный вариант является консенсусными CRF_02AG и G, но он снижает чувствительность к нелфинавиру в субтипах В и С. Однако есть доказательства того, что эта мутация может усиливать репликацию вируса у не-В субтипов [31]. В единичных случаях была отмечена мутация K20V, являющаяся редким непалиморфным вариантом, влияние которого на восприимчивость ВИЧ к АРВП плохо изучено.

Кроме того, относительно часто встречалась мутация L10I/V, увеличивающая репликацию вирусов с другими мутациями устойчивости к ИП [32].

Среди мутаций, ассоциированных с устойчивостью ВИЧ к ННИОТ, была встречена неполноморфная мутация V179T. Данная замена вызывает слабое снижение чувствительности к этравирину и рилпивируну [31, 33]. В 179 позиции обратной транскриптазы (ОТ) также была встречена мутация V179I, однако не существует данных, свидетельствующих о значимом влиянии данной мутации на чувствительность к АРВП, тем не менее замечено, что обычно она отбирается при терапии этравирином или рилпивирином.

В положении 238 также было обнаружено несколько замен: K238T, который снижает чувствительность к невирапину и эфавирензу примерно в 5 раз [34]; и K238E, редкая мутация в этом положении, эффект которой недостаточно хорошо описан в литературе.

Выявленные мутации, связанные с лекарственной устойчивостью, могли возникнуть как спонтанно, так и в результате распространения резистентных вариантов вируса среди пациентов в связи с низкой информированностью населения о ВИЧ-инфекции и недоступностью медицинской помощи и контрацепции. Кроме того, высокая встречаемость полиморфных замен может свидетельствовать об активном мутационном процессе, в результате которого активное применение ИП при использовании схем первого или второго ряда, включающих неэффективные препараты, потенциально может привести к развитию перекрестной устойчивости к современным препаратам, используемым во второй и третьей схемах терапии, таким как дарунавир [35]. Это связано с тем, что развитие устойчивости к препаратам с высоким порогом к возникновению резистентности носит кумулятивный характер, представляя собой постепенное накопление аминокислотных замен [36].

Аналогичная относительно высокая частота мутаций лекарственной устойчивости у нелеченых инфицированных лиц была показана в Сьерра-Леоне. В 2014–2016 гг. вспышка лихорадки Эбола затронула Сьерра-Леоне и соседние страны, включая Гвинею-Бисау. В этот период в регионе были нарушены медицинские услуги, в том числе помощь при ВИЧ-инфекции. Однако согласно анализу в Сьерра-Леоне было обнаружено меньшее количество устойчивых форм ВИЧ-1 [37].

Вертикальная передача ВИЧ связана, прежде всего, с инфицированием на последних неделях беременности и в перинатальном периоде. При этом существенную роль играет не только высокая

вирусная нагрузка ВИЧ у матери, но и мутации лекарственной устойчивости [38]. Полученные нами результаты указывают на необходимость смены АРТ у части беременных женщин. Наше исследование показывает высокую распространенность мутаций ЛУ у женщин, ранее не получавших лечения. Таким образом, в связи с необходимостью быстро достигнуть подавления ВН у беременной пациентки, необходимо выявлять мутации ЛУ до начала терапии, чтобы избежать назначения препаратов, к которым вирус устойчив. Однако высокая стоимость тестирования может быть препятствием для скрининга мутаций ЛУ в Гвинеи. В этом случае следует обратить внимание на возможность применения для профилактики инфекций у детей препаратов, которые не получали их матери и которые не могут иметь перекрестной лекарственной устойчивости. Прежде всего, ингибиторы переноса цепи интегразы (ИПЦИ), обладающие высоким генетическим барьером лекарственной устойчивости [39]. ИПЦИ рекомендуются в качестве предпочтительных компонентов АРТ для старта лечения из-за их эффективности, безопасности и относительной простоты использования [37].

Заключение. В нашей работе показана крайне высокая встречаемость как серологических, так и молекулярно-генетических маркеров ВИЧ-инфекции. Особое внимание необходимо обратить на распространенность среди беременных женщин случаев выявления ВН ВИЧ более 1000 коп/мл, повышающей вероятность передачи вируса от матери к ребенку.

Еще одним фактором, влияющим на эффективность ППМР, выявленным в данной работе, была высокая распространенность PDR среди беременных женщин в Гвинеи. Высокая распространенность мутаций лекарственной устойчивости, обнаруженная в этом исследовании у беременных женщин, как у ранее не получавших АРТ, указывает на то, что применяемые в настоящее время в Гвинеи схемы лечения недостаточны для предотвращения вертикальной ВИЧ-инфекции. Наши результаты косвенно подтверждают необходимость включения ингибиторов интегразы в первую схему АРТ, особенно у беременных, рожениц и новорожденных. Кроме того, анализ распространенности мутаций лекарственной устойчивости среди беременных остается необходимым и обязательным этапом мониторинга пациенток с ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greener R. AIDS and macroeconomic impact. State of The Art; AIDS and Economics // *IAEN*. 2002. P. 49–55.
2. Walker N., Grassly N.C., Gamett G.P. et al. Estimating the global burden of HIV/AIDS: What do we really know about the HIV pandemic? // *Lancet*. 2004. No. 363. P. 2180–2185. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16511-2.
3. UNAIDS data 2020. UNAIDS. Jul 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>.
4. Taylor B.S., Sobieszczyk M.E., McCutchan F.E. The challenge of HIV-1 subtype diversity // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1590–1602. doi: 10.1056/NEJMc086373.
5. Trover R.M., Collins K.R., Abhara A. et al. Changes in human immunodeficiency virus type 1 fitness and genetic diversity during disease progression // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. P. 9006–9018. doi: 10.1128/JVI.79.14.9006-9018.2005.
6. Sackto N., Nakasujja N., Skolasky R.L. et al. HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 49, No. 5. P. 780–786. doi: 10.1086/605284.
7. Perno C.F., Moyle G., Tsoukas C. et al. Overcoming resistance to existing therapies in HIV-infected patients: The role of new antiretroviral drugs // *J. Med. Virol.* 2008. Vol. 80. P. 565–576. doi: 10.1002/jmv.21034. PMID: 18297706.
8. Bobkova M.R. HIV drug resistance (Drug-resistant HIV). Moscow: Chelovek, 2014. 288 p. (In Russ.).
9. WHO. HIV DRUG RESISTANCE REPORT 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>.
10. Aghokeng A.F., Monleau M., Eymard-Duvernay S. et al. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-Saharan Africa and Southeast Asia // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Vol. 58. P. 99–109; doi: 10.1093/cid/cit627.
11. Boender T.S., Kityo C.M., Boerma R.S. et al. Accumulation of HIV-1 drug resistance after continued virological failure on first-line ART in adults and children in sub-Saharan Africa // *J. Antimicrob. Chemother.* 2016. Vol. 71. P. 2918–2927. doi: 10.1093/jac/dkw218.
12. Avila-Rios S., Garcia-Morales C., Matias-Florentino M. et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey // *Lancet HIV*. 2016. Vol. 3. P. e579–e91; doi: 10.1016/S2352-3018(16)30119-9.
13. Bissio E., Barbás M.G., Bouzas M.B. et al. Pretreatment HIV-1 drug resistance in Argentina: results from a surveillance study performed according to WHO-proposed new methodology in 2014–15 // *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. Vol. 72. P. 504–510. doi: 10.1093/jac/dkw445.
14. Aghokeng A.F., Kouanfack C., Laurent C. et al. Scale-up of antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa is accompanied by increasing HIV-1 drug resistance mutations in drug-naïve patients // *AIDS*. 2011. Vol. 25. P. 2183–2188. doi: 10.1093/jac/dkw445.
15. Chung M.H., Silverman R., Beck I.A. et al. Increasing HIV-1 pretreatment drug resistance among antiretroviral-naïve adults initiating treatment between 2006 and 2014 in Nairobi, Kenya // *AIDS*. 2016. Vol. 30. P. 1680–1682. doi: 10.1097/QAD.0000000000001110.
16. Gupta R.K., Gregson J., Parkin N. et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis // *Lancet Infect Dis.* 2018. Vol. 18. P. 346–355. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30702-8.
17. Bekolo C.E., Soumah M.M., Tiemtore O.W. et al. Assessing the outcomes of HIV-infected persons receiving treatment for Kaposi sarcoma in Conakry-Guinea // *BMC Cancer*. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 806. doi: 10.1186/s12885-017-3771-x.
18. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
19. Lihana R.W., Ssemwanga D., Abimiku A., Ndembu N. Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review // *AIDS Rev.* 2012. Vol. 14. P. 83–100.
20. Nii-Trebi N.I., Brandful J.A.M., Ibe S. et al. Dynamic HIV-1 genetic recombination and genotypic drug resistance among treatment-experienced adults in northern Ghana // *J. Med. Microbiol.* 2017. Vol. 66, No. 11. P. 1663–1672. doi: 10.1099/jmm.0.000621.
21. Shchemelev A.N., Boumbaly S., Ostankova Y.V. et al. Prevalence of drug resistant HIV-1 forms in patients without any history of antiretroviral therapy in the Republic of Guinea // *J. Med. Virol.* 2023. Jan; Vol. 95, No. 1. e28184. doi: 10.1002/jmv.28184. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36175006.
22. Mugno N.R., Heffron R., Donnell D. et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples // *AIDS*. 2011. Vol. 25. P. 1887–1895. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a9338.
23. Sheffield J.S., Wendel G.D.J., McIntire D.D., Norgard M.V. The effect of progesterone levels and pregnancy on HIV-1 coreceptor expression // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. P. 20–31. doi: 10.1177/1933719108325510.
24. Weiser S.D., Young S.L., Cohen C.R. et al. Conceptual framework for understanding the bidirectional links between food insecurity and HIV/AIDS // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. P. 1729S–1739S. doi: 10.3945/ajcn.111.012070.
25. UNAIDS. UNAIDS 2019 Data [Internet]. *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*. 2019. P. 1–248. Available.
26. Weiser S.D., Leiter K., Bangsberg D.R. et al. Food insufficiency is associated with high-risk sexual behavior among women in Botswana and Swaziland // *PLoS Med.* 2007. Vol. 4. P1589–1597. doi: 10.1371/journal.pmed.0040260. from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf.

27. World Health Organization (WHO). Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision. 2010. P. 14. from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138528>.
28. Diouara A.A., Ndiaye H.D., Guindo I. et al. Antiretroviral treatment outcome in HIV-1 infected patients routinely followed up in capital cities and remote areas of Senegal, Mali and Guinea-Conakry // *J. Int. AIDS Soc.* 2014. Dec 18; Vol. 17, No. 1. P. 19315. doi: 10.7448/IAS.17.1.19315.
29. Start Free, Stay Free, AIDS Free [website]. Geneva: UNAIDS; 2020 [cited: 21/12/20]. from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Stay_free_vision_mission_En.pdf.
30. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets // *Molecular Biology and Evolution*. 2016. Vol. 33, No. 7. P. 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
31. Vingerhoets J., Peeters M., Azijn H. et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virological response to etravirine: multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data [abstract 24] // *Antiviral Therapy*. 2008. Vol. 13, Suppl. 3. A26.
32. Flor-Parra F., Pérez-Pulido A.J., Pachón J., Pérez-Romero P. The HIV type 1 protease L10I minor mutation decreases replication capacity and confers resistance to protease inhibitors // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; Vol. 27, No. 1. P. 65–70; doi: 10.1089/aid.2010.0072.
33. Barnard J.P., Huber K.D., Sluis-Cremer N. Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Hypersusceptibility and Resistance by Mutation of Residue 181 in HIV-1 Reverse Transcriptase // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019. Jul 25; Vol. 63, No. 8. P. e00676–19; doi: 10.1128/AAC.00676-19.
34. Tambuyzer L., Azijn H., Rimsky L.T. et al. Compilation and prevalence of mutations associated with resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *Antivir. Ther.* 2009. Vol. 14, No. 1. P. 103–109.
35. Moorhouse M., Maartens G., Venter W.D.F. et al. Third-Line Antiretroviral Therapy Program in the South African Public Sector: Cohort Description and Virological Outcomes // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2019. Jan 1; Vol. 80, No. 1. P. 73–78. doi: 10.1097/QAI.0000000000001883.
36. Mo H., King M.S., King K. et al. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, human immunodeficiency virus type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: mutation patterns and baseline correlates // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. P. 3329–3338. doi: 10.1128/JVI.79.6.3329-3338.2005.
37. Yendewa G.A., Sahr F., Lakoh S. et al. Prevalence of drug resistance mutations among ART-naïve and -experienced HIV-infected patients in Sierra Leone // *J. Antimicrob. Chemother.* 2019. Vol. 74, No. 7. P. 2024–2029.
38. Boyce C.L., Sils T., Ko D. et al. Maternal Human Immunodeficiency Virus (HIV) Drug Resistance Is Associated With Vertical Transmission and Is Prevalent in Infected Infants // *Clin. Infect. Dis.* 2022. Jun 10; Vol. 74, No. 11. P. 2001–2009. doi: 10.1093/cid/ciab744.
39. World Health Organization. Update of Recommendations on First- and Second-Line Antiretroviral Regimens Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019. Report No: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
40. Scarsi K.K., Havens J.P., Podany A.T. et al. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety // *Drugs*. 2020. Nov; Vol. 80, No. 16. P. 1649–1676. doi: 10.1007/s40265-020-01379-9.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 12.05.2023 г.

Авторство: Концепция и план исследования — Ю. В. Останкова, Е. В. Эсауленко, А. В. Семенов, Арег А. Тотолян. Сбор данных — Т. А. Л. Балде, С. Бумбали, Д. Э. Валутите, Е. Б. Зуева, В. В. Скворода, Д. А. Васильева, Е. В. Ануфриева, Е. В. Астапчик, О. В. Арбузова. Анализ данных и заключение выводов — Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, Е. Н. Серикова, А. Н. Щемелев, В. С. Давыденко. Подготовка рукописи — Ю. В. Останкова, А. В. Семенов, Д. Э. Валутите, Е. Б. Зуева, Е. Н. Серикова, А. Н. Щемелев, Арег А. Тотолян.

Сведения об авторах:

Терно Амаду Лабэ Балде (Thierno Balde) — сотрудник Научно-исследовательского института прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика;

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvldorm@gmail.com;

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shennal1@yandex.ru;

Санаба Бумбали — кандидат медицинских наук, заведующий аспирантурой Научно-исследовательского института прикладной биологии Гвинеи; г. Киндия, Гвинейская Республика, директор CIRP, г. Нзерекаре, Гвинейская Республика;

Валутите Диана Эдуардовна — врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: dianavalutite008@gmail.com;

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vladimir_david@mail.ru;

Серикова Елена Николаевна — научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: genista.bio@gmail.com;

- Зуева Елена Борисовна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ezueva75@mail.ru;
- Ануфриева Екатерина Владимировна* — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kate.an21@yandex.ru;
- Скворода Всеволод Валерьевич* — младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: sevask94@gmail.com;
- Васильева Дарья Александровна* — младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: daryavasilek@yandex.ru;
- Эсауленко Елена Владимировна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: eve-grpmu@mail.ru;
- Семенов Александр Владимирович* — доктор биологических наук, директор Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций федерального бюджетного учреждения науки Научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;
- Тотolian Арег Артемович* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий кафедрой иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru.