

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ШТАММОВ ВИЧ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ОТ ПАЦИЕНТА К ПАЦИЕНТУ НА ТЕРРИТОРИИ 6 СУБЪЕКТОВ РОССИИ

Ладная Н.Н., Богословская Е.В., Суханова А.Л., Буйнова Д.А., Буравцова Е.В., Башкирова Л.Ю., Браславская С.И., Ибрагимова С.Х., Мещерякова Н.В., Леготина Е.В., Султанов Л.В., Демьяненко Э.Р., Панова Т.А., Емельянова Л.П., Дятлова Н.Н., Яковлева Е.В., Масевкина И.В., Жукова Е.В., Передельская Г.И., Карнаухова Л.П., Демина Г.Н., Селикова С.Ю., Нарсия Р.С., Кравченко А.В., Покровский В.В., Шипулин Г.А.

ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, Ульяновский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Ульяновск, Россия, Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия, Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Волгоград, Россия, Саратовский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Саратов, Россия, Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия, Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Цель

Оценить уровень распространенности резистентности к антиретровирусным препаратам (АРВ препаратам) среди недавно инфицированных ВИЧ в 6 регионах РФ и не имевших опыта получения АРВ препаратов.

Методы и методы

В качестве объекта исследования выступали люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), не имевшие опыта получения антиретровирусных препаратов и проживающие в 6 регионах участников исследования. Участники исследования были отобраны в территориальных центрах СПИД, к ним относились инфицированные ВИЧ в течение 2005-2007 гг., а также молодые беременные женщины, у которых впервые ВИЧ-инфекция была выявлена в 2006-2007 гг. Образцы плазмы людей живущих с ВИЧ (ЛЖВ) были подвергнуты секвенированию. При секвенировании были использованы зарегистрированные в РФ коммерческие наборы для определения резистентности к АРВ препаратам ViroSeq HIV-1 Genotyping (Abbott). Кроме того, использованы программы интерпретации результатов генотипирования ViroSeq® фирмы Abbott и Stanford HIVdb. Было протестировано 297 образцов плазмы крови ЛЖВ, в том числе 55 образцов из Алтайского края, 107 – из Волгоградской области, 38 – из Иркутской области, 13 – из Ленинградской области, 14 – из Саратовской области и 70 – из Ульяновской области. Из них нуклеотидную последовательность

гена *pol* ВИЧ-1 удалось определить в 257 (86,5%) образцах, 40 образцов дали отрицательный результат полимеразной цепной реакции. Были проанализированы результаты секвенирования 257 образцов от недавно инфицированных ВИЧ.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил 27 лет (17-54 года). 65% участников исследования были инфицированы ВИЧ при гетеросексуальных контактах и 33% при употреблении наркотиков нестерильным инструментарием. Среди мутаций высокого уровня устойчивости была выявлена замена K103N в гене обратной транскриптазы, обнаруженная у двух мужчин 27 лет, жителей Волгоградской области. Мужчины были инфицированы при гетеросексуальных контактах, впервые получили положительный результат исследования на ВИЧ в 2007 г, и имели отрицательный результат тестирования в 2006 г. Мутация K103N чаще всего возникает в ответ на терапию эфавиренцем и вызывает перекрестную устойчивость высокого уровня ко всем нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Большинство из всех обнаруженных мутаций относятся к вторичным мутациям устойчивости, т.е. сами по себе не влияют на устойчивость ВИЧ-1 к АРВ препаратам, но могут вызывать резистентность к АРВ препаратам в сочетании с первичными мутациями. Из вторичных мутаций устойчивости, опосредующих менее выраженную лекарственную устойчивость (ЛУ), нами выявлялась мутация M46I/L в гене протеазы (в трех случаях) и мутация T69S в гене обратной транскриптазы (в двух случаях). В программном обеспечении ViroSeq[®] аминокислотные замены M46I/L расцениваются как вызывающие возможную резистентность к нельфинавиру, однако, согласно базе данных Стэнфордского университета, они могут обуславливать устойчивость низкого уровня и к атазанавиру, а также незначительно снижать чувствительность ВИЧ-1 и к некоторым другим ингибиторам протеазы. Мутации M46I/L в гене протеазы были обнаружены у жителей Волгоградской и Иркутской областей, которые были инфицированы ВИЧ при употреблении наркотиков и впервые выявлены с ВИЧ в 2006 и 2007 гг. Мутация T69S в гене обратной транскриптазы программным обеспечением ViroSeq[®] была отнесена к мутациям, потенциально приводящим к развитию устойчивости к АРВ препарату из группы НИОТ - зальцитабину (ddC). Однако препарат зальцитабин в 2006 г. был снят с производства и в настоящее время не используется для лечения больных ВИЧ-инфекцией. В связи с этим обнаруженная мутация T69S не имеет значения для решения вопроса о назначении или изменении схемы ВААРТ. Программа Стэнфордского Университета (<http://hivdb6.stanford.edu>) интерпретирует замену T69S как полиморфизм в 69-ом кодоне обратной транскриптазы. Доля вариантов ВИЧ-1, содержащих мутации V77I и A62V, среди 220 последовательностей подтипа А, составила 71% (157 образцов).

Выводы

В целом в исследуемых регионах РФ передающаяся лекарственная устойчивость ВИЧ-1 высокого уровня встречалась с низкой частотой – 0,8% (ЛУ к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы) и выражалась наличием мутации K103N в гене обратной транскриптазы. Лекарственная устойчивость низкого уровня, направленная на препараты класса ингибиторов протеазы (нелфинавир и атазанавир) обнаружена у 3 ЛЖВС (1,2%), и была вызвана заменами M46I и M46L в гене протеазы. Суммарный уровень устойчивости, включающей также и ЛУ низкого уровня, составил 1,9%. Случаи передачи множественно-устойчивых штаммов ВИЧ-1 не обнаружены. Обнаружена высокая частота встречаемости в РФ варианта ВИЧ-1 подтипа А, одновременно несущего полиморфизм V77I в гене протеазы и A62V в гене обратной транскриптазы, что, по-видимому, непосредственно не влияет на степень лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Наиболее высокий уровень распространенности штаммов ВИЧ, резистентных к АРВ препаратам обнаружен в Волгоградской области, имеющей среди всех исследованных регионов самую длительно развивающуюся эпидемию ВИЧ-инфекции и наиболее продолжительный опыт применения антиретровирусных препаратов. В Волгоградской области устойчивость ВИЧ-1 высокого уровня встречалась в 2,1% случаев, а суммарный уровень устойчивости, включающей также и ЛУ низкого уровня, составил 4,3%.

Исследование проведено в рамках проекта «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимо к ВИЧ/СПИД и туберкулезу», финансируемого Глобальным фондом по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.