

УДК 615.015.8:616.98(571.63)

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68



Промежуточные результаты оценки лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края

Е.В. Маркелова¹, С.Н. Бениова^{1,2,3}, С.В. Кныш¹, И.С. Горелова^{2,3}, З.В. Огнева¹,
В.С. Елисеева^{1,3}, Е.А. Чагина¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

³ Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Цель: охарактеризовать лекарственную устойчивость и генетическое разнообразие ВИЧ-1 у пациентов, проживающих на территории Приморского края, в 2024 году. **Материалы и методы.** Проведен анализ биологического материала 122 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре СПИД ГБУЗ Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток), с целью выявления лекарственной устойчивости к 4 основным группам антиретровирусных препаратов. **Результаты.** Выявлен высокий удельный вес A6 (44,3%) B (28,7%) и C (8,2%) генетических вариантов ВИЧ-1 у обследованных пациентов, при этом вероятность наличия лекарственной устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы в 10 раз выше при субтипе B, в сравнении с субтипом A6 ($OR = 10,5$). В отношении ингибиторов интегразы значительно чаще лекарственная устойчивость выявлялась в группе пациентов с B субтипом ВИЧ-1 ($OR = 38,1$). В 19,7% случаев в общей выборке пациентов обнаружена устойчивость к одной группе препаратов, в 9% – к 2; в 2,5% – к 3 группам препаратов. В 8,2% случаев выявлялась рекомбинантная форма A6/CRF02_AG. В 10,6% определены различные генетические варианты ВИЧ-1, которые можно классифицировать как новые рекомбинантные или уникальные формы. **Заключение.** Результаты демонстрируют тенденцию к росту рекомбинантных типов ВИЧ-1 в регионе, изменение общего генетического ландшафта субтипов ВИЧ с наличием достоверных различий по связи мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к некоторым группам препаратов антиретровирусной терапии при B и не-B субтипах ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, антиретровирусная терапия, секвенирование, генетические варианты, СПИД

Поступила в редакцию: 28.11.2024. Получена после доработки: 02.12.2024. Принята к публикации: 06.12.2024

Для цитирования: Маркелова Е.В., Бениова С.Н., Кныш С.В., Горелова И.С., Огнева З.В., Елисеева В.С., Чагина Е.А.

Промежуточные результаты оценки лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2024;4:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68

Для корреспонденции: Кныш Сергей Васильевич, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690001, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID 0000-0003-4571-1749; тел.: 8 (423) 245-16-50, e-mail: knysh.sv@tgmu.ru

Assessment of drug resistance among HIV-infected patients in Primorye Krai: Interim results

E.V. Markelova¹, S.N. Beniova^{2,3}, S.V. Knysh¹, I.S. Gorelova^{2,3}, Z.V. Ogneva¹,
V.S. Eliseeva^{1,3}, E.A. Chagina¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

³ Regional hospital № 2, Vladivostok, Russia

Objective. To describe the drug resistance and genetic diversity of HIV-1 among patients in Primorsky Krai in 2024. **Materials and methods.** A biological material analysis was conducted on 122 HIV-infected patients under dispensary observation at the at the AIDS Center of Regional Hospital No. 2 (Vladivostok, Russia) in order to identify the drug resistance to four main classes of antiretroviral agents. **Results.** A high prevalence of genetic variants A6 (44.3%), B (28.7%), and C (8.2%) of HIV-1 was observed among the examined patients. The likelihood of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance was found to be tenfold higher in subtype B compared to subtype A6 ($OR = 10.5$). The integrase inhibitor resistance was significantly more frequently detected in the subgroup of patients with HIV-1 subtype B ($OR = 38.1$). In the overall patient sample, the drug resistance was identified in 19.7% of cases for one group of antiretroviral medications, in 9% for two groups, and in 2.5% for three groups of medications. A recombinant form A6/CRF02_AG was detected in 8.2% of cases. Additionally, 10.6% of cases exhibited various genetic variants of HIV-1 which can be classified as new recombinant or unique forms. **Conclusion.** The results demonstrate a rising trend in recombinant types of HIV-1 within the region, reflecting changes in the overall genetic landscape of HIV subtypes, with significant variations in the mutation patterns associated with drug resistance across certain groups of antiretroviral therapy in both B and non-B subtypes of HIV.

Keywords: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, sequencing, genetic variants, AIDS

Received 28 November 2024; Revised 2 December 2024; Accepted 6 December 2024

For citation: Markelova E.V., Beniova S.N., Knysh S.V., Gorelova I.S., Ogneva Z.V., Eliseeva V.S., Chagina E.A. Antiretroviral resistance testing results in patients with HIV living in the Primorye Krai. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:63–68. doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-63-68

Corresponding author: Sergey V. Knysh, PhD, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID 0000-0003-4571-1749; phone: 8 (423) 245-16-50, e-mail: knysh.sv@tgmu.ru

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается серьезным вызовом для систем здравоохранения во всем мире. По данным информационного бюллетеня ЮНЭЙДС 2024 года, общее число людей, живущих с ВИЧ, в 2023 году во всем мире составило 39,9 млн человек, при этом новых случаев за прошедший календарный год было выявлено 1,3 млн. Тот факт, что более 30 млн человек находятся на антиретровирусной терапии (АРТ), позволил сократить уровень смертности от связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита заболеваний до 630 000 человек в 2023 году, в то время как в 2004 году это значение составляло 2,1 млн, а в 2010 году – 1,3 млн случаев [1]. Среди препаратов для АРТ выделяют несколько классов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ, NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ, NNRTI), ингибиторы протеазы (ИП, PI), ингибиторы интегразы (ИИ, INSTI) и ингибиторы слияния. Различные типы препаратов влияют на разные механизмы развития ВИЧ-инфекции и позволяют достигать максимальной эффективности в контроле ВИЧ. Несмотря на это, наблюдается тенденция к росту числа случаев лекарственной устойчивости у ВИЧ, что связано с высокой скоростью репликации и мутаций вируса, а наравне с этим растет число людей, способных к передаче штаммов ВИЧ, резистентных к АРТ [2].

Всех людей, несущих резистентные штаммы ВИЧ, можно условно разделить на две категории: 1) пациенты, кто получал АРТ и у которых развилась резистентность по различным причинам, в частности при нарушении схемы АРТ или недостаточных дозировках; 2) те, кто изначально был инфицирован устойчивыми штаммами ВИЧ. Учитывая высокую скорость мутаций ВИЧ-1 – одна нуклеотидная замена за каждый цикл репликации, – через несколько недель после заражения появляются многочисленные варианты, родственные первоначальному штамму, послужившему причиной для инфекции. При наличии устойчивости к одному противовирусному препарату наблюдается снижение эффективности и других представителей данной группы АРТ [3].

Несмотря на влияние географического фактора на циркуляцию и распространенность схожих штаммов ВИЧ, характер эпидемиологической картины меняется и все больше приобретает картину пандемии. Согласно актуальным рекомендациям, определение лекарственной устойчивости проводится только в случае малоэффективной АРТ. Однако регистрируются гетерогенные штаммы ВИЧ, устойчивые к различным группам противовирусных препаратов [4].

Цель настоящего исследования состояла в характеристике лекарственной устойчивости и генетического разнообразия ВИЧ-1 у пациентов, проживающих на территории Приморского края в 2024 году.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе результатов молекулярно-генетического исследования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ГБУЗ «Краевая клиническая больница» № 2. В изучаемую когорту случайным образом включены пациенты, имеющие вирусологический и иммунологический неуспех терапии, и пациенты, не получавшие АРТ ранее («наивные»). Учитывая продолжающийся набор пациентов в исследование, на момент подготовки публикации были проанализированы данные 122 пациентов. Протокол исследования был одобрен на заседании междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 25.11.2024 г.).

При исследовании лекарственной устойчивости ВИЧ-1 для выделения нуклеиновых кислот, проведения реакции обратной транскрипции (ОТ), полимеразной цепной реакции (ПЦР), реакции циклического секвенирования использована тест-система «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя. Исследованию был подвергнут ген, кодирующий протеазу ВИЧ (1–99-й кодоны), и две трети гена, кодирующего обратную транскриптазу (1–270 кодоны), а также ген, кодирующий интегразу ВИЧ. Для проведения автоматического определения последовательностей методом капиллярного электрофореза использован генетический анализатор AB 3500 (Applied Biosystems, США). Анализ полученных хроматограмм секвенсов проводился с использованием компьютерной программы «Sequencing Analysis» v 5.4. Для выявления и анализа мутаций лекарственной резистентности ВИЧ использована программа «SeqScape» v 2.7. Полученные консенсусные последовательности сравнивались с референсными с помощью базы данных Стэнфордского университета, находящейся в свободном доступе. Для определения субтипов ВИЧ дополнительно использовались программы «Comet HIV-1» и «REGA HIV-1 Subtyping Tool» v 3.0. Для изучения нуклеотидных последовательностей гена интегразы использовали российскую базу данных «АмплиСенс: Resist», находящуюся в открытом доступе.

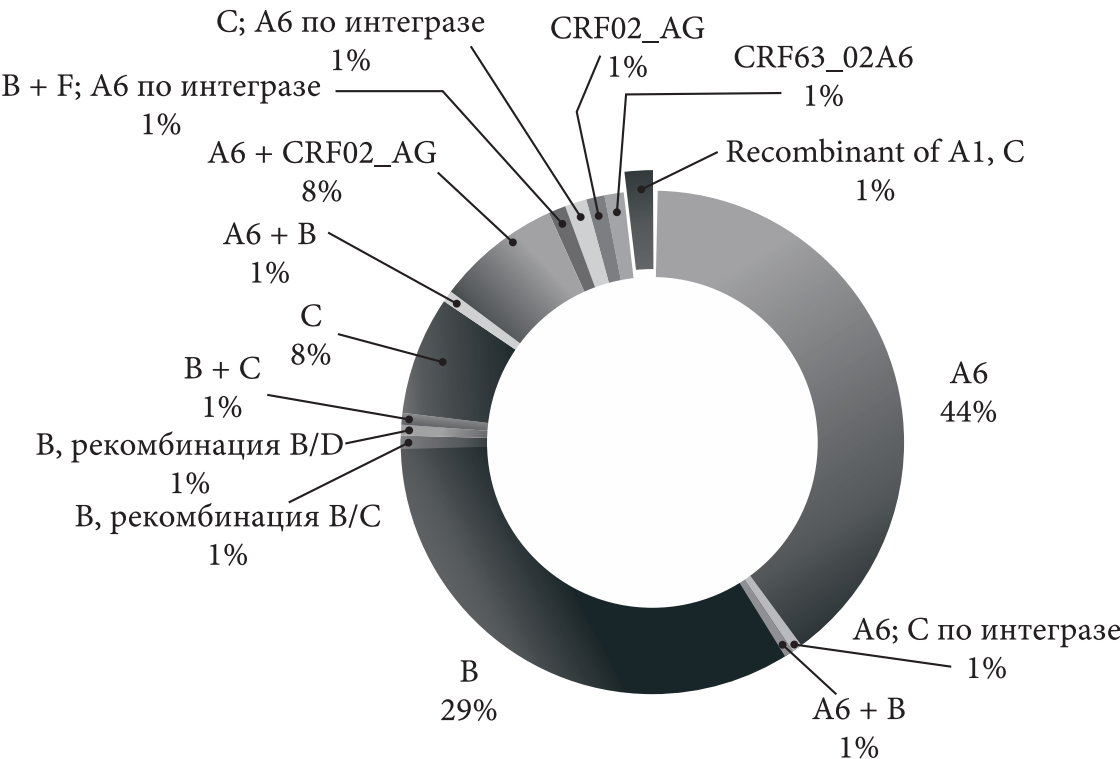


Рис. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 у пациентов, проживающих в Приморском крае.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics методами описательной статистики. В ряде случаев применялись методы непараметрической статистики, описания отношения шансов и корреляционный анализ.

Результаты исследования

При определении генетического варианта ВИЧ в 44,3% случаев определен вариант A6, 28,7% – B; 8,2% – C. Среди рекомбинантных форм наиболее часто встречающимся являлся A6/CRF02_AG, который выявлен у 10 пациентов (8,2%). Общая картина распространения генетических вариантов ВИЧ-1 представлена на рисунке.

При оценке частоты выявления лекарственной резистентности обнаружены 8,2% случая резистентности (10 человек) к ингибиторам протеазы; 7,4% (9 человек) к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы; 18% (22 человека) к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. У 14 человек (11,4%) выявлена лекарственная устойчивость к ингибиторам интегразы, однако в 35,2% случаев результат не был установлен по причине отсутствия ПЦР-продукта.

Учитывая высокую долю случаев A6 и B генетических вариантов ВИЧ-1 у данных пациентов, был проведен анализ встречаемости различных вариантов лекарственной устойчивости в данных группах. Достоверных различий между распространенностью лекарственной устойчивости к ингибиторам протеазы

и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы выявлено не было.

При сравнении встречаемости лекарственной устойчивости к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, вероятность ее наличия в 10 раз выше при генетическом варианте B, в сравнении с вариантом A6 (OR = 10,5). Схожая картина наблюдалась и в отношении ингибиторов интегразы – значительно чаще лекарственная устойчивость наблюдалась в группе пациентов с B генетическим вариантам ВИЧ-1 (OR = 38,1).

В 19,7% случаев в общей выборке пациентов была выявлена устойчивость к одной группе препаратов (24 человека), в 9% – к 2 (11 человек); в 2,5% (3 человека) – к 3 группам препаратов (табл.).

Обсуждение полученных данных

Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в 2024 году различается с ранее полученными в регионе данными [5]. В сопоставимом по выборке исследовании, проведенном в период с 2013 по 2019 г., было установлено преобладание генетического варианта B (54,8%), A1 (22,6%), C (16,9%). На долю иных рекомбинантных вариантов пришлось 5,7% случаев. Данная тенденция демонстрирует выраженное изменение генетического ландшафта ВИЧ-инфекции в Приморском крае как за счет роста рекомбинантных неклассифицированных вариантов, так и изменения общей доли основных генетических субтипов ВИЧ-1. Подобные

Таблица

Случаи сочетанной лекарственной устойчивости

Генетический вариант ВИЧ-1	№	ЛУ к ИП	ЛУ к НИОТ	ЛУ ННИОТ	ЛУ к ИИ
A6	1	Нет	FTC – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – L ETR – PL EFV – H NVP – H DOR – L	Нет
	114	Нет	Нет	RPV – L EFV – H ETR – PL NVP – H DOR – L	BIC – PL DTG – PL EVG – H RAL – PL CAB – L
B	8	ATV/r – PL FPV/r – PL IDV/r – PL LPV/r – PL NFV/r – L SQV/r – PL TPV/r – PL	Нет	Нет	EVG – I RAL – I CAB – L
	126	NFV/r – PL TPV/r – L	Нет	EFV – PL ETR – PL NVP – PL RPV – L	Нет
	167	Нет	TDF – PL FTC – H AZT – I D4T – I DDI – H 3TC – H ABC – I	EFV – H ETR – PL NVP – H RPV – L DOR – I	Нет
	42	Нет	TDF – I FTC – H AZT – H D4T – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – H ETR – H EFV – H NVP – H DOR – PL	EVG – PL RAL – PL
	148	Нет	TDF – H FTC – L D4T – H DDI – H 3TC – L ABC – H	EFV – H ETR – I NVP – H RPV – I	EVG – PL RAL – PL
	135	Нет	Нет	EFV – H NVP – H	EVG – PL RAL – PL
	146	Нет	Нет	ETR – PL RPV – L	EVG – PL RAL – PL
	158	Нет	Нет	EFV – L ETR – PL NVP – I RPV – I DOR – PL	EVG – L RAL – L
B + C	175	ATV/r – L FPV/r – L IDV/r – I LPV/r – L NFV/r – ISQV/r – I TPV/r – I	TDF – L FTC – H D4T – L DDI – L 3TC – H ABC – I	Нет	Нет
C	10	NFV/r – PL TPV/r – L	FTC – H DDI – H 3TC – H ABC – H	RPV – H ETR – I EFV – H NVP – H DOR – I	Нет

C	145	Нет	TDF – H FTC – H D4T – H DDI – H 3TC – H ABC – H	EFV – H NVP – H DOR – I	BIC – H DTG – H EVG – H RAL – H CAB – H
---	-----	-----	--	-------------------------------	---

Примечание: степень лекарственной устойчивости: PL – potential low; L – low; I – intermediate; H – high.

Наименование препаратов: 3TC – ламивудин; ABC – абакавир; ATV/r атазанавир + ритонавир; AZT – азидотимидин; BIC – биктегравир; CAB – каботегравир; D4T – ставудин; DDI – диданозин; DOR – доравирин; DTG – долутегравир; EFV – эфавиренз; ETR – этравирин; EVG – элвитегравир; FPV/r – фосампренавир + ритонавир; FTC – эмтрицитабин; IDV/r – индинавир + ритонавир; LPV/r – лопинавир + ритонавир; NFV/r – нелфинавир + ритонавир; NVP – невирапин; RAL – ралтегравир; RPV – рилпивирин; SQV/r – саквинавир + ритонавир; TDF – тенофовира дизопроксил фумарат; TPV/r – типранавир + ритонавир.

выводы были сделаны В.Е. Екушовым и соавт. [6], но в данном случае выборка в 36 человек не позволяла сделать достоверных заключений. О тенденциях к росту числа случаев рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Приморского края говорят и результаты М.Р. Халикова и соавт. [7]. Среди 127 обследованных за период 2021 и 2023 годов ими было выявлено сравнимое распределение основных вариантов ВИЧ-1 (A6 – 40,9%; B – 29,9%, C – 6,3%), однако количество иных рекомбинантов составило 22,9%.

В целом рост числа случаев А-субтипов ВИЧ-1 является общемировой тенденцией. Так, при оценке генетических вариантов ВИЧ 653 013 человек, живущих с ВИЧ-инфекцией из 122 стран за период 2010–2021, установлен рост субтипа А и С [8]. При этом рост числа случаев не-В субтипов ВИЧ-1 важен не только с позиции оценки эпидемиологического процесса, но и с позиции контроля ВИЧ-инфекции. Описано множество случаев различного терапевтического ответа на АРТ у пациентов с не-В субтипом ВИЧ, которые проявляются в ресупрессии вируса, несмотря на наличие мажорных мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью [9]. Подобные данные подтверждают необходимость углубленного изучения вопроса распространенности мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, фенотипической картины заболевания и терапевтического эффекта АРТ у каждого отдельного пациента.

Нами установлено преобладание мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к ННИОТ, у пациентов с В-генетическим вариантом ВИЧ-1. Однако по данным S. Lambert-Niclot и соавт. [10], именно не-В субтипы чаще имеют подобные мутации. Схожие различия результатов зафиксированы и в отношении ингибиторов интегразы, которые не обладают выраженным генетическим разнообразием, зависящим от субтипа ВИЧ [10].

Заключение

Полученные предварительные результаты оценки генетических вариантов и лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, проживающих на территории Приморского края, за 2024 год демонстрируют тенденцию к росту рекомбинантных типов ВИЧ-1 в регионе,

изменение общего генетического ландшафта субтипов ВИЧ, с наличием достоверных различий по ассоциации мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к некоторым группам АРТ, с генетическим вариантом вируса. Углубленный анализ распространенности мутаций в популяции, оценка фенотипической картины инфекции, эпидемиологических характеристик и клинического ответа на АРТ является актуальным для региональной системы здравоохранения. Комплексный анализ генетического ландшафта ВИЧ на территории различных регионов и стран позволит охарактеризовать общие тенденции в эпидемиологии ВИЧ-инфекции, что может служить источником ценных данных для планирования стратегии применения антиретровирусной терапии в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: данное исследование выполнено за счет средств ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МЕВ, БСН, КСВ

Сбор и обработка материала – ЕВС, ГИС, ОЗВ

Статистическая обработка – КСВ, ЧЕА

Написание текста – КСВ, ГИС, ЕВС

Редактирование – МЕВ, БСН

Литература / References

- UNAIDS. Fact sheet 2024. Доступ по ссылке: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet-en.pdf (дата обращения: 27.11.2024).
- Kitayimbwa JM, Mugisha JYT, Saenz RA. Estimation of the HIV-1 backward mutation rate from transmitted drug-resistant strains. *Theor Popul Biol*. 2016;112:33–42. doi: 10.1016/j.tpb.2016.08.001
- Sun Z, Lan Y, Liang S, Wang J, Ni M, Zhang X, et al. Prevalence of doravirine cross-resistance in HIV-infected adults who failed first-line ART in China, 2014–18. *J. Antimicrob. Chemother*. 2022;77:1119–24. doi: 10.1093/jac/dkac016
- Nastri BM, Pagliano P, Zannella C, Folliero V, Masullo A, Rinaldi L, et al. HIV and drug-resistant subtypes. *Microorganisms*. 2023;11:221. doi: 10.3390/microorganisms11010221
- Елисеева В.С., Кругляк С.П., Коваленко Г.В., Коротких Л.А. Характеристика мутаций лекарственной устойчиво-

- сти вируса иммунодефицита человека 1-го типа на территории Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;3:71–5. [Eliseeva VS, Kruglyak SP, Kovalenko GV, Korotkich LA. Characterization of the mutations of resistance of HIV-1 on the territory of Primorsky territory. *Pacific Medical Journal*. 2019;3:71–5 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.71-75
6. Екушов В.Е., Тотменин А.В., Максименко Л.В., Сивай М.В., Халиков М.Р., Горелова И.С., и др. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Приморского края. *Журнал инфектологии*. 2023;2: 38–9. [Ekushov VE, Totmenin AV, Maksimenko LV, Sivai MV, Khalikov MR, Gorelova IS, et al. Genetic diversity of HIV-1 in the Primorsky Territory. *Journal of Infectology*. 2023;2: 38–9 (In Russ.)].
7. Халиков М.Р., Екушов В.Е., Тотменин А.В., Готфрид Л.Г., Скляр Л.Ф., Соловьева Н.П., и др. Вклад рекомбинационной изменчивости ВИЧ в формирование популяции ВИЧ-1, циркулирующих в Приморском крае. *Юг России: экология, развитие*. 2023;4:125–33. [Halikov MR, Ekushov VE, Totmenin AV, Gotfrid LG, Sklyar LF, Soloveva NP, et al. The role of recombination variability to the formation of the population the HIV-1 population circulating in the Primorsky Kray, Russia. *South of Russia: Ecology, Development*. 2023;4:125–33 (In Russ.)]. doi: 10.18470/1992-1098-2023-4-125-133
8. Nair M, Gettins L, Fuller M, Kirtley S, Hemelaar J. Global and regional genetic diversity of HIV-1 in 2010–21: systematic review and analysis of prevalence. *Lancet Microbe*. 2024;5(11):100912. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00151-4
9. Singh K, Flores JA, Kirby KA, Neogi U, Sonnerborg A, et al. Drug resistance in non-B subtype HIV-1: impact of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Viruses*. 2014;6(9):3535–62. doi: 10.3390/v6093535
10. Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, Fofana D, Soulie C, Fourati S, et al. Rilpivirine, emtricitabine and tenofovir resistance in HIV-1-infected rilpivirine-naïve patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1086–9. doi: 10.1093/jac/dkt463