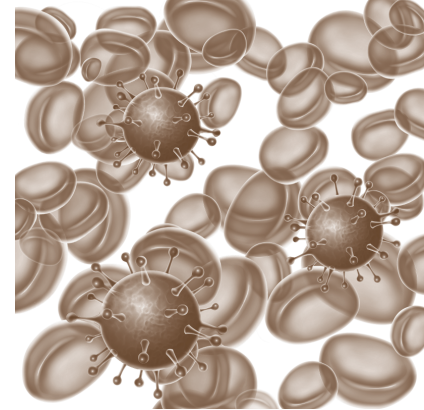


# Резистентность ВИЧ-1 к препаратам первой линии антиретровирусной терапии



Капустин Д.В.<sup>1, 2</sup>, Краснова Е.И.<sup>1, 2</sup>, Налимова Т.М.<sup>3</sup>, Крикливая Н.П.<sup>3</sup>, Халиков М.Р.<sup>3</sup>, Екушов В.Е.<sup>3</sup>, Тотменин А.В.<sup>3</sup>, Готфрид Л.Г.<sup>3</sup>, Гашникова М.П.<sup>3</sup>, Сивай М.В.<sup>3</sup>, Хохлова Н.И.<sup>1, 2</sup>, Демченко С.В.<sup>2</sup>, Ульянова Я.С.<sup>2</sup>, Гашникова Н.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630099, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1», 630099, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор» Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

**Цель** исследования – анализ резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии у ВИЧ-инфицированных на фоне применения схем антиретровирусной терапии (АРТ) с различным генетическим барьером к лекарственной устойчивости.

**Материал и методы.** Выполнено обследование 271 больного с диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях заболевания, в возрасте от 21 года до 59 лет, наблюдавшихся в 2018–2022 гг. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» г. Новосибирска и получавших АРТ.

**Критерии включения** пациентов в исследование: выявленная вирусологическая неэффективность на фоне ранее проводимой успешной АРТ препаратами первой линии, когда в течение 3–6 мес регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ. Выполнен ретроспективный анализ степени приверженности пациентов АРТ по следующим критериям: отсутствие пропусков приема препарата – высокая степень приверженности; однократные пропуски – средняя; прерывание схемы лечения более чем на 7 дней – низкая. У всех больных оценивали пути инфицирования ВИЧ, показания к обследованию, принадлежность к группам риска заражения. На базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» проведено исследование ВИЧ-1 на лекарственную устойчивость и генотипирование.

**Результаты.** По совокупности всех зарегистрированных мутаций ВИЧ-1 резистентные варианты выявлены у 148 (54,6%) из 271 больного с вирусологической неудачей АРТ. Чаще других регистрировали сочетание мутаций к препаратам из группы нуклеозидных (НИОТ) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – в 89 (60,1%) из 148 случаев. Наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы: TDF + 3TC + LPV/r – 4 (9,8%) из 41 случая резистентности и TDF + 3TC + DTG – 8 (16,7%) из 48 случаев, что ниже, чем в группах с ABC + 3TC + EFV и TDF + 3TC + EFV ( $p < 0,05$ ).

У 237 больных проведено генотипирование ВИЧ-1, выявлены 4 генетических варианта: субтип А (14,7%), субтип В (1,3%), CRF63\_02A (81,9%) и рекомбинантные варианты, образованные с участием субтипа А и CRF02\_AG (1,7%), CRF03\_AB (0,4%). Резистентные варианты ВИЧ-1 чаще встречались у инфицированных CRF63\_02A – 121 (62,4%) из 194 по сравнению с другими генотипами вируса – 10 (23,3%) из 43 ( $p < 0,001$ ). Все выявленные случаи резистентности к препаратам из группы ингибиторов протеазы и интегразы были зарегистрированы только для CRF63\_02A6 ВИЧ-1.

**Заключение.** Установлено широкое распространение в Новосибирской области рекомбинантного ВИЧ CRF63\_02A (81,9%) среди ВИЧ-инфицированных с вирусологической неэффективностью АРТ. Показана высокая частота регистрации мутаций резистентности при этом генетическом варианте ВИЧ-1 (62,4%) по сравнению с другими вариантами (23,3%). В связи с этим требуется проведение обследования для определения резистентности ВИЧ у пациентов с вирусологической неудачей на фоне АРТ. Рекомендовано внедрение скрининга первичной лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов из групп риска с учетом уровня приверженности АРТ.

## Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция;  
ВИЧ-1;  
резистентность;  
генетический барьер к устойчивости;  
антиретровирусная терапия;  
мутации;  
приверженность терапии

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Концепция и план исследования – Капустин Д.В., Краснова Е.И., Гашникова Н.М.; выполнение исследований – Налимова Т.М., Халиков М.Р., Крикливая Н.П., Екушов В.Е., Гашникова М.П., Тотменин А.В.; сбор данных – Капустин Д.В., Демченко С.В., Сивай М.В.; анализ данных и формулирование выводов – Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Гашникова Н.М., Сивай М.В., Ульянова Я.С., Готфрид Л.Г.; подготовка рукописи – Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Гашникова Н.М.

**Для цитирования:** Капустин Д.В., Краснова Е.И., Налимова Т.М., Крикливая Н.П., Халиков М.Р., Екушов В.Е., Тотменин А.В., Готфрид Л.Г., Гашникова М.П., Сивай М.В., Хохлова Н.И., Демченко С.В., Ульянова Я.С., Гашникова Н.М. Резистентность ВИЧ-1 к препаратам первой линии антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-79-87>

Статья поступила в редакцию 13.01.2023. Принята в печать 23.06.2023.

## HIV-1 resistance to first-line antiretroviral therapy

*Kapustin D.V.<sup>1,2</sup>, Krasnova E.I.<sup>1,2</sup>, Nalimova T.M.<sup>3</sup>, Krikliyaya N.P.<sup>3</sup>, Khalikov M.R.<sup>3</sup>, Ekushov V.E.<sup>3</sup>, Totmenin A.V.<sup>3</sup>, Gotfrid L.G.<sup>3</sup>, Gashnikova M.P.<sup>3</sup>, Sivay M.V.<sup>3</sup>, Khokhlova N.I.<sup>1,2</sup>, Demchenko S.V.<sup>2</sup>, Ulyanova Ya.S.<sup>2</sup>, Gashnikova N.M.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> City Infectious Clinical Hospital No. 1, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, 630559, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

**The aim** of the study was to analyze the resistance of HIV-1 to the first-line antiretroviral drugs in HIV-infected people and adherence to antiretroviral therapy (ART) regimens with various genetic barriers to drug resistance.

**Material and methods.** A study cohort included 271 patients diagnosed with different stages of HIV-infection who visited Center for the Prevention and Control of AIDS as part of the City Infectious Clinical Hospital No.1 from 2018 to 2022. All of the study patients were on ART; the age of the patients varied from 21 to 59 years old. Only the patients who had virological failure following successful first-line ART (undetectable HIV viral load for 3–6 months) were included. A retrospective analysis of ART adherence among the study patients was performed according to the following criteria: a high level adherence was assigned if patient took all of the prescribed ARV drug doses, medium adherence – if single skips of drug doses were reported, and low adherence was assigned to the patient if treatment was interrupted for over 7 days. HIV transmission mode, risk groups of infection, and indications for a clinical examination were evaluated in all patients. HIV-1 drug resistance and genotyping was conducted at the State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR.

**Results.** Of 271 study patients, 54.6% ( $n=148$ ) had HIV drug resistance mutations (DRM). Most (89/148, 60.1%) of those patients had mutations to nucleoside and nonnucleoside RT inhibitor (NRTI and NNRTI). ART regimens with high genetic barrier to resistance were TDF + 3TC + LPV/r and TDF + 3TC + DTG; DRM were identified in 9.8% (4/41) and 16.7% (8/48) of the patients who were on LPV/R-based and DTG-based ART, respectively. The prevalence of DRM among patients who received ABC + 3TC + EFV or TDF + 3TC + EFV was higher than those who were on TDF + 3TC + LPV/r and TDF + 3TC + DTG; those differences were statistically significant ( $p<0.05$ ). DRM were more frequently identified among patients who had CRF63\_02A6 compared to other virus genetic variants (62.4 vs 23.3%,  $p<0.001$ ). All DRM to protease and integrase inhibitors were detected only in patients who had CRF63\_02A6 HIV-infection.

**Conclusion.** A wide spread of recombinant HIV-1 CRF63\_02A6 (81.9%) among HIV-infected people with virological failure has been established in Novosibirsk region. The high frequency of resistance mutations among patients infected with CRF63\_02A6 (62.4%) compared to other HIV-1 genetic variants (23.3%) was shown. In this regard, HIV-1 genotyping testing is required to identify the presence of drug resistance mutations among the patients who had virological failure while taking ART. The introduction of screening for primary HIV-1 drug resistance among high risk patient groups combining with the analysis of level of ART adherence is needed.

**Funding.** The work was performed within the framework of the State Task of the State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR.

### Keywords:

HIV infection; HIV-1; resistance; genetic barrier to resistance; antiretroviral therapy; drug resistance mutations; adherence to therapy

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Contribution.** Conceptualization – Kapustin D.V., Krasnova E.I., Gashnikova N.M.; investigation – Nalimova T.M., Khalikov M.R., Krikliyaya N.P., Ekushov V.E., Gashnikova M.P., Totmenin A.V.; data collection – Kapustin D.V., Demchenko S.V., Sivay M.V.; data analysis – Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Gashnikova N.M., Sivay M.V., Ulyanova Ya.S., Gotfrid L.G., Gashnikova N.M.; preparation of the manuscript – Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Gashnikova N.M.

**For citation:** Kapustin D.V., Krasnova E.I., Nalimova T.M., Krikliyaya N.P., Khalikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gotfrid L.G., Gashnikova M.P., Sivay M.V., Khokhlova N.I., Demchenko S.V., Ulyanova Ya.S., Gashnikova N.M. HIV-1 resistance to first-line antiretroviral therapy. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 79–87. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-79-87> (in Russian)

**Received** 13.01.2023. **Accepted** 23.06.2023.

**П**ротиводействие распространению ВИЧ-инфекции является одной из главных задач мирового здравоохранения. Благодаря расширению доступа к эффективным средствам профилактики, диагностики и лечения, успехам в лечении оппортунистических инфекций ВИЧ-инфекция перешла в категорию поддающихся терапии хронических болезней [1]. Однако существуют потенциальные причины возможной вирусологической неэффективности проводимого режима антиретровирусной терапии (АРТ): недостаточная приверженность, нежелательные межлекарственные взаимодействия и нарушения всасывания препарата, первичная или приобретенная резистентность ВИЧ-1.

Одним из важных критериев эффективного антиретровирусного препарата (АРВП) является генетический барьер к развитию резистентности вируса – порог, выше которого развивается клинически значимая устойчивость ВИЧ. Сохраняющаяся репликация вируса на фоне приема АРТ приводит к накоплению достаточного количества критических мутаций для преодоления противовирусной активности АРП. Генетический барьер к резистентности ВИЧ определяется рядом факторов: количеством критических мутаций, необходимых для потери терапевтической активности препарата; уровнем ранее существовавшей устойчивости и скоростью репликации резистентных штаммов ВИЧ [2]. Назначение препаратов с низким генетическим барьером у не приверженных лечению пациентов приводит к стремительному развитию лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРВП [3, 4].

Своевременное выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к АРВП, и коррекция терапии позволяют предотвратить формирование новых мутаций вируса, перекрестной лекарственной устойчивости и восстановить эффективность лечения [5].

**Цель** исследования – анализ резистентности ВИЧ-1 к АРВП первой линии у ВИЧ-инфицированных на фоне применения схем АРТ с различным генетическим барьером к лекарственной устойчивости.

## Материал и методы

Выполнено обследование 271 больного с диагнозом «ВИЧ-инфекция» на разных стадиях болезни, в возрасте от 21 до 59 лет, наблюдавшихся с марта 2018 г. по август 2022 г. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД в составе ГБУЗ НСО «ГИКБ № 1» г. Новосибирска и получавших АРТ.

**Критерии включения** пациентов в исследование: выявленная вирусологическая неэффективность лечения на

фоне ранее проводимой успешной АРТ препаратами первой линии (когда в течение 3–6 мес регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ).

В исследовании учитывали следующие критерии нарушения приверженности АРТ: отсутствие пропуска приема препарата – высокая степень приверженности; однократные пропуски приема – средняя; прерывание схемы лечения более чем на 7 дней – низкая.

У всех включенных в исследование пациентов анализировали следующие эпидемиологические данные: путь инфицирования, показания к обследованию на ВИЧ-инфекцию, принадлежность к группе риска заражения.

Для генотипирования и анализа резистентности ВИЧ из 250 мкл плазмы крови пациентов выделяли РНК ВИЧ-1 с использованием набора «ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ» (С-8893, «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для получения вирус-специфического фрагмента, кодирующего область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1300 нт), применяли схему гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием лабораторного набора праймеров. Первый раунд амплификации проводили с применением лиофилизированного набора «РеалБест Мастер микс ОТ» («Вектор-Бест», Россия), а второй – с БиоМастер HS-Tag ПЦР-Color (2×) («БиоЛабМикс», Россия). Последовательность нуклеотидов полученных фрагментов определяли методом прямого секвенирования по обеим цепям с помощью автоматического генетического анализатора ABI PRISM 3130xl DNA Analyzer (Applied Biosystems, США). Расшифрованные последовательности ВИЧ-1 собирали и редактировали в программе Sequencher 4.1 Software (GeneCodesCorporation, AnnArbor, Мичиган, США) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (LosAlamosHIV-1 database) с применением программ ClustalW Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5 [6]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighborjoining method, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры [7]. Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали через анализ бутстрепов. С использованием интернет-ресурса jPHMM ([http://jphmm.gobics.de/submission\\_hiv.html](http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html)) исследовали возможные мозаичные последовательности. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили

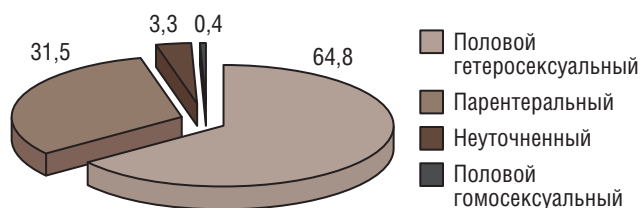


Рис. 1. Структура путей передачи ВИЧ-инфекции (n=271)

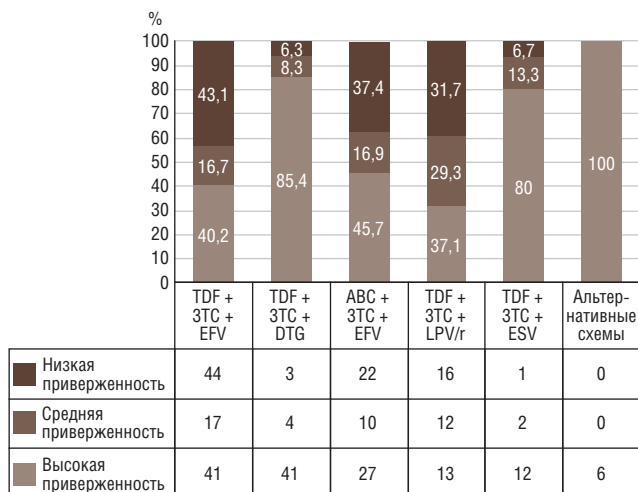


Рис. 2. Структура приверженности с учетом схемы антиретровирусной терапии

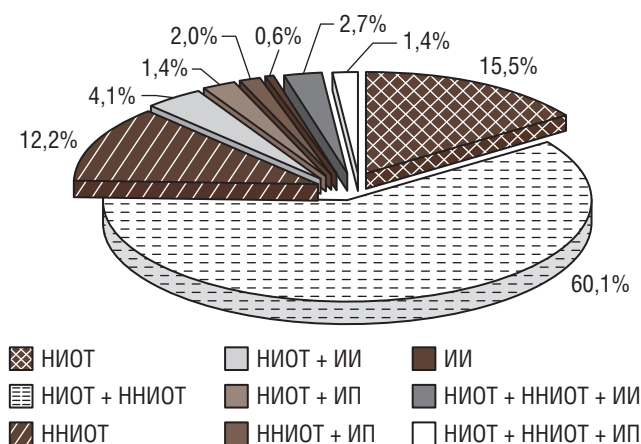


Рис. 3. Распределение исследованных вариантов ВИЧ-1 по спектру сформированной резистентности к классам антиретровирусных препаратов (n=148)

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ + НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИИ – ингибиторы протеазы; ИИ – ингибиторы интегразы.

с помощью специализированного интернет-ресурса (<https://hivdb.stanford.edu>) с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по эпидемиологическому надзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости [8].

Анализ генетического барьера резистентности ВИЧ-1 проводили в зависимости от режима терапии у пациентов с различной степенью приверженности.

Статистический анализ данных выполняли посредством программы Statistica 10. Различия частотных характеристик

качественных переменных оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия средних значений количественных показателей определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для количественной оценки связи между явлениями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 153 (56,4%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 59 лет и в среднем составил  $35,4 \pm 2,85$  года. Для данной выборки пациентов установлено доминирование полового гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции – 64,8%. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение психоактивных веществ) пришлось 31,5% случаев, полового гомосексуального пути – 0,4%, неуточненного пути – 3,3% (рис. 1).

У мужчин чаще регистрировали парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – 78 (50,9%) из 153 случаев против 30 (25,4%) из 118 у женщин ( $p < 0,05$ ).

По результатам ретроспективного анализа степени приверженности АРТ установлено, что у 131 (48,3%) из 271 больного имелись пропуски приема препаратов, в том числе низкая приверженность – у 86 (31,7%); средняя – у 45 (16,6%) пациентов. Обследованные пациенты получали разные схемы АРТ. Проведен анализ степени приверженности при различных режимах терапии (рис. 2).

Часть пациентов получали препараты первой линии альтернативного ряда: 2 (2,4%) человека – TDF + 3TC + RAL; 3 человека – TDF + 3TC + DRV/r и 1 человек – Ф-АЗТ + 3TC + RAL с высокой степенью приверженности (см. рис. 2).

Установлено, что пациенты, получавшие схему TDF + 3TC + DTG, имели достоверно чаще высокую степень приверженности (85,4%) по сравнению с больными на режимах терапии TDF + 3TC + EFV и TDF + 3TC + LPV/r (42,1 и 31,7% соответственно;  $p < 0,001$ ).

По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 148 (54,6%) из 271 обследованного с вирусологической неудачей АРТ. Из 148 резистентных вариантов ВИЧ-1 чаще других выявляли сочетание мутаций устойчивости к препаратам из группы НИОТ и НИОТ – в 89 (60,1%) случаях. Изолированные мутации к НИОТ встречались в 23 (15,5%) случаях; к НИОТ – в 18 (12,2%). Сочетание мутаций резистентности к НИОТ и ингибиторов интегразы (ИИ) установлено у 6 (4,1%) больных. Доля пациентов с устойчивостью к НИОТ и ингибиторам протеазы (ИП) – 3 (2%); НИОТ + ИИ – 2 (1,4%). Комбинация мутаций сразу к 3 классам препаратов выявлена у 6 больных: у 4 – к НИОТ + НИОТ + ИИ и у 2 – к НИОТ + НИОТ + ИП. У 1 (0,6%) пациента зарегистрирована изолированная мутация к ИИ (рис. 3).

Среди всех резистентных вариантов ВИЧ (n=148) наиболее часто встречались следующие мутации к препаратам из группы НИОТ: M184V – в 56,1% случаев, K75R – в 14,2%, L74V – в 12,8%. К препаратам из группы НИОТ чаще регистрировались мутации K103N (37,8%) и E138A (18,9%). Мутации, обуславливающие резистентность к препаратам из

**Таблица 1.** Разнообразие и частота выявленных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 ( $n=148$ )

Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ и частота их выявления (n, %)					
M41L (n=8)	D67N (n=6)			Y115F (n=14)	
5,4	4,1			9,5	
K65R (n=21)	M184I (n=13)			K70N (n=4)	
14,2	8,7			2,8	
K70E (n=8)			T215F (n=5)		
5,4			3,4		
V75M (n=5)	L74V (n=19)			M184V (n=83)	
3,4	12,8			56,1	
L210W (n=1)	E44D (n=2)			K219E (n=8)	
0,7	1,4			5,4	
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ННИОТ и частота их выявления (n, %)					
K103N (n=56)	E138A (n=28)	Y181C (n=22)	V108I (n=8)	V106I (n=8)	
37,8	18,9	14,8	5,4	5,4	
K238T (n=2)	L100I (n=4)	M230L (n=4)	K101E (n=6)	A98G (n=11)	
1,4	2,8	2,8	4,1	7,4	
P225H (n=20)	G190S (n=10)	H221Y (n=11)	F227L (n=1)	V179E (n=14)	
13,5	6,8	7,4	0,7	9,5	
Y188L (n=4)					
2,8					
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ИИ и частота их выявления (n, %)					
R263K (n=3)	E92Q (n=3)	N155H (n=4)	Y143H (n=4)	E138K (n=3)	G140A (n=3)
2,1	2,1	2,8	2,8	2,1	2,1
S147G (n=4)		Q148K (n=3)		T97A (n=5)	
2,8		2,1		3,4	
Y143S (n=1)		G149A (n=1)			
0,7		0,7		–	
Мутации в геноме ВИЧ-1 к препаратам группы ИП и частота их выявления (n, %)					
M46I (n=4)	F35L (n=3)	M46L (n=3)	T74P (n=4)	V82A (n=1)	
2,8	2,1	2,1	2,8	0,7	

**Примечание.** НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП – ингибиторы протеазы; ИИ – ингибиторы интегразы.

группы ИИ, в основном были представлены R263K (2,1%), N155H (2,8%) и T97A (3,4%), а в 2022 г. впервые выявлен вариант ВИЧ-1 с сочетанием сразу 4 мутаций к ИИ: E138K + G140A + S147G + Q148K.

Резистентные к ИП варианты мутаций представлены M46I (2,8%) и T74P (2,8%). Распределение всего спектра выявленных мутаций резистентности ВИЧ представлено в табл. 1.

Генотипирование исследованной выборки ВИЧ-1 выявило 4 генетических варианта: субтип А (14,7%), субтип В (1,3%), CRF03\_AB (0,4%), CRF63\_02A (81,9%) и уникальные рекомбинантные варианты, образованные с участием субтипа А6 и CRF02\_AG (1,7%). Резистентные варианты ВИЧ-1 встречались чаще у инфицированных вирусом генотипа CRF63\_02A – 121 (62,4%) из 194 по сравнению с другими генотипами вируса – 10 (23,3%) из 43 ( $p<0,001$ ). Все выявленные случаи резистентности ВИЧ к препаратам из групп ИП и ИИ зарегистрированы только среди больных с генотипом ВИЧ CRF63\_02A.

Проведен анализ генетических барьеров к резистентности и их влияния на вирусологический ответ в зависимости от схемы АРТ, анализ частоты развития мутаций резистентности ВИЧ к АРВП и степени приверженности к АРТ при использовании схем с различным генетическим барьером к устойчивости.

**К схемам с низким генетическим барьером к устойчивости отнесены:** ABC + 3ТС + EFV и TDF + 3ТС + EFV.

#### Схема ABC + 3ТС + EFV

Среди 59 пациентов, получавших схему лечения ABC + 3ТС + EFV в качестве первой линии, резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у большинства инфицированных – 50 (84,7%). Более чем у половины больных с выявленной лекарственной устойчивостью возбудителя ( $n=50$ ) имелись нарушения приверженности: низкая – у 22 (44%) и средняя – у 10 (20%). Доля людей с высокой приверженностью АРТ составила 18 (36%) из 50. Среди 9 больных, у которых не зарегистрирована резистентность ВИЧ-1 к АРВП, нарушений приверженности не выявлено.

Согласно профилю лекарственной устойчивости (табл. 2), самые уязвимые позиции в схеме ABC + 3ТС + EFV выявлены у препаратов абакавир и ламивудин – 47,5%, преимущественно за счет развития мутации M184V и M184I.

Резистентность к зидовудину установлена у 6,7% больных, перекрестная резистентность к тенофовиру – у 6 (10,4%) больных за счет мутации K65R в комбинации с M184V и др. Среди ННИОТ наиболее часто выявляли устойчивость к препаратам эфавиренз и невирапин – 38,9% за

**Таблица 2.** Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в схеме ABC + 3ТС + EFV ( $n=59$ )

Препарат	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Абакавир	28	47,5	0	0	3	5,0	28	47,5
Ламивудин	28	47,5	0	0	3	5,0	28	47,5
Зидовудин	0	0	1	1,7	3	5,0	55	93,3
Эфавиренз	23	38,9	2	3,4	5	8,5	29	49,2
Невирапин	23	38,9	2	3,4	5	8,5	29	49,2
Этравирин	1	1,7	1	1,7	2	3,4	55	93,2
Доравирин	2	3,4	2	3,4	0	0	55	93,2
Рилпивирин	0	0	0	0	3	5,0	56	95
Лопинавир/ритонавир	0	0	0	0	0	0	59	100
Тенофовир	2	3,4	2	3,4	2	3,4	53	89,8

счет формирования мутации K103N, как изолированной, так и в сочетании с другими. Перекрестная резистентность к ННИОТ II поколения встречалась редко – к этравирину (6,8%), доравирину (6,8%), рилпивирину (5%), преимущественно за счет сочетания мутаций V106I, A98G, H221Y, Y181C. Устойчивости к препаратам из группы ИИ и ИП не выявлено.

#### Схема TDF + 3ТС + EFV

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + 3ТС + EFV в качестве первой линии ( $n=102$ ), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 80 (78,4%) из 102. У большинства пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя ( $n=80$ ) имелись нарушения приверженности: низкая – у 42 (52,5%), средняя – у 14 (17,5%). Доля людей с высокой приверженностью составила 24 (30%) из 80. Среди 22 больных, у которых не зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРВП, нарушений приверженности не выявлено у 17 (77,3%), средняя приверженность – у 3 (13,6%) и низкая – у 2 (9,1%).

Согласно профилю лекарственной устойчивости (табл. 3), среди препаратов из группы НИОТ в схеме TDF + 3ТС + EFV наиболее часто регистрировали мутации к ламивудину и абакавиру – 59,8%, преимущественно за счет развития мутации M184V/I. Резистентность к тенофовиру за счет развития мутаций K65R и K70E выявлена у 26 (25,3%) вариантов ВИЧ-1, что чаще, чем в группе, получающей схему ABC + 3ТС + EFV ( $p<0,05$ ). Резистентность к зидовудину встречалась в 1,9% случаев. Среди ННИОТ достоверно реже, чем

в группе ABC + 3ТС + EFV, регистрировалась устойчивость к эфавирензу и невирапину – 25,4% за счет формирования мутации K103N, как изолированной, так и в сочетании с другими ( $p<0,05$ ). Перекрестная резистентность к ННИОТ II поколения встречалась редко: к этравирину – в 2,8%, к доравирину – в 3,7%, к рилпивирину – в 2,8% наблюдений, преимущественно за счет сочетания мутаций V106I, A98G, H221Y, Y181C. Устойчивости к препаратам из групп ИИ и ИП не выявлено.

**К схемам с высоким генетическим барьером к устойчивости отнесены:** TDF + 3ТС + DTG и TDF + 3ТС + LPV/r.

#### Схема TDF + 3ТС + DTG

Среди пациентов, получавших схему лечения TBC + 3ТС + DTG в качестве первой линии ( $n=48$ ), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 8 (16,7%), что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3ТС + EFV и TDF + 3ТС + EFV ( $p<0,05$ ). У большинства пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 ( $n=8$ ) имелись нарушения приверженности: низкая – у 3 (37,5%), средняя – у 4 (50,0%). Среди 40 больных, у которых не зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушений приверженности не было. Согласно профилю лекарственной устойчивости, среди препаратов из группы ИИ в схеме TDF + 3ТС + DTG зарегистрировано 4 резистентных варианта ВИЧ, преимущественно за счет развития мутации E138K, G140A, S147G, Q148K. Из группы НИОТ устойчивость к тенофовиру за счет развития мутаций K65R и K70E

**Таблица 3.** Профиль описанной лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам при использовании схемы с включением TDF + 3ТС + EFV ( $n=102$ )

Препарат	Выявленная устойчивость ВИЧ-1							
	высокая		средняя		низкая		отсутствует	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Абакавир	4	3,9	0	0	57	55,9	41	40,2
Ламивудин	45	44,1	0	0	16	15,7	41	40,2
Зидовудин	0	0	0	0	2	1,9	100	98,1
Эфавиренз	16	15,7	4	3,9	6	5,8	76	74,6
Невирапин	16	15,7	4	3,9	6	5,8	76	74,6
Этравирин	2	1,9	1	0,9	0	0	99	97,2
Доравирин	3	2,8	0	0	1	0,9	98	96,3
Рилпивирин	2	1,9	0	0	1	0,9	99	97,2
Лопинавир/ритонавир	0	0	0	0	0	0	102	100
Тенофовир	14	13,7	9	8,8	3	2,8	80	74,7

выявлена у 2 вариантов ВИЧ-1; к ламивудину и абакавиру – также у 2 вариантов ВИЧ-1 за счет развития мутации M184V. Резистентность на зидовудин не была зарегистрирована.

### Схема TDF + 3ТС + LPV/r

Среди пациентов, получавших схему лечения ТВС + 3ТС + LPV/r в качестве первой линии ( $n=41$ ), резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 4 (9,8%), что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3ТС + EFV и TDF + 3ТС + EFV ( $p<0,05$ ). Анализ уровня приверженности в данной группе показал, что у всех пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 ( $n=4$ ) имелись нарушения приверженности – низкая в 100% случаев. Среди 37 больных, у которых не зарегистрировано резистентности ВИЧ-1 к АРП, нарушения приверженности выявлены у 24 пациентов: низкая и средняя по 32,4% соответственно. Доля людей с высокой приверженностью составила 13 (35,2%) из 37. Согласно профилю лекарственной устойчивости, среди препаратов из группы ИП в схеме TDF + 3ТС + LPV/r зарегистрировано 4 резистентных варианта ВИЧ, преимущественно за счет развития мутаций M46I и T74P. Интересно отметить, что все выявленные резистентные к ИП варианты ВИЧ выявлены в 2022 г. Из группы НИОТ устойчивость к тенофовиру не выявлена; к ламивудину и абакавиру – у 1 варианта ВИЧ-1 за счет развития мутации M184V. Резистентность к зидовудину не зарегистрирована.

Возникновение приобретенной резистентности ВИЧ-1 к АРВП главным образом связано с расширением охвата лечением ВИЧ-инфицированных как в Новосибирской области, так и в других регионах РФ. Высокая частота выявления устойчивости ВИЧ к препаратам из группы НИОТ и ННИОТ в первую очередь обусловлена их более широким применением в качестве стартовой схемы лечения. Препараты из группы НИОТ (абакавир, ламивудин, тенофовир, зидовудин) составляют основу большинства схем лечения. Кроме того, важную роль в развитии резистентности играют генетический барьер устойчивости АРВП и степень приверженности больных ВИЧ-инфекцией назначенной схеме лечения. Генетический барьер устойчивости в основном обусловлен фармако-химическими свойствами лекарственного препарата, риском межлекарственных взаимодействий и его биодоступностью [9]. Препараты из группы ИИ (долутегавир), а также ИП (лопинавир/ритонавир, атазанавир, дарунавир) характеризуются высоким генетическим барьером к резистентности, в то время как некоторые ННИОТ

(эфаверенз, невирапин) и НИОТ (абакавир, ламивудин), широко применяемые в клинической практике, имеют низкий генетический барьер к устойчивости [10].

Одним из ключевых моментов в проводимой АРТ является степень приверженности пациента, которая зависит от ряда факторов: пола; социального статуса; области проживания, переносимости, наличия нежелательных явлений на фоне проводимого лечения и др. [11]. Выявленная в нашем исследовании большая доля пациентов с низкой приверженностью на схемах лечения TDF + 3ТС + EFV (43,1%) и TDF + 3ТС + LPV/r (39%) также обусловлена более значимой по сравнению с другими препаратами, частотой регистрации нежелательных явлений на эфаверенз и лопинавир/ритонавир.

Более частая регистрация резистентных вариантов ВИЧ-1 у людей, инфицированных генотипом CRF63\_02A, вероятнее всего, обусловлена высокой степенью его изменчивости и способностью к более быстрой репликации по сравнению с другими штаммами ВИЧ-1, циркулирующими на территории Новосибирской области.

## Заключение

По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ-1 выявлены у 54,6% больных с вирусологической неудачей АРТ в Новосибирской области. Чаще других регистрировалось сочетание мутаций к препаратам из группы НИОТ и ННИОТ – в 60,1% наблюдений. Данное исследование подтвердило, что широко применяемые в клинической практике схемы АРТ имеют разный генетический барьер к резистентности. Так, наиболее устойчивыми к развитию мутаций ВИЧ-1 оказались схемы TDF + 3ТС + LPV/r – 9,8% выявления резистентности и TDF + 3ТС + DTG – 16,7%, что достоверно ниже, чем в группах с ABC + 3ТС + EFV и TDF + 3ТС + EFV ( $p<0,05$ ). Широкое распространение на территории Новосибирской области генотипа ВИЧ CRF63\_02A (81,9%) и выявленная высокая частота регистрации у этого варианта вируса мутаций резистентности (62,4%) по сравнению с другими ВИЧ-1 (23,3%), достаточно высокая распространенность первичной резистентности ВИЧ [12] определяют необходимость своевременного обследования больных с вирусологической неудачей на фоне АРТ на резистентность ВИЧ-1, а также внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов из группы риска по нарушению приверженности.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Капустин Дмитрий Вячеславович (Dmitry V. Kapustin)\*** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: dmitrij\_kapustin\_1991@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7060-4710>

**Краснова Елена Игоревна (Elena I. Krasnova)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3168-9309>

\* Автор для корреспонденции.

**Налимова Татьяна Михайловна (Tatyana M. Nalimova)** – младший научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: nalimova\_tm@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8408-0930>

**Крикливая Надежда Павловна (Nadezhda P. Krikliyaya)** – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: krikliyaya\_np@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1534-3391>

**Халиков Максим Равильевич (Maksim R. Khalikov)** – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: halikov\_mr@vector.nsc.ru

**Екушов Василий Евгеньевич (Vasilij E. Ekushov)** – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: ekushov\_ve@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0465-1260>

**Тотменин Алексей Владимирович (Alexei V. Totmenin)** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: totmenin@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7418-4872>

**Готфрид Людмила Геннадьевна (Ludmila G. Gotfrid)** – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: gotfrid\_lg@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5896-8231>

**Гашникова Мария Петровна (Maria P. Gashnikova)** – лаборант-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: gashnikova\_mp@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9888-5422>

**Сивай Мария Владимировна (Maria V. Sivay)** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: sivay\_mv@vector.nsc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4193-0779>

**Хохлова Наталья Игоревна (Natalia I. Khokhlova)** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: talitas@bk.ru

**Демченко Светлана Владимировна (Svetlana V. Demchenko)** – врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: sveta\_demchenko1996@mail.ru

**Ульянова Яна Савельевна (Yana S. Ulyanova)** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: gikb1@yandex.ru

**Гашникова Наталья Матвеевна (Natalya M. Gashnikova)** – кандидат биологических наук, заведующий отделом ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

E-mail: nmgashnikova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

2. Boffito M., Waters L., Cahn P., Paredes R., Koteff J., Van Wyk J. et al. Perspectives on the barrier to resistance for dolutegravir + lamivudine, a two-drug antiretroviral therapy for HIV-1 infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2020. Vol. 36, N 1. P. 13–18.

3. Farthing C., Khanlou H., Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients // *Program and Abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*, July 13–16, 2003.

4. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. Paris, France, Abstract 43. HIV-1 drug resistance and resistance testing // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 292–307.

5. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Москва : Человек, 2014. 288 с.

6. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT // *Nucl. Acids Symp. Ser.* 1999. Vol. 41. P. 95–98.

7. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0 // *Mol. Biol. Evol.* 2013. Vol. 30, N 12. P. 2725–2729. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>

8. Tang M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation // *Intervirology*. 2012. Vol. 55, N 2. P. 98–101. DOI: <https://doi.org/10.1159/000331998>

9. Luber A.D. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response // *MedGenMed*. 2005. Vol. 7, N 3. P. 69.

10. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. HIV-1 drug resistance and resistance testing // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 292–307.

11. Ющук Н.Д., Федяева О.Н., Сирота Н.А. Стратегии оценки приверженности к антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Клиническая медицина*. 2016. Т. 94, № 1. С. 42–47.

12. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Халиков М.Р., Позднякова Л.Л., Хохлова Н.И., Максименко Л.В. и др. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области // *Терапия*. 2022. Т. 8, № 3 (55). С. 35–41.



## REFERENCES

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Boffito M., Waters L., Cahn P., Paredes R., Koteff J., Van Wyk J., et al. Perspectives on the barrier to resistance for dolutegravir + lamivudine, a two-drug antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020; 36 (1): 13–8.
3. Farthing C., Khanlou H., Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. In: Program and Abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13–16, 2003.
4. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. Paris, France, Abstract 43. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 292–307.
5. Bobkova M.R. Drug resistance of HIV. Moscow: Chelovek, 2014: 288 p. (in Russian)
6. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser*. 1999; 41: 95–8.
7. Tamura K., Stecher G., Peterson D., et al. MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013; 30 (12): 2725–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/mst197>
8. Tang M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology*. 2012; 55 (2): 98–101. DOI: <https://doi.org/10.1159/000331998>
9. Luber A.D. Genetic barriers to resistance and impact on clinical response. *MedGenMed*. 2005; 7 (3): 69.
10. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., Shafer R.W. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 292–307.
11. Yushchuk I.D., Fedyayeva O.N., Sirota N.A. Strategy for the assessment of compliance with antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2016; 94 (1): 42–7. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-1-42-47> (in Russian)
12. Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khalikov M.R., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I., Maksimenko L.V., et al. Analysis of the prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral medicinal agents in Novosibirsk region. *Terapiya [Therapy]*. 2022; 8 (3): 35–41. (in Russian)