

© Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Зайцева Н.Н., 2019

УДК 614.4:616.9.615.281.8

РАСПРОСТРАНЕНИЕ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И СУБТИПОВ ВИЧ-1 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ДИНАМИКИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2016–2018 ГГ.

О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева, Н.Н. Зайцева

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Проведено изучение мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в период широкого применения антиретровирусной терапии и особенностей циркуляции субтипов вируса в субъектах Приволжского федерального округа (ПФО) в период с 2016 по 2018 г. на образцах плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов. Проведены генотипирование мутаций резистентности к АРВП и статистический анализ. Выявлены наиболее распространенные мутации, детерминирующие резистентность в гене обратной транскриптазы, наиболее часто встречающиеся и специфические мутации.

Анализ уровня распространенности мутаций устойчивости вируса к разным группам АРВП позволяет разработать подходы для предупреждения дальнейшего возникновения резистентных штаммов ВИЧ и минимизации их негативного воздействия на организм пациента. С развитием эпидемии наблюдается всё большее разнообразие в пейзаже субтипов ВИЧ-1, циркулирующих на территории ПФО. Паттерны точечных мутаций, связанных с неудачей АРВТ в различных субтипах, отличаются.

Ключевые слова: резистентность ВИЧ, субтипы ВИЧ-1, Приволжский федеральный округ, эпидемия ВИЧ-инфекции.

Для цитирования: Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Зайцева Н.Н. Распространение мутаций резистентности и субтипов ВИЧ-1 как показатель динамики эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе в 2016–2018 гг. // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 50–55. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55>

O.V. Parfenova, O.Yu. Peksheva, N.N. Zaitseva □ SPREAD OF MUTATIONS OF RESISTANCE AND HIV-1 SUBTYPES AS AN INDICATOR OF DYNAMICS OF HIV INFECTION EPIDEMIC IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT IN 2016–2018 □ Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

We studied mutations of HIV resistance to antiretroviral drugs during the period of widely use of antiretroviral therapy and the characteristics of the circulation of virus subtypes in the subjects of the Volga Federal District (VFD) from 2016 to 2018 on the plasma samples of HIV-infected patients. Genotyping of resistance mutations to antiretroviral drugs and statistical analysis were carried out. The most common mutations determining the resistance in the reverse transcriptase gene, the most common and specific mutations were identified. An analysis of the prevalence level of mutations in the virus resistance to different groups of antiretroviral drugs allows us to develop approaches to prevent the further occurrence of resistant strains of HIV and minimize their negative impact on the patient's body. With the development of the epidemic, there is an increasing diversity in the landscape of HIV-1 subtypes circulating on the territory of the Volga Federal District. Point mutation patterns associated with antiretroviral therapy failure in different subtypes vary.

Keywords: HIV resistance, HIV-1 subtypes, Volga Federal district, HIV epidemic.

For citation: Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Zaitseva N.N. Rasprostraneniye mutatsii rezistentnosti i subtipov VICH-1 kak pokazatel' dinamiki epidemii VICH-infektsii v Privolzhskom federal'nom okruge v 2016–2018 gg. [Spread of mutations of resistance and HIV-1 subtypes as an indicator of dynamics of HIV epidemic in the Volga Federal District in 2016–2018]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2019, no. 8 (317), pp. 50–55. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55>

В Приволжском федеральном округе (ПФО) общее количество ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ (антиретровирусную терапию) на 01.01.2019, составило 106 735 человек, или 58,9 % от общего числа ВИЧ-положительных лиц, находящихся на диспансерном учете, и 97,7 % от числа нуждающихся. Число ВИЧ-инфицированных, получающих лечение, по сравнению с 2017 г. увеличилось в 1,2 раза, а по сравнению с 2016 г. – в 1,5 раза. Результаты исследований показали, что на начало 2019 г. 7 595 человек (7,1 %), получающих АРВТ, прерывали ее по разным причинам, из них 50,2 % – по причине смерти [2]. Оставшаяся, значительная часть таких пациентов, является угрожаемой по развитию лекарственной устойчивости ВИЧ. В целом, в ПФО в течение 2008–2018 гг. количество ВИЧ-положительных пациентов, у которых в анамнезе отмечены эпизоды прерывания АРВТ по разным причинам, возросло в 6,35 раза ($p < 0,05$).

Ежегодно в ПФО от 1,5 до 3,6 % ВИЧ-положительным пациентам, принимающим

лекарственные препараты, заменяется схема терапии ввиду ее неэффективности, что также является одной из возможных причин развития лекарственной устойчивости вируса у данных лиц. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности исследований по определению распространенности резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) [1, 5, 6]. В этой связи в нашей работе было проведено исследование распространенности мутаций, вызывающих устойчивость вируса в ответ на применение АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов из девяти регионов округа в период с 2016 по 2018 г.

Приволжский федеральный округ Российской Федерации (РФ) имеет высокий уровень пораженности и значительные показатели заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией, является одним из самых экономически развитых округов России, обладает уникальным транзитным положением «Север-Юг» и «Восток-Запад», что, несомненно, вызывает интерес в изучении распространения различных генетических вариантов

ВИЧ в округе. Изучение субтипов, циркулирующих в субъектах ПФО, имеет научный интерес с точки зрения развития региональных эпидемий. Высокий уровень генетической вариабельности ВИЧ-1 оказывает непосредственное влияние на патогенез заболевания, особенности диагностики и лечения, а также на разработку вакцинных препаратов [3, 9].

Цель исследования – изучение мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в период широкого применения антиретровирусной терапии и особенностей циркуляции субтипов вируса в субъектах ПФО в период с 2016 по 2018 г.

Материалы и методы. Для проведения генотипирования мутаций резистентности к АРВП доставлены образцы плазмы крови 752 ВИЧ-инфицированных пациентов в лабораторию молекулярно-генетических и серологических методов исследования Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Секвенирование амплифицированных фрагментов гена *pol* (участок гена протеазы *pro* и обратной транскриптазы *rev*) генома вируса иммунодефицита человека проводили на генетическом анализаторе 3500XL Applied Biosystems, США, применяя коммерческие тест-системы ViroSeq HIV-1 Genotyping System v.2.0. Abbott и «Ампли Сенс» HIV-Resist-Seq ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Анализ данных секвенирования осуществляли с помощью программного обеспечения ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v.2.8 Celera. Генотипирование ВИЧ проводилось через интеграцию с базой данных Стэнфордского Университета в режиме реального времени¹.

Для определения субтипов ВИЧ-1 в изучаемых образцах применялось программное обеспечение REGA HIV-1 Sybtyping Tool v.2.0².

Для выравнивания нуклеотидных последовательностей использовалась программа BLAST³.

Результаты исследования обрабатывались с использованием методов вариационной статистики. Оценку степени различия двух выборок проводили с помощью критерия t-Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Из 752 обследованных в течение трех лет пациентов, вирусные штаммы, содержащие мутации резистентности, выявлены в 481 образце, или 64,0 % (у 26,9 % женщин и 37,1 % мужчин). Множественная устойчивость наблюдалась к двум классам препаратов – нуклеозидным (НИОТ) и нуклеозидным (ННИОТ) ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ у 56,0 % женщин и 67,0 % мужчин.

Показана частота обнаружения резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в гене обратной транскриптазы в ПФО в 2016–2018 гг. (табл. 1).

В спектре лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам группы НИОТ преобладает резистентность к ЗТС (ламивудину), FTC (эмтрицитабину), ABC (абакавиру), ddI (диданозину), имеющая значительные показатели распространенности за весь отчетный период (от 22,1 до 32,4 %) с тенденцией к росту из года в год.

Встречаемость устойчивости вируса к d4T (ставудину) и TDF (тенофовиру) возросла в два раза в 2018 г. по сравнению с предыдущими годами наблюдения ($p < 0,05$): (5,2/11,2/20,2 % и 6,1/11,6/20,6 %), а к AZT (зидовудину) осталась практически на одном уровне.

Таблица 1. Резистентность ВИЧ-1 к АРВП в гене обратной транскриптазы ВИЧ в ПФО в 2016–2018 гг.

Table 1. HIV-1 resistance to antiretroviral drugs in HIV reverse transcriptase gene in the Volga Federal district in 2016–2018

Препарат	Количество образцов /% резистентных изолятов								
	2016			2017			2018		
	М 92	Ж 80	Общие 172	М 140	Ж 107	Общие 247	М 181	Ж 152	Общие 333
НИОТ:									
ЗТС	27,9	16,3	22,1	33,2	20,6	26,9	34,8	29,1	31,9
FTC	27,9	16,3	22,1	32,4	20,6	26,5	35,1	29,7	32,4
d4T	8,1	4,0	6,1	14,6	8,5	11,6	21,0	20,1	20,6
AZT	5,8	4,0	4,9	8,9	3,6	6,3	6,6	3,3	4,9
ddI	27,9	15,1	21,5	31,6	19,0	25,3	34,2	27,6	30,9
ABC	27,3	15,1	21,5	34,8	20,6	27,7	33,9	29,4	31,7
TDF	6,9	3,5	5,2	13,4	8,9	11,2	20,7	19,8	20,2
ННИОТ:									
DLV	5,8	6,4	6,1	0	0	0	0	0	
DOR	0	0	0	0	0	0	9,3	10,2	9,8
EFV	20,9	13,4	17,1	28,3	15,8	22,0	35,4	28,2	31,8
NVP	20,9	12,8	16,9	27,9	15,8	21,8	35,1	27,9	31,5
ETR	16,9	12,8	14,9	27,1	15,4	21,3	31,5	24,9	28,2
RPV	16,3	11,6	13,9	25,9	15,4	20,7	31,5	25,2	28,4

¹ <http://hivdb.stanford.edu>

² <http://genotypetool/html>

³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>

Резистентность к NVP (невирапину) и EFV (эфавирензу), ETR (этравирину), RPV (рилпивирину), к основным препаратам схем первого ряда группы ННИОТ доминирует в пейзаже лекарственной устойчивости ВИЧ в течение всего периода наблюдения и имеет свойство к росту. Устойчивость к DLV (дела-вирдину) выявлялась только в 2016 г. и имела самые низкие значения – 6,1 %, что связано с запрещением производства и продвижения препарата в РФ из-за его высокой токсичности. ННИОТ второго поколения ETR и RPV обладают свойствами, позволяющими подавлять вирус, уже имеющий мутации резистентности. Однако с каждым годом и к ним возрастает устойчивость вируса: 14,9 и 13,9 % за 2016 г., 21,3 и 20,7 % за 2017 г.; 28,2 и 28,4 % за 2018 г.

Необходимо отметить, что распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ практически ко всем препаратам группы НИОТ и ННИОТ достоверно превышала значения предыдущего года ($p < 0,05$), свидетельствуя о необходимости постоянного контроля и мониторинга циркуляции резистентных штаммов ВИЧ в субъектах ПФО [6].

Наиболее распространенные мутации, детерминирующие резистентность в гене

обратной транскриптазы ВИЧ, выявленные в 2016–2018 гг., представлены в табл. 2.

M184V была доминантной заменой во все годы, включенные в это исследование, с частотами 26,8, 22,1 и 29,3 % соответственно. Это согласуется с отчетами на основе крупномасштабных ВИЧ-1 генотипических анализов, которые определяют M184V/I как наиболее распространенную мутацию резистентности группы НИОТ, которая преодолевает действие препаратов, таких как ЗТС и ФТС, а также вызывает устойчивость низкого уровня к ddI и ABC. При этом чувствительность вируса к TDF, d4T и ZDV повышается [7, 8].

В 2018 г. значительно выросла распространенность мутации K65R на 18,0 % (0,9 и 5,5 % в 2016 и 2017 гг. соответственно) ($p < 0,05$). Такая мутация вызывает устойчивость среднего уровня к ddI, ABC, низкого уровня к d4T, ассоциирована с гиперчувствительностью к AZT, снижает чувствительность к TDF в 3–4 раза.

Высокая степень устойчивости вируса к d4T, возросшая в 2 раза в 2018 г., была вызвана группой мутаций устойчивости к аналогам тимидина, включающей замены в положениях M41L-210W и 67N-70R. Причем если замены в позициях M41L, 215Y/F,

Таблица 2. Частота мутаций, вызывающих высокую степень резистентности в гене обратной транскриптазы у ВИЧ-1 в ПФО в 2016–2018 гг.

Table 2. The frequency of mutations causing a high degree of resistance in the reverse transcriptase gene in HIV-1 in the Volga Federal district in 2016–2018

Мутация	Количество образцов /% резистентных изолятов								
	2016			2017			2018		
	М 92	Ж 80	Общие 172	М 140	Ж 107	Общие 247	М 181	Ж 152	Общие 333
НИОТ:									
M184V	33,7	19,8	26,8	26,7	17,4	22,1	33,3	25,2	29,3
L74V	7,0	4,1	5,6	4,5	2,8	3,7	2,7	1,8	2,3
T215F	6,4	3,5	4,9	6,5	2,4	4,5	5,4	2,1	3,8
Y115F	5,2	1,2	3,2	1,6	1,6	1,6	0,9	3,3	2,1
M41L	2,3	2,9	2,6	2,4	1,2	1,8	1,8	0,6	1,2
D67N	3,5	1,2	2,4	4,0	0,8	2,4	4,8	2,4	3,6
K219E	2,3	1,2	1,8	3,6	1,6	2,6	3,3	1,5	2,4
V75I	2,3	1,2	1,8	1,6	0,4	1,0	1,8	2,4	2,1
Q151M	0,6	0	0,3	0,4	0	0,2	0	0	0
K65R	1,7	0	0,9	6,1	4,9	5,5	17,4	18,6	18,0
L210W	0	0	0	1,2	1,2	1,2	0,9	0,3	0,6
K70R	0	0	0	0	0	0	3,9	1,8	2,9
ННИОТ:									
G190A/S	10,5	7,6	9,1	15,4	10,5	13,0	23,4	17,4	20,4
K101EQ	8,1	8,1	8,1	12,1	7,7	9,9	13,2	9,3	11,3
K103N	7,6	3,5	5,6	5,3	2,4	3,9	8,7	6,6	7,7
Y181C	5,2	3,5	4,4	6,5	5,3	5,9	16,8	16,5	16,6
E138A	4,7	4,1	4,4	5,7	3,2	4,5	5,7	3,0	4,4
K238T	2,9	1,2	2,1	0,8	1,6	1,2	0,3	0,3	0,3
V106MI	1,7	1,7	1,	2,0	0,8	1,4	0,9	0,3	0,6
P225H	2,3	0	1,2	2,0	1,0	1,5	1,2	0,6	0,9
A98G	1,2	0	0,6	0,8	0,8	0,8	2,4	0,6	1,5
Y188L	1,2	0	0,6	0	0	0	0,3	0,6	0,5
H221Y	0	0	0	1,6	2,4	2,0	2,7	1,5	2,1
M230L	0	0	0	0,8	0,8	0,8	1,8	1,8	1,8

D67N, 219Q/E определялись в течение всего периода наблюдения со средней частотой встречаемости 2,8 %, то K70R и L210W не определялись в 2016 и 2017 гг. и стали выявляться только в 2018 г., когда и наблюдался рост резистентности к d4T. Мутация A62V не является мутацией устойчивости к АРВП, однако это самая распространенная мутация, характерная для ВИЧ-1 субтипа А на территории бывшего Советского Союза (рис. 1).

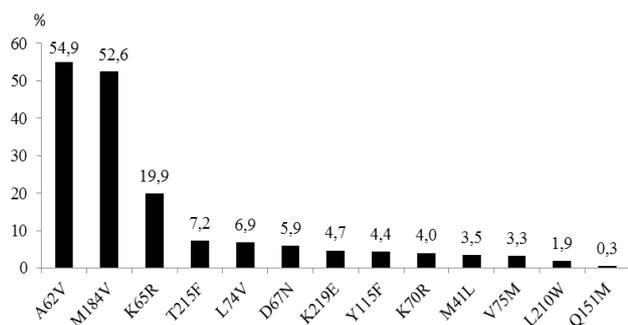


Рис. 1. Распространенность мутаций к НИОТ в ПФО в 2016–2018 гг.

Fig. 1. The prevalence of mutations to NRTI in the Volga Federal district in 2016–2018

Самой распространенной мутацией резистентности к препаратам группы ННИОТ в период с 2016 по 2018 г. являлась замена G190S (9,1, 13,0 и 20,4 %). В 2018 г. возросла в 3,5 раза по сравнению с предыдущими годами, распространенность мутации Y181C (4,4, 5,9 и 16,6 %), сместив с доминирующих позиций мутации K101EQ и K103N, преобладающие в предыдущий период наблюдения (до 2016 г.). Мутация K101EQ вызывает устойчивость высокого уровня к NVP, DLV, EFV и частота ее распространения продолжает возрастать из года в год. В отличие от нее распространенность мутации K103N (устойчивость ко всем препаратам ННИОТ) за период наблюдения изменялась незначительно – 5,6, 3,9 и 7,7 %. Мутации V106M, A98G, E138A регистрировались в геноме вируса во все годы исследования и определяли устойчивость высокого уровня к ETR и RPV (рис. 2).

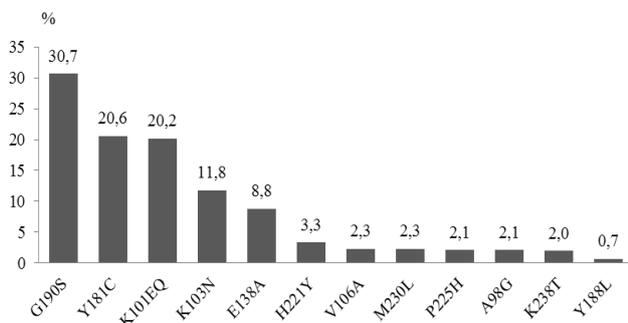


Рис. 2. Распространенность мутаций к ННИОТ в ПФО в 2016–2018 гг.

Fig. 2. The prevalence of mutations to NNRTI in the Volga Federal district in 2016–2018

Следует отметить, что наличие хотя бы одной из следующих мутаций – M184V,

G190A/S, K103N, Y181C, K101EQ, K65R способно вызывать развитие выраженной устойчивости вируса сразу ко всей группе препаратов группы НИОТ или ННИОТ. Этот факт, безусловно, приводит к неэффективности терапии.

Различия частоты встречаемости мутаций у мужчин и женщин наблюдались для замены M184V в 2016 и 2017 гг. ($p < 0,05$), а для G190A/S, K103N, L74V, T215F, D67N, P225H – в течение всего периода наблюдения.

В исследуемом периоде (2016–2018 гг.) частота встречаемости штаммов ВИЧ с множественной лекарственной устойчивостью увеличилась в 2,3 раза (51,5 %), по сравнению с периодом до 2016 г. [6], что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в округе.

Выявленные ранее в наших исследованиях различия в мутациях резистентности ВИЧ-1 у мужчин и женщин в указанный период постепенно нивелируются [6]. Это может объясняться тем, что основным путем передачи инфекции (его преобладание отмечается на всех территориях округа): в 2017 г. – 66,0 %, в 2018 г. – 71,5 %, к тому же женщины все более активно вовлекаются в АРВ-терапию.

Препараты из группы ингибиторов протеазы (ИП) ВИЧ значительно реже используются в схемах лечения ВИЧ-инфекции, так как применяются при неэффективности схем первого ряда АРВТ. Все они бустированы ритонавиром, в связи с чем резистентность к ним развивается редко [1]. Можно отметить доминирующее значение устойчивых штаммов вируса к NFV (нелфинавиру) – 3,7 % и ATV (атазанавиру) – 3,5 %. Эти значения поддерживаются на постоянном уровне последние три года (табл. 3).

В предыдущие годы исследования (до 2016 г.) отмечался наименьший спектр резистентности к ИП с увеличением последней в 2016–2018 гг. ($p < 0,05$). Это может быть следствием накопления и формирования резервуара мутаций в течение периода развития эпидемии и их сохранения в геноме ВИЧ, в результате чего в дальнейшем выявляется устойчивость к большему спектру АРВП группы ИП ВИЧ [1]. Этот факт следует учитывать при планировании и назначении препаратов данной группы.

В табл. 4 представлен спектр мутаций, определяющих высокую и среднюю степень устойчивости вируса к ИП в исследуемый период. Они встречались и в единичных случаях, и не во все годы наблюдения. Наиболее часто в 2016–2018 гг. выявлялась мутация M46I – с частотами 2,6, 2,4 и 2,0 % соответственно, обуславливающая снижение чувствительности к NFV, IDV (индинавиру), FPV (фосампренавиру). Мутация I50V занимает второе место по распространенности, вызывающая высокую степень резистентности вируса к ATV. Были отмечены различия по всем мутациям участка гена протеазы ВИЧ, выделенных от мужчин и женщин, но какой-либо закономерности выявлено не было.

Таблица 3. Резистентность ВИЧ-1 к АРВИ в гене протеазы в ПФО 2016–2018 гг.

Table 3. Resistance of HIV-1 to antiretroviral drugs in the protease gene in the Volga Federal district in 2016–2018

Препарат	Количество образцов /% резистентных изолятов								
	2016			2017			2018		
	М 92	Ж 80	Общие 172	М 92	Ж 80	Общие 172	М 92	Ж 80	Общие 172
Ингибиторы протеазы:									
IDV/r	3,5	0,6	2,1	4,0	3,2	3,6	2,7	2,4	2,6
SQV/r	3,5	0,6	2,1	4,6	3,2	3,9	3,3	2,7	3,0
LPV/r	3,5	0,6	2,1	3,2	3,6	3,4	2,7	2,7	2,7
DRV/r	1,7	0,6	1,2	2,0	0,8	1,4	1,2	1,5	1,4
TPV/r	4,1	0,6	2,4	3,2	2,0	2,6	2,4	1,2	1,8
NFV	5,2	1,7	3,5	5,7	2,0	3,9	4,2	3,0	3,6
ATV/r	5,2	0,6	2,9	4,6	3,6	4,1	4,2	2,7	3,5
FPV/r	4,1	0,6	2,4	3,2	3,6	3,4	2,7	2,1	2,4

Таблица 4. Частота мутаций резистентности, обнаруженных в гене протеазы ВИЧ-1 в ПФО в 2016–2018 гг.

Table 4. Frequency of resistance mutations detected in HIV-1 protease gene in the Volga Federal district in 2016–2018

Мутация	Количество образцов /% резистентных изолятов								
	2016			2017			2018		
	М 92	Ж 80	Общие 172	М 92	Ж 80	Общие 172	М 92	Ж 80	Общие 172
I84V	0,6	0,6	0,3	0,4	0	0,2	0,6	0	0,3
L90M	0,6	0	0,3	0,8	0	0,8	0,3	0	0,2
M46LI	3,5	1,7	2,6	2,0	2,8	2,4	2,4	1,5	2,0
I47AV	0,6	0	0,3	0	0	0	0	0	0
V82A	0	0	0	1,2	2,0	1,6	0,9	0,3	0,6
I54VML	0	0,6	0,3	0,8	1,2	1,0	1,2	0,6	0,9
I50VLIV	3,5	0	1,8	2,8	0,8	1,8	0,9	0,6	0,6
N88SG	1,7	0,6	1,2	0,8	0	0,4	0,3	0	0,2
T74S	1,2	1,2	1,2	0	0,4	0,2	0,3	0	0,2
F53L	1,2	0	0,6	0,4	0,4	0,4	0,3	0	0,2
V32AI	0	0	0	0,4	0	0,2	0	0,3	0,2

В этот же период наблюдения возросла встречаемость мутации I84V, вызывающая высокую степень устойчивости вируса к значительному спектру препаратов группы ИП: ATV, NFV, IDV, SQV (саквинавиру), и FPV и снижение чувствительности к LPV (лопинавиру) и TPV (типранавиру). Мутация I47A, явившаяся причиной высокой степени резистентности к FPV и LPV и снижения чувствительности к IDV, NFV, TPV, DRV (дарунавиру), регистрировалась только в 2016 г. Замены I50V и I54L определяли высокую степень устойчивости к FPV все три года наблюдения, а V82A снижала чувствительность практически ко всем препаратам из группы ИП ВИЧ лишь в 2017–2018 гг. (рис. 3).

В популяции субтипов ВИЧ-1, циркулирующих в субъектах ПФО в 2016–2018 гг. подавляющее большинство составляют вирусы подтипа А – 95,3 % [4] (рис. 4).

Другие субтипы, выявленные в субъектах округа в исследуемом периоде, распределяются следующим образом (табл. 5):

– субтип В – 1,6 % (образцов: в Нижегородской области – 3, в Республике Марий Эл – 5, в Мордовии – 1, в Удмуртской Республике – 1);

– субтип CRF02_AG – 1,1 % (образцов: в Кировской области – 2, в Нижегородской области – 1, в Пензенской области – 1, в Саратовской области – 1, в Ульяновской области – 1, в Республике Мордовия – 1);

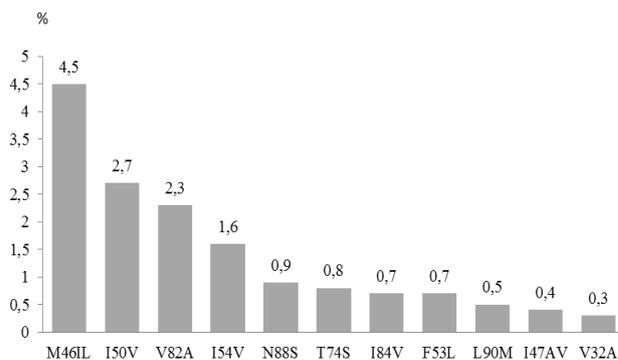


Рис. 3. Распространенность мутаций к ингибиторам протеазы в ПФО в 2016–2018 гг.

Fig. 3. The prevalence of mutations to the protease of inhibitors in the Volga Federal district in 2016–2018

– субтип G – 0,5 % (образцов: в Кировской области – 1, в Республике Марий Эл – 2);

– субтип CRF03_AB – 1,5 % (образцов: в Кировской области – 1, в Самарской области – 1, в Саратовской области – 1, в Ульяновской области – 1, в Республике Марий Эл – 5).

В геноме вирусов всех выделенных субтипов самой распространенной мутацией к НИОТ являлась M184V, которая определяет высокий уровень устойчивости к 3ТС и FTC;

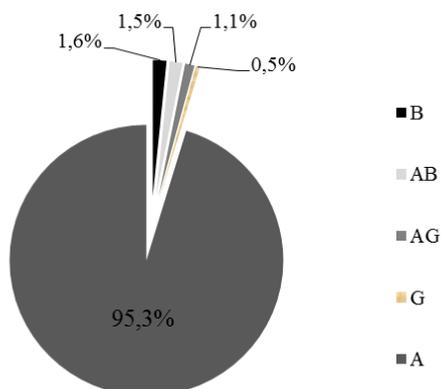


Рис. 4. Распространенность субтипов ВИЧ-1 в ПФО в 2016–2018 гг.

Fig. 4. The prevalence of HIV-1 subtypes in the Volga Federal district in 2016–2018

к ННИОТ – G190, K101, K103, обуславливающие резистентность к NVP, EFV и RPV. В субтипах А и В широко распространены мутации D67, K70, T215, K219, определяющие устойчивость к AZT. Меньше всех мутаций содержал субтип CRF02_AG (по одной к НИОТ и ННИОТ), а наибольшее разнообразие мутаций характерно для субтипа В. Были найдены и специфические мутации, характерные только для одного субтипа: A62V – для А; Y115F/Y181C – для В; Y188L – для G [4].

Выводы. В целом приведенный анализ уровня распространенности мутаций устойчивости ВИЧ к АРВП в ПФО, их связь с гендерными характеристиками пациентов, выявление доминирующих мутаций в общем пейзаже лекарственной устойчивости вируса к разным группам антиретровирусных препаратов позволяет в рамках эпидемиологического надзора разработать подходы для предупреждения и минимизации дальнейшего возникновения резистентных штаммов ВИЧ

и их негативного воздействия на организм пациента. Кроме того, полученные результаты используются в практической работе специалистов территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ ПФО в рамках стандартов оказания первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, с целью установления конкретной причины вирусологической и/или иммунологической неэффективности АРВТ. Это позволяет лечащему врачу в зависимости от ситуации либо выбрать альтернативные препараты для новой/усовершенствованной схемы лечения, либо продолжить терапию выбранным препаратом с учетом имеющихся данных.

С развитием эпидемии наблюдается все большее разнообразие в пейзаже субтипов ВИЧ-1, циркулирующих на территории ПФО.

Паттерны точечных мутаций, связанных с неудачей АРВТ в различных субтипах, отличаются.

Возможно, что различные субтипы вируса отличаются по биологическим свойствам, обуславливающим разную трансмиссибельность и патогенность, что требует дальнейшего изучения.

Генетические различия в формировании резистентности ВИЧ к АРВП в зависимости от инфицирования пациента конкретным субтипом имеют определенное значение для лечащего врача при подборе препаратов, что в конечном итоге повышает эффективность терапии, позволяет минимизировать риск возникновения и распространения лекарственно устойчивых штаммов вируса иммунодефицита человека.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7–9 см. References)

1. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с.
2. Зайцева Н.Н., Альтова Е.Е., Кузватова Е.Е. ВИЧ-инфекция в ПФО в 2018 году: [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень. 2019. Т. 74. 31 с. Режим доступа: <https://nniem.ru/file/razrabotki/2018/vich-pfo-2018g.pdf> (дата обращения: 07.06.2019).

Таблица 5. Субтипы ВИЧ-1, выявленные в 2016–2018 гг.

Table 5. Subtypes of HIV-1 identified in 2016–2018

Субъект ПФО	Количество исследований	Субтип	
		A (A1)	Субтипы
Кировская область	59	55	CRF02_AG – 2 обр. Суб. G CRF03_AB
Нижегородская область	86	82	Суб. В – 3 обр. CRF02_AG
Пенза	15	14	CRF02_AG
Самарская область	203	202	CRF03_AB
Саратовская область	127	125	CRF02_AG CRF03_AB
Ульяновская область	61	59	CRF03_AB CRF02_AG
Республика Марий-Эл	52	40	Суб. G – 2 обр. CRF03_AB – 5 обр. Суб. В – 5 обр.
Республика Мордовия	22	20	Суб. В CRF02_AG
Республика Удмуртия	16	15	Суб. В
ИТОГО:	641	612	29

3. Зайцева Н.Н., Носов Н.Н., Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Ефимов Е.И. Современные молекулярно-генетические методы исследования в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией: [Электронный ресурс] // МедиАль. 2014. № 2. С. 122–134. Режим доступа: <http://www.medial-journal.ru/journal/issue-15/article-117.html> (дата обращения: 07.06.2019).
4. Зайцева Н.Н., Носов Н.Н., Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Ефимов Е.И. Современные молекулярно-генетические технологии в мониторинге за циркуляцией субтипов ВИЧ-1 // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 121–127.
5. Коломеев А.Н., Сергеева И.В., Ястребов В.К., Тюменцев А.Т., Довгополук Е.С., Нурпейсова А.Х., Рубина Ю.Л., Левахина Л.И. Распространенность в Сибири мутаций вируса иммунодефицита человека, ассоциированных с устойчивостью к антиретровирусным препаратам // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 5 (266). С. 37–40
6. Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Зайцева Н.Н. Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к антиретровирусной терапии в ПФО в 2008–2012 гг. // Медицинский Альманах. 2013. № 2 (26). С. 79–82.
7. Bobkova M.R. Lekarstvennaya ustoychivost' VICH [Drug resistance of HIV]. Moscow: Chelovek Publ., 2014, 288 p. (In Russ.)
8. Zaitseva N.N., Al'tova E.E., Kuzovatova E.E. VICH-infektsiya v PFO v 2018 godu [HIV infection in the Volga Federal district in 2018]. *Informatsionnyi byulleten'*, 2019, vol. 74, 31 p. Available at: <https://nniem.ru/file/razrabotki/2018/vich-pfo-2018g.pdf> (accessed: 07.06.2019). (In Russ.)
9. Zaitseva N.N., Nosov N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Efimov E.I. Sovremennye molekulyarno-geneticheskie metody issledovaniya v epidemiologicheskoy nadzore za VICH-infektsiei [Modern molecular genetic research methods in epidemiological surveillance of HIV infection]. *Medial'*, 2014, no. 2, pp. 122–134. Available at: <http://www.medial-journal.ru/journal/issue-15/article-117.html> (accessed: 07.06.2019). (In Russ.)
10. Zaitseva N.N., Nosov N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Efimov E.I. Sovremennye molekulyarno-geneticheskie tekhnologii v monitoringe za tsirkulyatsiei subtipov VICH-1 [Modern molecular genetic technology in monitoring the circulation of HIV-1 subtypes]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 121–127. (In Russ.)
11. Kolomeets A.N., Sergeeva I.V., Yastrebov V.K., Tyumentsev A.T., Dovgopolyuk E.S., Nurpeisova A.Kh., Rubina Yu.L., Levakhina L.I. Rasprostranennost' v Sibiri mutatsii virusa immunodefitsita cheloveka, assotsirovannykh s ustoychivost'yu k antiretrovirusnym preparatam [Prevalence of mutations of the human immunodeficiency virus associated with resistance to antiretroviral drugs in Siberia]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, no. 5 (266), pp. 37–40 (In Russ.)
12. Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Zaitseva N.N. Mutatsii, opredelyayushchie rezistentnost' VICH k antiretrovirusnoi terapii v PFO v 2008–2012 gg. [Mutations that determine HIV resistance to antiretroviral therapy in the Volga Federal district in 2008–2012]. *Meditsinskii Al'manakh*, 2013, no. 2 (26), pp. 79–82. (In Russ.)
13. Brenner Bluma G., Ibanescu Ruxandra-Ilinca, Hardy Isabelle, Roger Michel. Genotypic and Phylogenetic Insights on Prevention of the Spread of HIV-1 and Drug Resistance in «Real-World» Settings. *Viruses*, 2018, vol. 10, Issue 1, p. 10.
14. Rath A.B., Olshen R.A., Halpern J., Merigan T.C. Persistence versus Reversion of 3TC Resistance in HIV-1 Determine the Rate of Emergence of NVP Resistance. *Viruses*, 2012, vol. 4, pp. 1212–1234.
15. Rhee S.Y., Sankaran K., Varghese V., Winters M.A., Hurt C.B., Eron J.J., Parkin N., Holmes S.P., Holodny M., Shafer R.W. HIV-1 Protease, Reverse Transcriptase and Integrase Variation. *Journal of Virology*, 2016, vol. 90, no. 13, pp. 6058–6070.

REFERENCES

1. Bobkova M.R. Lekarstvennaya ustoychivost' VICH [Drug resistance of HIV]. Moscow: Chelovek Publ., 2014, 288 p. (In Russ.)
2. Zaitseva N.N., Al'tova E.E., Kuzovatova E.E. VICH-infektsiya v PFO v 2018 godu [HIV infection in the Volga Federal district in 2018]. *Informatsionnyi byulleten'*, 2019, vol. 74, 31 p. Available at: <https://nniem.ru/file/razrabotki/2018/vich-pfo-2018g.pdf> (accessed: 07.06.2019). (In Russ.)
3. Zaitseva N.N., Nosov N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Efimov E.I. Sovremennye molekulyarno-geneticheskie metody issledovaniya v epidemiologicheskoy nadzore za VICH-infektsiei [Modern molecular genetic research methods in epidemiological surveillance of HIV infection]. *Medial'*, 2014, no. 2, pp. 122–134. Available at: <http://www.medial-journal.ru/journal/issue-15/article-117.html> (accessed: 07.06.2019). (In Russ.)
4. Zaitseva N.N., Nosov N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Efimov E.I. Sovremennye molekulyarno-geneticheskie tekhnologii v monitoringe za tsirkulyatsiei subtipov VICH-1 [Modern molecular genetic technology in monitoring the

Контактная информация:

Парфенова Ольга Владимировна, кандидат биологических наук, биолог Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора
e-mail: olgaparfenova1960@mail.ru

Contact information:

Parfenova Olga, Candidate of Biological Science, Biologist of the Volga District Center for the Prevention and Control of AIDS of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor
e-mail: olgaparfenova1960@mail.ru

© Залесских А.А., Быстрова Т.Н., Полянина А.В., 2019

УДК 616.36-002-022.6(075)

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ГЕПАТИТА А В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.А. Залесских, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Гепатит А продолжает оставаться наиболее частой причиной вирусного гепатита. Выраженная автономность эпидемиологического процесса инфекции, полиморфность ее клиники и другие факторы затрудняют применение универсальных подходов прогнозирования заболеваемости гепатитом А. Целью настоящей работы являлась разработка комплексного подхода для оценки эпидемиологического риска развития гепатита А. Краткосрочное прогнозирование уровня инцидентности гепатита А в Н. Новгороде за период 1994–2017 гг. проводилось с помощью методов с расчетом максимальной стабильности и уравнения регрессии. Концентрирование возбудителя в сточных водах проводилось методом с использованием флизелинового пакетов с макропористым стеклом. РНК возбудителя определялась методом ПЦР в режиме реального времени. Распространенность анти-ВГА IgG в Н. Новгороде изучалась иммуноферментным методом среди условно здорового населения возрастом от 1 года до 60 лет. Точность математического прогнозирования показателя заболеваемости гепатитом А в современных условиях оказалась малоэффективной. В современных условиях для адекватной оценки эпидемиологического риска развития гепатита А необходимо дополнять анализ данных регистрируемой заболеваемости мониторингом активности признаков активизации циркуляции возбудителя и параметрами популяционного специфического иммунитета. Такими предвестниками являются повышение частоты выявления анти-ВГА выше порогового значения в индикаторных возрастных группах детей 1–4 года и 5–9 лет, а также выявление РНК возбудителя в сточных водах до очистки.

Ключевые слова: гепатит А, эпидемиологический риск, прогнозирование, оценка рисков, вирусологический мониторинг, серологический мониторинг.

Для цитирования: Залесских А.А., Быстрова Т.Н., Полянина А.В. Комплексный подход к оценке эпидемиологического риска гепатита А в современных условиях // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 56–60. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-56-60>

A.A. Zalesskikh, T.N. Bystrava, A.V. Polyaniina □ COMPLEX APPROACH TO ASSESS THE EPIDEMIOLOGICAL RISK OF HEPATITIS A IN THE CURRENT CONDITIONS □ Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.