

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ОМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА
СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУЖНОЙ ЦЕНТР
ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ
В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ
В 2013-2015 ГГ.**

(ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО)

ОМСК 2016

Содержание

1. Область применения.....	3
2. Введение.....	3
3. Результаты молекулярно-генетических исследований.....	4
4. Выводы	14
5. Рекомендации.....	14
6. Литература.....	16

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

Молекулярно-генетические особенности ВИЧ в Сибирском федеральном округе в 2013-2015 гг.

Настоящее информационно-методическое письмо подготовлено сотрудниками ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Коломеец А.Н., Сергеевой И.В.

1. Область применения

Информационно-методическое письмо предназначено для врачей центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Сибирского федерального округа.

В настоящем информационно-методическом письме изложена ситуация по устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам за 2013-2015 гг. в Сибирском федеральном округе. При составлении информационно-методического письма были проанализированы поступившие в Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД данные из направлений пациентов (демографические, эпидемиологические, клинико-лабораторные), а также полученные нуклеотидные последовательности.

2. Введение

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией является антиретровирусная терапия (АРТ). Применение антиретровирусных препаратов (АРВТ) дает возможность предотвратить развитие оппортунистических инфекций, подавить репликацию ВИЧ, восстановить и поддержать функцию иммунной системы, а также снизить количество случаев передачи ВИЧ. В реальности не всегда удается добиться снижения вирусной нагрузки до неопределяемой. Одной из причин этого является развитие лекарственной устойчивости ВИЧ. Клинический успех терапии достигается значительно чаще при использовании данных генотипирования ВИЧ.

Что касается определения устойчивости ВИЧ у «наивных» пациентов, т.е. пациентов, не получавших ранее АРТ, то целесообразность этого обосновывается возможностью передачи устойчивых штаммов вируса. В России обязательного и повсеместного генотипирования ВИЧ перед началом терапии не проводится, хотя на данный момент в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых» (2014 г.) в схеме лабораторного мониторинга указан тест на резистентность ВИЧ как при постановке пациента на диспансерный учет, так и перед началом терапии, а также при её изменении. Несмотря на то, что на сегодняшний день данный вид мониторинга на систематической основе в России не проводится, имеются косвенные данные, что уровень передаваемой устойчивости невысок и составляет 1,5-3%. На данный момент, таким образом, основной причиной неуспеха терапии остается недостаточная приверженность лечению, а не заражение устойчивыми штаммами ВИЧ.

Таким образом, полученные нами данные о выявленных мутациях, ассоциированных с устойчивостью ВИЧ, как у «наивных», так и пациентов, находящихся на АРТ, дают представление о ситуации, сложившейся на территории Сибирского федерального округа, а также важны для её дальнейшего мониторинга. Кроме этого, наши исследования решают одну из основных задач молекулярной эпидемиологии, а именно: получение информации о распространенности генетических вариантов ВИЧ на территории РФ.

3. Результаты молекулярно-генетических исследований

За период 2013-2015 гг. нами было исследовано 942 образца плазмы крови на наличие мутаций, ассоциированных с устойчивостью. Образцы были получены от ВИЧ-инфицированных пациентов из нескольких субъектов Российской Федерации, входящих в состав Сибирского федерального округа (СФО) (табл.1).

Таблица 1

**Образцы плазмы крови, полученные из СФО,
с целью исследования устойчивости ВИЧ к АРВТ**

Субъект РФ	Количество проб			
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Всего
Республика Алтай	3	61	103	167
Республика Бурятия	15	21	66	102
Республика Тыва	2	3	3	8
Республика Хакасия	3	9	0	12
Алтайский край	0	5	59	64
Забайкальский край	13	9	13	35
Иркутская область	23	0	0	23
Кемеровская область	3	10	408	421
Новосибирская область	21	11	17	49
Омская область	20	18	18	56
Томская область	4	0	1	5
Всего	107	147	688	942

На протяжении трёх лет наблюдалось ежегодное увеличение доставленных на исследование проб: в 2014 г. было доставлено в 1,4 раза больше проб, чем в 2013 г., а в 2015 г. в 4,7 раза больше, чем в 2014 г. В основном резкое увеличение количества проб в 2015 г. связано с поставкой образцов из учреждений федеральной системы исполнения наказаний, находящихся на территории Кемеровской области.

На антиретровирусной терапии находилась большая часть пациентов: 100,0% в 2013 г.; 70,1% в 2014 г.; 87,1% в 2015 г. (табл. 2). Оставшаяся часть пациентов была «наивной»: 29,9% в 2014 г.; 12,9% в 2015 г. Таким образом, за период 2013-2015 гг. из регионов было доставлено 809 проб пациентов на АРТ и 133 пробы «наивных» пациентов, что в долевом соотношении составило 85,9% и 14,1% соответственно.

Таблица 2

Годы/Пациенты	Получающие АРТ	«Наивные»
2013	100,0% (n=107)	-
2014	70,1% (n=103)	29,9% (n=44)
2015	87,1% (n=599)	12,9% (n=89)

Что касается полового состава, то среди пациентов, получающих АРТ, мужчины составляли большинство: 54,2-70,0% за период 2013-2015 гг. (табл.3). Женщины в данной группе составили от 30,0-45,8%.

Среди «наивных» пациентов также лидировали мужчины, составив 65,4-65,9%. Женщины за данный период составляли от 34,1% до 34,8%.

За весь период исследования с 2013 г. по 2015 г. мужчины в обеих группах пациентов составили 66,3%; женщины, соответственно, 33,7%.

Таблица 3

Половой состав пациентов на АРТ и «наивных» за период 2013-2015 гг.

Годы/Пациенты	АРТ		«Наивные»	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
2013	54,2% (n=58)	45,8% (n=49)	-	-
2014	59,2% (n=61)	40,8% (n=42)	65,9% (n=29)	34,1% (n=15)
2015	70,0% (n=419)	30,0% (n=180)	65,2% (n=58)	34,8% (n=31)
Всего	66,5% (n=538)	33,5% (n=271)	65,4% (n=87)	34,6% (n=46)

Код обследования на ВИЧ за период 2013-2015 гг. был указан для 81,7 % (n=661) пациентов, получающих АРТ, и для 92,5% (n=123) «наивных» пациентов; в общем – для 83,2% всех пациентов (n=784). Структура контингентов показана в таблице 4.

Таблица 4

Структура контингентов, направленных на исследование устойчивости ВИЧ к АРВП, за 2013-2015 гг.

Код обследов ания на ВИЧ	2013 г.		2014 г.				2015 г.				2013-2015 гг.				Всего	
	Пациенты, получающие АРТ		«Наивные» пациенты		Пациенты, получающи е АРТ		«Наивные » пациенты		Пациенты, получающи е АРТ		«Наивные» пациенты		Пациенты, получающие АРТ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
102	16	25,0	7	17,5	17	27,9	24	28,9	54	10,0	31	25,2	87	13,2	118	15,1
103	0	0,0	1	2,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,8	0	0,0	1	0,1
104	7	10,9	4	10,0	6	9,8	5	6,1	11	2,1	9	7,3	24	3,6	33	4,2
108	1	1,6	1	2,5	1	1,6	4	4,8	2	0,4	5	4,1	4	0,6	9	1,1
109	5	7,8	0	0,0	7	11,5	2	2,4	18	3,4	2	1,6	30	4,5	32	4,1
112	6	9,4	1	2,5	2	3,3	4	4,8	378	70,5	5	4,1	386	58,4	391	49,9
113	6	9,4	13	32,5	10	16,4	21	25,3	23	4,3	34	27,6	39	5,9	73	9,3
115	0	0,0	1	2,5	1	1,6	2	2,4	0	0,0	3	2,4	1	0,2	4	0,5
118	7	10,9	4	10,0	6	9,8	7	8,4	14	2,6	11	8,9	27	4,1	38	4,9
120	16	25,0	8	20,0	11	18,1	14	16,9	36	6,7	22	17,9	63	9,5	85	10,8
Всего	64	100,0	40	100,0	61	100,0	83	100,0	536	100,0	123	100,0	661	100,0	784	100,0

Таким образом, в 2013 г. наибольшая доля приходилась на лиц, больных наркоманией, и обследованных при эпидемиологическом расследовании (код 102 и 120 соответственно), составив 25,0% в каждой группе. В 2014 г. наибольшая часть среди «наивных» пациентов (32,5%) приходилась на обследованных по клиническим показаниям (код 113). На втором месте (20,0%) оказалась группа пациентов, обследованных по эпид. показаниям, на третьем (17,5%) – больные наркоманией. Эти же группы пациентов лидировали среди пациентов, получающих АРТ, за тем лишь исключением, что на первом месте оказались лица, больные наркоманией (27,9%), а лица, обследованные по эпидемиологическим и клиническим показаниям, составили примерно равные доли (18,1 и 16,4% соответственно), заняв второе и третье место. Эти же группы пациентов составили наибольшие доли среди «наивных» пациентов в 2015 году (28,9% – больные наркоманией, 25,3% – обследованные по клиническим показаниям, 16,9% – обследованные по эпид. показаниям). Среди пациентов, получающих АРТ, наибольшее количество приходилось на лиц, находившихся в местах лишения свободы; больные наркоманией составили 10,0%, а обследованные по эпидемиологическим и клиническим показаниям лишь 6,7% и 4,3% соответственно.

Таким образом, наибольшую долю среди всех пациентов 2013-2015 гг. составили лица, находящиеся в местах лишения свободы (49,9%). В группе «наивных» пациентов за данный период наибольшую долю составили лица, обследованные по клиническим показаниям (27,6%); немного меньшую долю заняли лица, больные наркоманией (25,2%). В группе пациентов, получающих АРТ, за весь период исследования наибольшую долю составили пациенты, находящиеся в местах лишения свободы (58,4%).

Получить ПЦР-продукт (ген протеазы и фрагмент гена обратной транскриптазы) удалось для 75,7% образцов в 2013 г. (n=81); 88,4% в 2014 г. (n=130); 80,5% в 2015 г. (n=554). В 2014 г. «наивным» пациентам принадлежало 31,5% полученных нуклеотидных последовательностей (n=41); в 2015 г. 16,0% (n=89). Пациенты, получающие АРТ, представляли большинство: в 2013 г. 100,0% нуклеотидных последовательностей принадлежали таким пациентам, в 2014 г. 68,5% (n=89); в 2015 г. – 84,0% (n=465). Всего за 2013-2015 гг. было получено 765 нуклеотидных последовательностей.

Устойчивость ВИЧ исследовалась к антиретровирусным препаратам (АРВП) группы нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП).

В большинстве случаев мутации, ассоциированные с устойчивостью ВИЧ к АРВП, были выявлены в образцах пациентов, получающих АРТ (табл. 5). Последовательности с любыми мутациями к АРВП выявлялись в 37,8-57,3% случаев за весь период исследования. У «наивных» пациентов такие последовательности выявлялись гораздо реже (2,4-4,5%). Что касается устойчивости к препаратам конкретной группы, то в большинстве случаев мутации выявлялись к НИОТ (30,3-49,4%) и ННИОТ (24,1-38,2%) у пациентов, получающих АРТ.

У «наивных» пациентов доля последовательностей с любыми мутациями к какой-либо группе АРВП была низкой (0,0-2,4%).

Также мы оценили долю последовательностей, содержащих мутации одновременно к препаратам нескольких групп. Последовательности, содержащие мутации к НИОТ и ННИОТ, выявлялись с наибольшей частотой (17,2-33,7%) у пациентов, получающих АРТ. Последовательности с мутациями одновременно ко всем трём группам препаратов выявлялись гораздо реже (1,2-4,5%). У «наивных» пациентов не было выявлено последовательностей, содержащих мутации сразу к нескольким группам АРВП.

Структура сиквенсов, содержащих мутации

Годы	2013 г.		2014 г.		2015 г.	
	Доля сиквенсов (n=81)	Доля сиквенсов у «наивных» пациентов (n=41), %	Доля сиквенсов у пациентов, получавших АРТ (n=89), %	Доля сиквенсов у «наивных» пациентов (n=89), %	Доля сиквенсов у пациентов, получавших АРТ (n=465), %	
Сиквенсы с любыми мутациями к АРВП	55,6	2,4	57,3	4,5	37,8	
Сиквенсы с любыми мутациями к ИП	4,9	0,0	11,2	2,2	2,8	
Сиквенсы с любыми мутациями к НИОТ	49,4	0,0	49,4	1,1	30,3	
Сиквенсы с любыми мутациями к ННИОТ	35,8	2,4	38,2	1,1	24,1	
Сиквенсы с любыми мутациями к НИОТ+ННИОТ	30,9	0,0	33,7	0,0	17,2	
Сиквенсы с любыми мутациями к НИОТ+ННИОТ+ИП	1,2	0,0	4,5	0,0	1,5	

Наиболее часто встречающимися мутациями у пациентов, получающих АРТ, были (табл. 6): M184V (26,7-38,3%), ведущая к развитию устойчивости высокого уровня к ламивудину, эмтрицитабину и низкого уровня - к диданозину и абакавиру; K103N (11,1-16,9%) определяющая высокий уровень устойчивости к невирапину; G190S (8,8-14,6%) - высокий уровень устойчивости к невирапину и ифавиренцу; K101E (5,8-13,5%) - средняя резистентность к невирапину; Y181C (4,1-11,1%), снижающая чувствительность ВИЧ к невирапину, этравирину, рилпивирину и ифавиренцу. К ингибиторам протеазы мутации, ассоциированные с устойчивостью, выявлялись в единичных случаях.

У «наивных» пациентов в 2014 г. только в одном случае была выявлена мутация, ассоциированная с устойчивостью ВИЧ, – K103N. У «наивных» пациентов, обследованных в 2015 г., последовательности, содержащие мутации к АРВП, также встречались в единичных случаях: в одном случае была выявлена мутация M184V, в одном случае – K103N, в двух случаях – M46I/L.

Мутации формируют индивидуальный профиль резистентности ВИЧ у каждого пациента. Суммарные результаты таких профилей у пациентов, показаны в таблицах 7 и 8.

У пациентов, получающих АРТ, наиболее часто высокий уровень устойчивости в группе НИОТ наблюдался к ламивудину и эмтрицитабину, составив за исследуемый период 28,4-46,1% к каждому; в группе ННИОТ – к невирапину (23,7-39,3%) и ифавиренцу (21,7-36,0%); в группе ИП высокий уровень устойчивости выявлялся лишь в единичных случаях, что объясняется высоким генетическим барьером для препаратов данной группы. Но нужно отметить нелфинавир, к которому довольно часто (19,8-38,9%) выявлялась возможная резистентность низкого уровня.

Что касается «наивных» пациентов, то в подавляющем большинстве случаев, резистентности выявлено не было. Исключением является нелфинавир, к которому в 39,0-43,8% образцов была выявлена возможная низкая резистентность.

Таблица 6

Частота выявления основных мутаций, ассоциированных с устойчивостью к антиретровирусным препаратам, у пациентов, получающих АРТ

Мутации к НИОТ и частота их выявления, %									
	M41L	K65R	D67N	K70R	L74V/I	Y115F	M184V	T215Y/F	K219Q/E
2013	3,7 n=3	3,7 n=3	6,2 n=5	4,9 n=4	9,9 n=8	7,4 n=6	38,3 n=31	4,9 n=4	3,7 n=3
2014	3,4 n=3	0,0 n=0	5,6 n=5	5,6 n=5	6,7 n=6	1,1 n=1	41,6 n=37	5,6 n=5	4,5 n=4
2015	3,0 (n=14)	1,7 (n=8)	2,2 (n=10)	1,5 (n=7)	4,3 (n=20)	2,6 (n=12)	26,7 (n=124)	3,7 (n=17)	1,1 (n=5)
Мутации к НИИОТ и частота их выявления, %									
	K101E		K103N		Y181C		G190S		
2013	7,4 n=6		11,1 n=9		11,1 n=9		13,6 n=11		
2014	13,5 n=12		16,9 n=15		4,5 n=4		14,6 n=13		
2015	5,8 (n=27)		12,0 (n=56)		4,1 (n=19)		8,8 (n=41)		
Мутации к ИП и частота их выявления, %									
	M46I	G48V	I50L	I54M/V	I84V	L90M			
2013	6,7 n=6	0,0 n=0	0,0 n=0	3,4 n=3	0,0 n=0	1,1 n=1			
2014	1,2 n=1	1,2 n=1	0,0 n=0	1,2 n=1	1,2 n=1	0,0 n=0			
2015	1,5 (n=7)	0,2 (n=1)	0,4 (n=2)	0,4 (n=2)	0,6 (n=3)	0,2 (n=1)			

Таблица 7

Профили устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациентов, получающих АРТ, за 2013-2015 гг.

АРВП	Уровни устойчивости, %														
	Высокая			Средняя			Низкая			Возможна низкая			Отсутствует		
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ЗТС	43,2	46,1	28,4	1,2	0,0	0,6	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	55,6	53,9	70,3
ABC	13,6	10,1	7,7	7,4	2,2	3,4	23,5	36,0	18,5	2,5	0,0	1,1	53,1	51,7	69,2
AZT	4,9	6,7	3,7	7,4	3,4	1,1	6,2	1,1	1,9	2,5	3,4	1,7	79,0	85,4	91,6
d4T	3,7	6,7	4,1	11,1	3,4	3,0	8,6	2,2	1,3	2,5	3,4	1,7	74,1	84,3	89,9
ddI	12,3	9,0	7,7	8,6	3,4	3,0	17,3	24,7	11,6	8,6	13,5	9,0	53,1	49,4	68,6
FTC	43,2	46,1	28,4	1,2	0,0	0,6	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	55,6	53,9	70,3
TDF	3,7	1,1	2,2	4,9	5,6	1,9	8,6	2,2	2,6	3,7	1,1	1,5	79,0	89,9	91,8
EFV	25,9	36,0	21,7	12,3	4,5	2,2	0,0	0,0	1,1	2,5	0,0	2,4	59,3	59,6	72,7
ETR	8,6	2,2	1,7	9,9	14,6	8,6	3,7	6,7	5,2	9,9	5,6	6,5	67,9	70,8	78,1
NVP	37,0	39,3	23,7	1,2	1,1	1,3	0,0	0,0	0,9	2,5	0,0	1,5	59,3	59,6	72,7
RPV	8,6	6,7	4,9	12,3	11,2	7,7	7,4	9,0	8,0	8,6	2,2	1,3	63,0	70,8	78,1
ATV	1,2	4,5	1,3	1,2	0,0	0,2	1,2	2,2	0,4	0,0	2,2	0,9	96,3	91,0	97,2
DRV	0,0	1,1	0,0	1,2	2,2	0,2	0,0	0,0	0,6	0,0	0,0	0,2	98,8	96,6	98,9
FPV	2,5	3,4	0,9	1,2	0,0	0,0	0,0	2,2	0,6	0,0	4,5	2,4	96,3	89,9	96,1
IDV	2,5	3,4	0,6	0,0	0,0	0,2	0,0	2,2	0,4	1,2	3,4	1,5	96,3	91,0	97,2
LPV	1,2	3,4	0,2	1,2	0,0	0,4	1,2	1,1	0,4	0,0	3,4	0,6	96,3	92,1	98,3
NFV	2,5	5,6	0,9	1,2	1,1	0,6	9,9	5,6	3,0	19,8	24,7	38,9	66,7	62,9	56,6
SQV	2,5	2,2	0,9	0,0	1,1	0,0	0,0	2,2	0,6	2,5	0,0	0,0	95,1	94,4	98,5
TPV	0,0	2,2	0,2	1,2	1,1	0,6	1,2	1,1	0,6	1,2	1,1	0,4	96,3	94,4	98,1

Таблица 8

Профиль устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам у «наивных» пациентов за 2013-2015 гг.

АРВИП	Уровни устойчивости, %										
	Высокая		Средняя		Низкая		Возможна низкая		Отсутствует		
	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	2014 г.	2015 г.	
ЗТС	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	98,9
ABC	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	100,0	98,9
AZT	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
d4T	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0
ddI	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	100,0	98,9
FTC	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	98,9
TDF	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	100,0	97,8
EFV	2,4	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,9	2,2	92,7	96,6	
ETR	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,8	4,5	90,2	95,5	
NVP	2,4	1,1	4,9	2,2	0,0	0,0	0,0	0,0	92,7	96,6	
RPV	0,0	0,0	0,0	0,0	7,3	3,4	2,4	0,0	90,2	96,6	
ATV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	0,0	97,8	
DRV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	
FPV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	4,5	97,6	95,5	
IDV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,5	0,0	95,5	
LPV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	0,0	97,8	
NFV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,5	39,0	43,8	61,0	51,7	
SQV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	
TPV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	98,9	

Одним из факторов, влияющих на развитие устойчивости ВИЧ к АРВП, является приверженность пациента назначенному лечению. Высокий риск развития устойчивости наблюдается при средних значениях приверженности 70-95%. В этих условиях концентрация АРВП будет субоптимальной, что приведет к формированию большинства устойчивых штаммов ВИЧ, т.к. в данном случае имеется фактор селекции и популяция вируса достаточно высока.

При анализе приверженности пациентов было установлено, что наибольшее их количество (43,9-51,8%) имело среднюю степень приверженности (табл. 9). Из этого следует, что значительная часть обследованных пациентов представляли потенциальный источник передачи устойчивых штаммов ВИЧ. На втором месте по частоте встречаемости оказалась низкая степень приверженности (22,5-30,9%); на третьем – высокая (13,6-24,5%).

Таблица 9

Степень приверженности пациентов к терапии

Год	2013		2014		2015		Всего	
	Количес тво пациент ов (n=81)	%	Количес тво пациент ов (n=89)	%	Количес тво пациент ов (n=465)	%	Количес тво пациент ов (n=635)	%
высокая	11	13,6	15	16,8	114	24,5	140	22,0
средняя	42	51,8	46	51,7	204	43,9	292	46,0
низкая	25	30,9	20	22,5	120	25,8	165	26,0
неизвестна	3	3,7	8	9,0	27	5,8	38	6,0

После проведения филогенетического анализа было установлено доминирование подтипа ВИЧ А1. Также с 2013 г. по 2015 г. произошло увеличение доли циркулирующих рекомбинантных форм (02AG и CRF63_02A1) с 25,8% до 38,4% (табл.10). Основной вклад в это увеличение привнесли нуклеотидные последовательности, полученные от пациентов из Новосибирской и Кемеровской областей, а также Республики Алтай. Подтип В и CRF03_AB за весь период исследования составили незначительную часть: 0,3% и 0,2% соответственно. Нужно отметить, что принадлежность вируса к тому или иному подтипу не отражается на генетическом барьере схем терапии, который одинаков для всех генетических вариантов ВИЧ.

Таблица 10.

Результаты генотипирования ВИЧ за 2013-2015 гг. (%)

Субъект РФ/Подтип ВИЧ	2013 г. (n=81)			2014 г. (n=130)			2015 г. (n=554)			2013-2015 гг. (n=765)			
	A1	02_AG/ 63_02A1	03_AB	A1	02_AG/ 63_02A1	B	A1	02_AG/ 63_02A1	B	A1	02_AG/ 63_02A1	B	03_AB
Республика Алтай	1,2	1,2	1,2	30,8	12,3	0,8	10,8	7,8	0,0	13,2	7,8	0,1	0,1
Республика Бурятия	18,6	0,0	0,0	15,4	0,0	0,0	11,2	0,0	0,0	12,8	0,0	0,0	0,0
Республика Тыва	2,5	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,4	0,1	0,0	0,1
Республика Хакасия	1,2	0,0	0,0	3,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0
Алтайский край	0,0	0,0	0,0	2,3	1,5	0,0	5,4	4,3	0,0	4,3	3,4	0,0	0,0
Забайкальский край	12,3	0,0	0,0	6,9	0,0	0,0	2,2	0,0	0,2	4,0	0,0	0,1	0,0
Иркутская область	18,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0
Кемеровская область	2,5	0,0	0,0	6,9	0,8	0,0	29,1	22,7	0,0	22,5	16,7	0,0	0,0
Новосибирская область	6,2	18,5	0,0	2,3	4,6	0,0	0,7	1,8	0,2	1,6	4,0	0,1	0,0
Омская область	6,2	4,9	0,0	2,3	8,5	0,0	1,6	1,4	0,0	2,2	3,0	0,0	0,0
Томская область	3,7	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,4	0,3	0,0	0,0
Всего	73,0	25,8	1,2	71,5	27,7	0,8	61,0	38,4	0,6	64,2	35,3	0,3	0,2

4. Выводы

1. Большая часть обследованных на резистентность ВИЧ к АРВП пациентов – это мужчины, получавшие антиретровирусную терапию. Причем среди пациентов, получавших АРТ, наибольшее количество приходилось на лиц, находившихся в местах лишения свободы, а среди «наивных» на обследованных по клиническим показаниям и больных наркоманией.
2. Основная часть полученных последовательностей от пациентов, находящихся на АРТ, содержала мутации, ассоциированные с устойчивостью к НИОТ и ННИОТ. У «наивных» пациентов сиквенсы, содержащие мутации к АРВП, встречались в единичных случаях.
3. Большинство пациентов на АРТ имело средний уровень приверженности терапии, что является фактором, способствующим развитию устойчивости.
4. В регионах Сибирского федерального округа продолжал преобладать ВИЧ подтипа А1, также значительная доля принадлежала циркулирующим рекомбинантным формам: CRF63_02A1 и CRF02_AG.

5. Рекомендации

1. Работа социальных и медицинских служб (наркологическая служба, центр СПИД, органы социальной помощи, общегородская система здравоохранения) с наиболее уязвимыми в плане развития устойчивости ВИЧ группами по повышению приверженности терапии, в том числе с больными наркоманией.
2. В местах лишения свободы необходимо проведение широких просветительских мероприятий, реабилитационной работы, а также предоставление помощи в преодолении трудностей социальной адаптации после освобождения. Такая помощь должна предоставляться не только сотрудниками мест лишения свободы, но и центра СПИД, центров занятости населения.
3. Индивидуальный подбор первичной схемы терапии или её замена с учетом сопутствующих заболеваний, возможности взаимодействия лекарств, возраста, удобства приема препаратов, потенциальной приверженности и т.д. Для профилактики устойчивости наилучшим выбором будут схемы препаратов с высоким генетическим барьером (например, включающие в себя бустированные ИП). При наличии данных генотипирования ВИЧ в схеме должны отсутствовать препараты, устойчивость к которым установлена. Не рекомендуется схемы, связанные с высоким риском развития устойчивости (например, диданозин+тенофовир, ламивудин+эмтрицитабин), любая моно- и битерапия, тритерапия препаратами из группы НИОТ. Более подробно возможные комбинации препаратов указаны в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых» (2014 г.)
4. Формирование высокой приверженности пациентов к терапии:
 - работа специалистов в междисциплинарной команде (врач-инфекционист, врач-нарколог, психолог, специалист по социальной работе, медицинская сестра, равный консультант);
 - приобретение пациентами знаний об АРТ, формирование позитивных оценок применения терапии путем проведения лекций, тренингов, индивидуального консультирования;
 - строгое следование пациентом правилам приёма АРВП с соблюдением графика приёма, дозировки, выполнение рекомендаций по соблюдению диеты с помощью

- различных технологических средств (специальные пеналы с напоминаниями, таймерами и пр.). На практике эффективно предотвратить устойчивость можно только при условии, если доля пропущенных пациентом доз составляет не более 5,0% (3 пропущенные дозы в течение месяца при условии двукратного приёма);
- соблюдение пациентом рекомендаций по диспансерному наблюдению и выполнению назначенных врачом обследований путем мотивирования пациента на визит к врачу, напоминания о дате визита, консультирование по приёму препаратов, направление на консультации к наркологу, фтизиатру и т.д.;
 - преодоление пациентом возможных барьеров на пути формирования приверженности: употребление пациентом психоактивных веществ, отрицание диагноза, недоверие к системе здравоохранения, низкая мотивация на поддержание собственного здоровья и пр. Подробная информация содержится в методических рекомендациях «Организация работы по повышению приверженности пациентов к антиретровирусной терапии» (2007 г.);
5. В связи с тем, что молекулярный мониторинг ВИЧ-инфекции в РФ не является систематическим и регулярным, особенно важно поддерживать отработанный алгоритм анализа биологических образцов для получения наиболее точной картины молекулярной эпидемиологии данной инфекции, который включает в себя:
- поддержание связей, а также обмен информацией между СФОЦ СПИД и центрами по профилактике и борьбе со СПИД в субъектах РФ;
 - поддержание отработанного протокола взятия, хранения, а также анализа биологического материала с целью исследования устойчивости ВИЧ;
 - поддержание локальной информационной базы пациентов как «наивных», так и получающих АРТ, которая содержит как демографические, эпидемиологические данные, так и информацию о терапии, приверженности, а также полученные нуклеотидные последовательности;
 - продолжение ведения раздела по устойчивости ВИЧ в Сибирском федеральном округе на сайте российской базы данных, т.к. такая база помогает в сборе сведений о передающейся и приобретенной устойчивости, может служить важным ориентиром для её оценки, а также выполняет задачу по мониторингу вариантов ВИЧ, циркулирующих в стране.

6. Литература

1. Kolomeets A.N. A Uniquely Prevalent Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance Mutation in Russian Subtype a HIV-1 Viruses / Kolomeets A.N., Varghese V., Shafer R.W., Lemey P., Bobkova M.R. // 1 Omsk Research Institute of Natural Focal of Infectious Diseases, Stanford University Medical Center, 300 Pasteur Drive, 3 Department of Microbiology and Immunology, REGA Institute KU Leuven, University of Leuven, Leuven, 4 Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Ministry of Health, Moscow // AIDS, Издательство: Lippincott Williams & Wilkins. – 2014. – Том: 28. – № 17. – С. F1-F8
2. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. – М.: Человек, 2014. – С.288.
3. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – 2-е изд. // СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2011. – С.656.
4. ВИЧ – медико-социальная помощь. / Руководство для специалистов под ред. Н.А. Белякова. // СПб: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2011. – С.356.
5. Калачева, Г.А. Анализ мероприятий по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» в регионах Сибирского федерального округа за 2013 год. / Г.А. Калачева, А.Т. Тюменцев, Е.С. Довгополок, Ю.Л. Рубина, И.В. Сергеева, А.Н. Коломеец, Л.И. Левахина // Информационно-методическое письмо / Омск. – 2015. Режим доступа: <http://elibrary.ru/item.asp?id=25891610>
6. Коломеец, А.Н. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности ВИЧ у инфицированных лиц на территории Сибирского федерального округа. / А.Н. Коломеец, Г.А. Калачева, Л.И. Левахина, В.К. Ястребов, А.Х. Нурпейсова, И.В. Ярусова. // МедиАль. – 2016. – № 1(18). – С.16-20.
7. Коломеец, А.Н. Распространенность в Сибири мутаций вируса иммунодефицита человека, ассоциированных с устойчивостью к антиретровирусным препаратам. // А.Н. Коломеец, И.В. Сергеева, В.К. Ястребов, А.Т. Тюменцев, Е.С. Довгополок, А.Х. Нурпейсова, Ю.Л. Рубина, Л.И. Левахина. // Здоровье населения и среда обитания. –2015. – №5(266). – С. 37-40.
8. Мазус А.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых. / 2-е изд., испр. и доп. // Москва. – 2014. – С.75.
9. Методические рекомендации «Организация работы по повышению приверженности пациентов к антиретровирусной терапии», утв. 6 августа 2007 г. N 5960-РХ.
10. Покровский В.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, А.В. Кравченко, В.В. Беляева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С.43.