

СОДЕРЖАНИЕ

Авторский коллектив	3
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	9
1. Вариабельность генома ВИЧ-1. Генетическое разнообразие вируса	12
2. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к основным классам антиретровирусных препаратов	16
2.1. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным ингибиторам обратной транскрипции ...	16
2.2. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным ингибиторам обратной транскрипции	18
2.3. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы	19
2.4. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы	21
2.5. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к CCR5-антагонистам	23
3. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 ...	26
3.1. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов	26
3.2. Полиморфные мутации лекарственной устойчивости	28
3.3. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии	31
4. Методы определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 ...	38
5. Базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ-1	42

6. Антиретровирусная терапия	46
6.1. Показания к назначению антиретровирусной терапии	46
6.2. Показания к проведению теста на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам в клинической практике перед назначением антиретровирусной терапии	48
6.3. Схемы антиретровирусной терапии, включающие два нуклеозидных ингибитора обратной транскрипции + нуклеозидный ингибитор обратной транскрипции	51
6.4. Схемы антиретровирусной терапии на основе ингибиторов протеазы ВИЧ	59
6.5. Схемы антиретровирусной терапии на основе ингибиторов интегразы I поколения	63
6.6. Схемы антиретровирусной терапии на основе ингибиторов интегразы II поколения	64
6.7. Показания к проведению теста на резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам в клинической практике при неэффективности проводимой антиретровирусной терапии	68
6.7.1. Критерии неэффективности антиретровирусной терапии	68
6.7.2. Причины вирусологической неудачи	70
6.8. Ведение пациентов с вирусологической неудачей	72
6.9. Схемы, включающие два нуклеозидных ингибитора обратной транскрипции + нуклеозидный ингибитор обратной транскрипции в режимах антиретровирусной терапии второй линии	77
6.10. Ингибитор протеазы в режимах антиретровирусной терапии второй линии	80
6.11. Применение ингибиторов интегразы I поколения при развитии резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам других классов	81
6.12. Применение ингибиторов интегразы II поколения при неэффективности схем антиретровирусной терапии, включавших ингибиторы интегразы I поколения	83
7. Профилактика развития лекарственной устойчивости: формирование приверженности пациентов диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции	89

7.1. Приверженность в современной отечественной научно-практической и методической литературе	89
7.1.1. Базовые определения для реальной клинической практики	90
7.2. Современные технологии формирования приверженности ...	92
7.2.1. Три «правила черепахи»	93
7.2.2. Технология выявления и минимизации рисков	93
7.2.3. Индикаторы рисков нарушения приверженности. Формирование профиля рисков	94
7.2.4. Анализ структуры коммуникаций по вопросам лечения ВИЧ-инфекции	96
7.3. Современные технологии оценки и прогнозирования приверженности	100
7.3.1. Самооценка здоровья как фактор прогноза приверженности диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции: результаты корреляционного анализа	100
7.3.2. Оценка приверженности пациентов, инфицированных ВИЧ, диспансерному наблюдению и лечению заболевания. Программа для персонального компьютера	102
Заключение	108

Введение

Противодействие инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ставит перед профессиональным сообществом задачи, от решения которых зависит эффективность проводимых профилактических и лечебно-диагностических мероприятий. По мнению академика РАН, профессора В.В. Покровского, с точки зрения эпидемиологии наиболее интересно и парадоксально то, что возможности передачи вируса весьма ограничены локализацией возбудителя в организме, его слабой устойчивостью во внешней среде и отсутствием переносчика. «Тем более удивительно, что, несмотря на это, ВИЧ продолжает распространяться среди населения планеты» (Покровский В.В. и соавт.) [1].

Очевидно, что совместными усилиями пациентов и специалистов самого разного профиля за эти годы накоплен существенный объем информации по различным аспектам заболевания. Известны механизмы и вероятность передачи ВИЧ, особенности клинического течения болезни, успешно развивается антиретровирусная терапия (АРТ), приверженность которой позволяет максимально подавить размножение вируса, а следовательно, сохранить функцию иммунной системы пациентов. Наши знания о ВИЧ и возможности противодействовать его распространению выросли и качественно изменились в сравнении с периодом начала наблюдений — концом 1980-х годов. Об этом свидетельствуют, к примеру, успехи профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности, родов и грудного вскармливания, что позволило поставить перед мировым сообществом амбициозную задачу ликвидации так называемой вертикальной передачи ВИЧ. Однако, несмотря на все достижения науки и практики, в России до настоящего времени не удалось остановить развитие эпидемического процесса. Действительно, по данным формы «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» Роспотребнадзора, в России в 2021 г. на диспансерном учете в специализированных медицинских организациях состояли 803 796 живущих с ВИЧ. Получали АРТ 660 821 человек, включая находившихся в местах лишения свободы. Охват лечением в 2021 г. в Российской Федерации

составил 82,2% числа состоявших на диспансерном наблюдении и 56,4% числа живших с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Вирусная нагрузка была подавлена у 79,9%, получавших АРТ.

По-видимому, *нозоцентрический подход*, когда внимание специалистов ограничено медицинскими аспектами диагностики, лечения и профилактики заболевания, в случае ВИЧ-инфекции не является достаточным для достижения значимого эффекта [2].

Современная концепция противодействия ВИЧ-инфекции, известная как стратегия «лечение как профилактика», основана на возможности прекращения циркуляции ВИЧ за счет предоставления всем инфицированным пациентам АРТ. Она предполагает дисциплинированное следование миллионов людей рекомендациям специалистов, и ее благородная цель в реальности может быть достижима при условии максимального охвата целевой аудитории.

Существенный вклад в достижение эффективности АРТ, особенно схем первой линии, вносит внедрение в клиническую практику современных комбинированных антиретровирусных (АРВ) препаратов, с кратностью приема 1 раз в сутки, обладающих высоким генетическим барьером развития резистентности и минимальным спектром нежелательных явлений [3, 4]. Проведение тестов для оценки резистентности вируса перед назначением АРТ, а также при неэффективности терапии позволяет врачу выбрать оптимальный режим АРТ для конкретного пациента [3, 4].

Вместе с тем существенной причиной потерь на пути реализации стратегии «лечение как профилактика» является недостаточная приверженность людей, живущих с ВИЧ и знающих свой ВИЧ-статус, медицинскому наблюдению и лечению заболевания. Нарушения режима приема АРТ приводят к неполному подавлению репликации рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ и развитию лекарственной устойчивости (ЛУ) (резистентности) ВИЧ, что, в свою очередь, снижает эффективность АРВ-препаратов [5].

Удержание в системе оказания медицинской помощи (процент удержанных через 12 мес после назначения АРТ) и подавление репликации РНК ВИЧ через 12 мес (процент больных с РНК ВИЧ <1000 копий/мл через 12 мес после начала АРТ) входят в число индикаторов раннего предупреждения резистентности ВИЧ [5].

Очевидно, что «*фактор пациента*» имеет не менее важное значение, чем факторы, связанные:

- с АРТ и схемами терапии;
- вирусом;
- организацией лечения.

В настоящее время достигнут консенсус относительно оценки приверженности пациентов, нуждающихся в длительном или пожизненном лечении заболеваний. Под *приверженностью лечению* авторы междисциплинарных рекомендаций «Управление лечением на основе приверженности» консолидированно рассматривают соответствие поведения больного относительно рекомендациям, полученным от врача, в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни [6].

Что касается противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции, то на современном этапе «приверженность» представляет собой *конструкт*, то есть понятие, создаваемое по поводу наблюдаемых событий и заполняющее пробелы в структуре знания.

Мы полагаем, что развитие этой парадигмы будет способствовать не только оценке ситуации по принципу «привержен — не привержен», но и переходу на уровень активного формирования желательного поведения в отношении соблюдения рекомендаций специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В. Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, 1 / ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 15 с.
2. Беляева В.В., Орлова М.О. Саночентрический двусторонний подход к формированию желательного поведения на модели инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) // Медицинская антропология, проблемы, методы, исследовательское поле: сб. ст. / отв. ред. В.И. Харитонов. М.: Публицити, 2015. С. 82–93.
3. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021. Т. 4. № 10. С. 92.
4. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 11.0; November 2021) // Eur. AIDS Clin. Soc. <http://www.eacsociety.org>
5. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Методические рекомендации МР 3.1.1.0075/1-13.
6. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ. Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ // Consilium-Medicum. 2020. №5. С. 9–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078

1. Вариабельность генома ВИЧ-1. Генетическое разнообразие вируса

Вирус иммунодефицита человека отличается исключительно высокой вариабельностью своего генома. Это проявляется и на уровне человека, который заражен вирусом, и на уровне популяции.

Существует ряд причин высокой вариабельности ВИЧ. Первая причина заключается в том, что фермент обратная транскриптаза, которая создает копию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), используя вирусную РНК в качестве матрицы, совершает большое количество ошибок. В среднем частота ошибок работы фермента составляет 3–4 нуклеотидные замены на 100 000 присоединенных нуклеотидов [1]. Кроме того, было показано, что изменения в геноме вируса также появляются в результате работы факторов клеток человека APOBEC3G [2].

Еще одной причиной является высокая репликативная активность вируса. В течение одного дня, если пациент не принимает АРВ-препараты, в его организме появляется до 10^{10} новых вирусных частиц. При этом каждая частица отличается от другой в среднем на 1 нуклеотид, что приводит к появлению большого количества квазивидов [3].

Вирусу иммунодефицита также свойственна рекомбинация — обмен фрагментами генома различных частиц с образованием нового генома, отличного от обоих родительских. Это может происходить в тех случаях, когда несколько частиц проникают внутрь одной клетки [4]. В случае ВИЧ-инфекции частота возникновения рекомбинации очень высока. Согласно исследованиям, на один геном приходится три события рекомбинации за цикл репликации, то есть скорость рекомбинации выше, чем скорость возникновения мутации [5].

Высокое генетическое разнообразие вируса иммунодефицита отражено в современной классификации. В мире существуют ВИЧ 1-го и 2-го типа, генетически близкие друг другу на 60%. ВИЧ появился в результате межвидового перехода к людям вируса иммунодефицита обезьян

(Simian Immunodeficiency Virus, SIV), обнаруженного в Западной и Центральной Африке у шимпанзе (SIVcpz) (ВИЧ-1) и дымчатых мангобеев (SIVsm) (ВИЧ-2) [6, 7]. В то время как ВИЧ-2 распространен преимущественно в Западной Африке, ВИЧ-1 распространен повсеместно.

ВИЧ-1 состоит из четырех генетических групп: М (main), N (non-M, non-O), О (outlier) и Р (putative), которые возникли в результате независимых случаев передачи вируса от обезьян человеку и генетически отличаются друг от друга приблизительно на 37,5% [8].

Распространение ВИЧ-1 группы О ограничено Центральной и Западной Африкой. Вирусы групп N и Р обнаруживают в Камеруне [9].

Вирусы, относящиеся к группе М, распространены повсеместно. К ней относятся 10 различных субтипов, обозначаемых буквами А–D, F–Н и К–L (рис. 1.1). Генетическое различие между субтипами составляет 25–35% [8]. Некоторые наиболее гетерогенные субтипы подразделяются на субсубтипы. Так, например, субтип А включает 6 субсубтипов, которые отличаются друг от друга на 7–10%.

В случае инфицирования человека двумя вирусами, относящимися к различным субтипам, рекомбинация может привести к появлению нового генетического варианта, который будет называться циркулирующей рекомбинантной формой [Circulating Recombinant Forms (CRF)]. На 31.05.2022 в мире было описано 118 циркулирующих рекомбинантных форм (<https://www.hiv.lanl.gov>).

Различные генетические варианты ВИЧ-1 распределены на планете неравномерно, что вызвано особенностями их распространения из точки возникновения в новые регионы. Например, в Европе, Америке и странах Карибского бассейна превалирует субтип В (он выявляется с частотой 56%). Субтип С (17%) встречается в Южной Африке и Азии. Он также является наиболее распространенным вариантом в целом — более 50% случаев ВИЧ-инфекции вызвано вирусами именно этого субтипа.

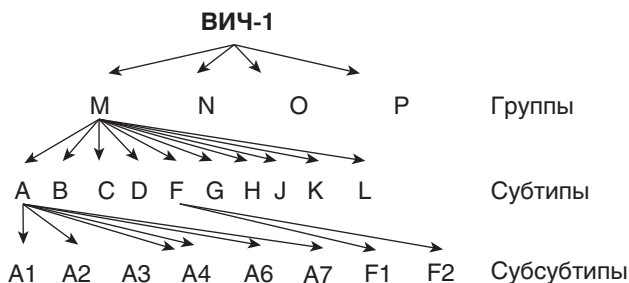


Рис. 1.1. Современная классификация генетических вариантов ВИЧ-1

В других географических регионах распространены более редкие генетические варианты ВИЧ-1: субтипы F в Бразилии, Румынии и E в Таиланде, а также в других странах Азии. В Африке представлены все субтипы, а также наблюдается наибольшее генетическое разнообразие по причине первоначального заражения человека именно в этом регионе.

Общемировое распределение генетических вариантов ВИЧ-1 представлено на рис. 1.2 (см. цв. вклейку).

Широкомасштабная эпидемия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и странах бывшего СССР началась с распространения ВИЧ-1 субтипа A, известного также как IDU-A (Intravenous drug users), так как эпидемия была связана с попаданием вируса в среду потребителей инъекционных наркотиков. В настоящее время данный вариант вируса классифицируют как субсубтип A6 (см. рис. 1.1) [10].

В разных регионах России циркулируют и другие генетические варианты ВИЧ. В Сибирском федеральном округе широко распространен CRF63_02AG (8,4%), варианты субтипа B (6,7%) выявляются повсеместно, субтип G (4,3%) наиболее часто обнаруживается в Южном федеральном округе (рис. 1.3 на цв. вклейке).

Однако до настоящего времени в связи с так называемым «эффектом основателя» в России суб-субтип A6 регистрируется наиболее часто (74,4%). Распределение различных генетических вариантов ВИЧ-1 на территории Российской Федерации представлено на рис. 1.3.

Важно отметить существование значительного генетического разнообразия на уровне индивидуума. Внутри организма человека, инфицированного ВИЧ, присутствуют так называемые квазивиды – вирусные популяции, представляющие собой частицы, имеющие генетически различные вирусные геномы [11]. Так, нуклеотидные последовательности вируса, выделенного от одного пациента, могут отличаться на 10% [12].

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 значительным образом влияет на профилактику, диагностику и лечение ВИЧ-инфекции. Высокая скорость эволюции вируса не позволяет иммунной системе организма и АРВ-препаратам полностью уничтожить вирус. Кроме того, следствием высокой генетической изменчивости является возникновение ЛУ ВИЧ к АРВ препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mansky L.M., Temin H.M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase // J. Virol. 1995. Vol. 69. N. 8. P. 5087–5094.

2. Сосин Д.В., Чуриков Н.А. Молекулярные механизмы генетической изменчивости ВИЧ-1 // Молекулярная биология. 2017. Т. 51. № 4. С. 547–560. DOI: 10.7868/S0026898417030156
3. Fanales-Belasio E., Raimondo M., Suligoi B., Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview // Ann. Dell'Istituto Super Sanità. 2010 Mar. Vol. 46. Issue 1. P. 5–14.
4. 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. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.08.031
5. Rambaut A., Posada D., Crandall K.A., Holmes E.C. The causes and consequences of HIV evolution // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. Issue 1. P. 52–61.
6. Gao F., Bailes E., Robertson D. et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes* // Nature. 1999. Vol. 397. P. 436–441. DOI: 10.1038/17130
7. Sharp P.M., Robertson D.L., Hahn B.H. 1995. Cross-species transmission and recombination of 'AIDS' viruses // Philosophical transactions of the Royal Society of London. 1987. Vol. 349. Issue 1327. P. 41–47.
8. Taylor B.S., Sobieszczyk M.E., McCutchan F.E., Hammer S.M. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity // N. Engl. J. Med. 2008, Apr. Vol. 10. Issue 358. N. 15. P. 1590–1602.
9. Plantier J.C., Leoz M., Dickerson J.E. et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas // Nat. Med. 2009. Vol. 15. Issue 8. P. 871–872. DOI: 10.1038/nm.2016
10. Foley B.T. et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: review // Infect. Genet. Evol. 2016. Vol. 46. P. 150–158.
11. Flint J., Enquist L., Racaniello V.R., Skalka A. Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control // Third. Washington, D.C.: ASM Press. 2009.
12. Korber B., Gaschen B., Yusim K. et al. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation // Br. Med. Bull. 2001. Vol. 58. P. 19–42.