

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ



Рахимова Висола Шавкатовна¹, Казакова Евгения Ивановна², Бригида Крестина Степановна², Ибадуллаева Наргиз Сапиевна²

1 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Научно-исследовательский институт Вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ТЕРАПИЯНИНГ ИККИНЧИ ЙЎНАЛИШИДА ОИВ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ МУТАЦИОН ПРОФИЛИ

Рахимова Висола Шавкатовна¹, Казакова Евгения Ивановна², Бригида Крестина Степановна², Ибадуллаева Наргиз Сапиевна²

1 – Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-текшириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MUTATIONAL PROFILE OF HIV-INFECTED PATIENTS IN SECOND LINE THERAPY

Rakhimova Visola Shavkatovna¹, Kazakova Evgenia Ivanovna², Brigida Krestina Stepanovna², Ibadullaeva Nargiz Sapieva²

1 - Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@tipme.uz

Резюме. Тадқиқот мақсади НИОТ, ННИОТ, ИП га чидамлилиги билан боғлиқ бўлган антиретровирус терапия (АРТ) нинг иккинчи қаторидаги беморларда ОИВнинг мутацион профилини ўрганиш эди. Аниқланишича, беморларнинг қўнчилигида НИОТ (70,3%) ва ННИОТ (70,3%) мутациялари мавжуд бўлиб, ИП га қаршилик эса камроқ тарқалган (6,5%), бу ушбу дорилар гуруҳининг юқори генетик тўсиқни акс эттиради. Натижалар ишлатиладиган дориларнинг асосий синфларида мутацияларнинг юқори тарқалишини ва АРТ режимини тайинлаш ёки ўзгартиришдан олдин мажбурий генотипик текширувдан ўтиш зарурлигини таъкидлайди.

Калит сўзлар: ОИВ, АРТ, НИОТ, ННИОТ, ИП, мутациялар, дорига чидамлилиги

Abstract. The aim of the study was to investigate the mutational profile of HIV in patients on the second line of antiretroviral therapy (ART), associated with resistance to NRTIs, NNRTIs, PIs. It was found that most patients have mutations to NRTIs (70.3%) and NNRTIs (70.3%), while resistance to PIs is much less common (6.5%), which reflects a higher genetic barrier of this group of drugs. The results emphasize the high prevalence of mutations to the main classes of drugs used and the need for mandatory genotypic testing before prescribing or changing an ART regimen.

Key words. HIV, ART, NRTIs, NNRTIs, PIs, mutations, drug resistance.

Введение. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) характеризуется чрезвычайно высокой генетической изменчивостью. Большинство возникающих мутаций не оказывает значительного

влияния на процесс размножения вируса и могут быть нейтральными. Однако некоторые мутации приводят к устойчивости к антиретровирусным препаратам (АРВП) — изменяя целевые белки

вируса и уменьшая эффективность лечения [1,2,3,5,9].

Число выявленных мутаций устойчивости ВИЧ растёт: их уже описано более 200, и они охватывают все шесть классов АРВП - от нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы до ингибиторов интегразы [3,4,5,10].

Понимание природы и частоты появлений мутаций актуально, поскольку это позволяет: выявлять наиболее эффективные схемы терапии в зависимости от профиля резистентности пациента; избежать неэффективных изменений линий терапии; оптимизировать ведение пациентов и снизить риск прогрессирования инфекции [5,6,7].

Изучение мутационного профиля особенно важно в контексте пациентов на второй линии терапии, у которых уже имелись случаи недостижения вирусологической супрессии или смены схемы лечения. Для них знание мутационной устойчивости может стать решающим при выборе дальнейшей тактики терапии [5,8].

В условиях активного внедрения АРВТ проблема формирования лекарственной устойчивости ВИЧ приобретает особое значение. Несмотря на наличие высокоэффективных схем лечения, мутационная изменчивость вируса остаётся главным фактором, ограничивающим успех терапии [3,4,5].

Особенно актуально исследование мутационного профиля у пациентов, находящихся на второй линии терапии. Эта категория больных уже сталкивалась с неудачей предшествующих схем, а значит — имеет повышенный риск накопления мутаций резистентности [5,7,8].

Таким образом, изучение мутаций ВИЧ в популяции пациентов на второй линии лечения является важной задачей не только для клинической практики, но и для разработки стратегий здравоохранения.

Цель исследования. Для изучения характера и распространенности мутаций резистентности ВИЧ в рамках исследования был проведен анализ мутаций, ассоциированных с резистентностью к АРВП, у 74 пациентов с ВИЧ-инфекцией на второй линии терапии, у которых были выявлены мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью к АРВП: НИОТ, ННИОТ, ИП (табл. 1).

Из таблицы мы видим, что у пациентов на второй линии АРВТ доминируют мутации к

НИОТ и ННИОТ (по 70,3%), тогда как резистентность к ИП выявляется существенно реже (6,5%). Высокая частота мутаций к НИОТ и ННИОТ указывает, на то, что схемы с применением этих классов препаратов более уязвимы схемы. Низкая доля мутаций к ИП говорит о сравнительно сохранённой чувствительности к ингибиторам протеазы у большинства пациентов второй линии (что типично для классов с более высоким генетическим барьером резистентности). Комбинированная устойчивость (59,5%) показывает, что более чем у половины пациентов устойчивость затрагивает минимум два класса (чаще всего НИОТ+ННИОТ). Тройная устойчивость (2,7%) встречается редко, что сохраняет пространство для эффективной оптимизации схем (подбор активных классов ещё возможен).

С учётом выявленных особенностей распределения резистентности к различным классам АРВП, следующим этапом исследования стал детальный анализ отдельных мутаций, ассоциированных с устойчивостью к АРВТ.

Мутации к НИОТ. В результате проведённого генотипического анализа у значительной части пациентов на второй линии терапии, были выявлены мутации, ассоциированные с устойчивостью НИОТ (табл. 2).

При анализе мутаций к НИОТ выявлено, что наиболее частая была мутация M184V (67,6%), характерная для схем, содержащих ламивудин или эмтрицитабин и делает эти препараты менее эффективными.

Мутации TAM (M41L, D67N, T215Y и др.) встречались в 5–13% случаев и свидетельствуют о воздействии зидовудина или ставудина. K65R (23,0%) и L74V/I (17,6%) указывают на влияние терапии тенофовиром и диданозином и снижают чувствительность к данным препаратам. При их наличии желательно заменить эти препараты.

Наличие мутаций M41L, T215Y, D67N, L210W и K219 указывает на частичную устойчивость к зидовудину (AZT) и ставудину (d4T). При их обнаружении - избегать назначения этих препаратов.

Мутации к ННИОТ. Следующий класс широко применяемых в схемах АРВТ- ННИОТ. В рамках исследования была проведена детальная оценка мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ННИОТ.

Таблица 1. Общее количество мутаций к каждой группе препаратов

Класс препаратов	Частота мутаций
ИП	6,5%
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	70,3%
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННОИТ)	70,3%
Комбинированная устойчивость (например, к NRTI+NNRTI)	59,5%
Устойчивость ко всем трём классам	2,7%

Таблица 2. Частота мутаций к группе НИОТ у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	абс (n 74)	%	Описание
M184V	50	67,6%	Одна из самых распространённых мутаций, снижает эффективность ламивудина (ЗТС) и эмтрицитабина (FTC). Часто появляется быстро.
K65R	17	23,0%	Снижает чувствительность к тенофовиру (TDF), абакавиру (ABC), диданозину (ddI) и ставудину (d4T).
L74V/I	13	17,6%	Ассоциируется с устойчивостью к диданозину (ddI) и абакавиру (ABC).
Y115F	10	13,5%	Мутация к абакавиру. Часто сочетается с M184V.
T215Y/F/C/I/S	10	13,5%	Мутации восстановления чувствительности, но также ассоциированы с устойчивостью к зидовудину (AZT) и ставудину (d4T).
M41L	6	8,1%	Классическая ТАМ (thymidine analogue mutation), связана с AZT/d4T-устойчивостью.
D67N/G	5	6,8%	ТАМ, встречается в сочетании с другими.
K70R/E	5	6,8%	Устойчивость к AZT и d4T.
L210W	3	4,1%	Часто идёт в комплексе с M41L и T215Y.
V75M	1	1,4%	Встречается редко, влияет на d4T/ddI.
K219E/Q/N	6	8,1%	Часто считается дополнительной ТАМ.

Таблица 3. Частота мутаций к группе ННИОТ у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	абс (n 74)	%	Описание
K103N	28	37,8%	Самая частая мутация ННИОТ; вызывает устойчивость к эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP).
Y181C	16	21,6%	Снижает эффективность NVP и частично EFV; может быть перекрёстная устойчивость.
G190S/A	14	18,9%	Влияет на активность EFV, NVP и этравирина; мутация средней частоты.
K101E/P	8	10,8%	Часто встречается в комплексе с другими мутациями; снижает эффективность EFV и NVP.
L100I	5	6,8%	Редкая мутация; может снижать чувствительность к этравирину и эфавиренцу.
Y188L/C/H	6	8,1%	Мощно снижает активность NNRTI, особенно этравирина.
P225H	4	5,4%	Мутация второго порядка; усиливает резистентность в сочетании с другими.
K103S	2	2,7%	Вариант K103N, встречается реже.
M230L	1	1,4%	Одна из ключевых мутаций устойчивости к этравирину и релпивирину.
Y181I/H	2	2,7%	Редкие варианты мутации Y181, влияют на чувствительность к NVP.

В целом, 70,3% последовательностей содержали хотя бы одну ННИОТ-мутацию. Мутации K103N, Y181C и G190S встречались наиболее часто, они играют ключевую роль в формировании резистентности к схемам на основе эфавиренца и невирапина. Умеренные мутации второго порядка (P225H, K101E) усиливают устойчивость при комбинации с первичными мутациями. Основные мутации к ННИОТ указаны в таблице 3.

Мутации к ИП. Далее нами были изучены мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ингибиторам протеазы (ИП) – третьему важному

компоненту АРВТ, особенно в схемах второй линии (табл. 4).

Проведённый анализ мутаций резистентности у пациентов с ВИЧ-инфекцией на второй линии терапии показал, что большинство обследованных имеют изменения в геноме вируса, снижающие эффективность антиретровирусных препаратов. Наиболее часто выявлялись мутации, связанные с устойчивостью к НИОТ и ННИОТ, что говорит о широком применении данных классов препаратов в предшествующих схемах терапии.

Таблица 4. Частота мутаций к группе ИП у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	абс(п 74)	Частота (%)	Клиническое значение
M46I	4	5.2%	Снижает активность IDV, LPV, ATV
I84V	3	3.9%	Высокая устойчивость к большинству PI, включая DRV
V82F/A	3	3.9%	Часто связана с мульти-устойчивостью
I54V	3	3.9%	Влияет на ATV, LPV, DRV
L24I	2	2.6%	Повышает устойчивость в сочетании с другими SDRM
L76V	1	1.3%	Часто при неудаче DRV
I47A	2	2.6%	Редкая, снижает активность LPV и SQV
F53L	1	1.3%	Умеренное влияние; усиливает устойчивость
I85V	1	1.3%	Может усиливать устойчивость к LPV

Резистентность к ИП встречалась существенно реже, что указывает на сохранённую эффективность данной группы у значительной части пациентов.

С учетом полученного мутационного профиля при выборе схемы необходимо: при наличии мутаций M184V и K65R следует избегать назначения ламивудина, эмтрицитабина и тенофовира, отдавая предпочтение альтернативным препаратам. ТАМ-мутации (M41L, T215Y и др.) требуют исключения зидовудина и ставудина. При выявлении мутаций к ННИОТ (K103N, Y181C и др.) необходимо отказаться от схем на основе невирапина и эфавиренца. Низкая частота мутаций к ИП подтверждает целесообразность использования схем на основе этой группы во второй линии терапии.

Вывод. Полученные данные говорят об ограниченных возможностях использования схем на основе НИОТ/ННИОТ и сохраняющийся потенциал ИП. Это подчеркивает необходимость обязательного генотипирования перед сменой схемы, что позволит индивидуализировать терапию, повысить её эффективность и снизить риск дальнейшего распространения резистентных форм вируса.

Литература:

1. Aleksey Lebedev, Anna Kuznetsova, Evgeniya Kazakova, Nargiz Ibadullaeva, Krestina Brigida, Erkin Musabaev, Visola Rakhimova, et al. / Identifying HIV-1 Transmission Clusters in Uzbekistan through Analysis of Molecular Surveillance Data// Viruses 2022, 14, 1675. <https://doi.org/10.3390/v14081675>.
2. Clinic-based survey/ of acquired hivdrug resistance HIV drug resistance/ August 2021/ Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035003>.
3. Cruz S. Sebastião, et al. / HIV-1 diversity and pre-treatment drug resistance in the era of integrase inhibitor among newly diagnosed ART-naïve adult patients in Luanda, Angola // Scientific Reports volume 14, Article number: 15893 (2024)

4. Dilsha Siddiqui, Uzma Badar, Mahnoor Javaid, Nida Farooqui, Sharaf Ali Shah, Ayesha Iftikhar, Faisal Sultan, Fatima Mir, Sofia Furqan, Syed Faisal Mahmood, Syed Hani Abidi / Genetic and antiretroviral drug resistance mutations analysis of reverse transcriptase and protease gene from Pakistani people living with HIV-1 // plosone Published: August 24, 2023

5. Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent progress in the development of HIV-1 protease inhibitors for the treatment of HIV/AIDS. J Med Chem. 2016; 59:5172-5208.

6. HIV drug resistance/ 21 May 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>.

7. https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/drug-resistance?utm_source=chatgpt.com

8. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance?utm_source=chatgpt.com

9. WHO <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>.

10. WHO releases HIV drug resistance report 2021 <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>.

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Рахимова В.Ш., Казакова Е.И., Бригида К.С.,
Ибадуллаева Н.С.

Резюме. Целью исследования было изучение мутационного профиля ВИЧ у пациентов, находящихся на второй линии антиретровирусной терапии (АРВТ), ассоциированных с устойчивостью к НИОТ, ННИОТ, ИП. Установлено, что у большинства пациентов выявляются мутации к НИОТ (70,3%) и ННИОТ (70,3%), тогда как резистентность к ИП встречается значительно реже (6,5%), что отражает более высокий генетический барьер данной группы препаратов. Результаты подчеркивают высокую распространённость мутаций к основным используемым классам препаратов и необходимость обязательного генотипического тестирования перед назначением или сменой схемы АРВТ.

Ключевые слова. ВИЧ, АРВТ, НИОТ, ННИОТ, ИП, мутации, лекарственная резистентность.