

## ПРОФИЛЬ МУТАЦИЙ ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ И ЕГО СООТВЕТСТВИЕ ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНЫХ БАЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ



Рахимова Висола Шавкатовна

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

### ТЕРАПИЯНИНГ ИККИНЧИ ЛИНИЯСИДА ОИВ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛЛАРНИНГ МУТАЦИЯ ПРОФИЛИ ВА УНИНГ ХАЛҚАРО РЕЗИСТЕНТЛИК БАЗАЛАРИ МАЪЛУМОТЛАРИГА МУВОФИҚЛИГИ

Рахимова Висола Шавкатовна

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

### MUTATION PROFILE OF HIV-INFECTED PATIENTS ON SECOND-LINE THERAPY AND ITS CONFORMITY WITH DATA FROM INTERNATIONAL RESISTANCE DATABASES

Rakhimova Visola Shavkatovna

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

e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)

**Резюме.** Тадқиқотнинг мақсади иккинчи даражали терапияда бўлган беморларда антиретровирус дори воситалари (АРВДВ) қаришилиги билан боғлиқ мутациялар частотасини халқаро маълумотлар базалари (Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List) билан солиштириши эди. Натижалар шуни кўрсатдики, NRTI гуруҳида M184V (67,6%) ва K65R (23,0%) мутацияларининг частотаси халқаро маълумотларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори эди. TAM частотаси халқаро маълумотлардан паст эди. NNRTI гуруҳида мутация намунаси одатда халқаро маълумотларга мос келди, аммо Y181C мутацияси (21,6%) статистик жиҳатдан сезиларли даражада тез-тез учрайди. PI учун асосий мутацияларнинг частоталари (M46I, I54V, V82F/A, I84V) халқаро маълумотлар билан солиштириши мумкин эди.

**Калит сўзлар:** ОИВ, АРВДВ, NRTI, NNRTI, PI, мутациялар, дориларга чидамлик, Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List маълумотлар базаси.

**Abstract.** The aim of the study was to compare the frequency of mutations associated with ARV resistance in patients on second-line therapy with international databases (Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List). Results showed that in the NRTI group, the frequency of M184V (67.6%) and K65R (23.0%) mutations was statistically significantly higher compared to international data. The frequency of TAM was lower than international data. In the NNRTI group, the mutation pattern was generally consistent with international data, but the Y181C mutation (21.6%) was statistically significantly more frequent. For PIs, the frequencies of key mutations (M46I, I54V, V82F/A, I84V) were comparable to international data.

**Keywords:** HIV, ART, NRTIs, NNRTIs, PIs, mutations, drug resistance, Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List.

**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].

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].

В странах с ограниченными ресурсами проблема лекарственной устойчивости приобретает особую актуальность. Нередко в таких регионах сохраняется высокая доля схем на основе невира-

пина, эфавиренца и ламивудина, что ведёт к накоплению мутаций K103N, Y181C и M184V [6]. Одновременно наблюдается снижение частоты тимидин-ассоциированных мутаций (ТАМ), что связано с сокращением применения зидовудина и ставудина [6]. В то же время для ингибиторов протеазы частота мутаций обычно ниже, что объясняется более высоким генетическим барьером устойчивости у препаратов этого класса [5,6,7].

Сравнительный анализ частоты мутаций в конкретной популяции с международными базами данных позволяет выявить наиболее уязвимые классы препаратов и предложить практические рекомендации для оптимизации схем терапии. Такой подход является важным инструментом для разработки национальных клинических стратегий и повышения эффективности ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией [7,10].

**Актуальность.** 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 [3,4,9].

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].

Сопоставление мутационного профиля ВИЧ у пациентов на второй линии терапии с данными международных баз позволяет не только повысить эффективность клинической практики, но и способствует формированию более обоснованных стратегий здравоохранения.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ частоты мутаций, ассоциированных с устойчивостью с международными базами данных.

**Результаты.** Для проведения сравнительного анализа частоты мутаций, ассоциированных с устойчивостью, были использованы сведения из ведущих международных баз данных и справочников, включая Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List [6], а также результаты крупных эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, выполненных в странах и регионах с высоким бременем ВИЧ-инфекции.

Сравнительный анализ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к НИОТ, с учетом сведений из международных баз (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнительная таблица частоты мутаций к НИОТ с международными данными

Мутация	Частота n 74 (%)	Международные данные	p
M184V	67,6	50–60	p < 0,05
K65R	23,0	5–15	p < 0,01
L74V/I	17,6	10–20	p > 0,05
Y115F	13,5	5–10	p ≈ 0,05
T215Y/F/C/I/S	13,5	15–25	p > 0,05
M41L	8,1	10–20	p > 0,05
D67N/G	6,8	8–12	p > 0,05
K70R/E	6,8	5–15	p > 0,05
L210W	4,1	5–10	p > 0,05
K219E/Q/N	8,1	10–20	p > 0,05
V75M	1,4	2–5	p > 0,05

**Таблица 2.** Сравнительная частота встречаемости мутаций к НИОТ с международными данными

Мутация	Частота n 74 (%)	Международные данные	p
K103N	37,8	20–35	p ≈ 0,05
Y181C	21,6	10–20	p < 0,05
G190S/A	18,9	10–18	p > 0,05
K101E/P	10,8	5–15	p > 0,05
Y188L/C/H	8,1	5–10	p > 0,05
L100I	6,8	3–7	p > 0,05
P225H	5,4	2–6	p > 0,05
K103S	2,7	<3	p > 0,05
Y181I/H	2,7	<3	p > 0,05
M230L	1,4	1–3	p > 0,05

**Таблица 3.** Сравнительный анализ мутаций, связанных с устойчивостью к ИП с международными базами

Мутация	Частота n 74 (%)	Международные данные	p
M46I	5,2	5–10	p > 0,05
I54V	3,9	5–12	p > 0,05
I84V	3,9	4–8	p > 0,05
V82F/A	3,9	5–10	p > 0,05
L24I	2,6	2–6	p > 0,05
I47A	2,6	<3	p > 0,05
L76V	1,3	2–5	p > 0,05
F53L	1,3	<2	p > 0,05
I85V	1,3	<2	p > 0,05

Как видно из таблицы 1 в группе мутаций к НИОТ преобладание мутации M184V в нашей выборке статистически значимо превышает международные показатели (50–60%, p < 0,05). Наличие данной мутации указывает на ранее активное и длительное использование ламивудина или эмтрицитабина в первой линии терапии. Эта мутация остаётся ключевым маркером устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину, значительно снижая их эффективность.

Мутация K65R (17,6%) в нашей популяции пациентов встречается значительно чаще, чем в международных наблюдениях (5–15%, p < 0,01). Эта мутация снижает чувствительность к тенофовиру (TDF), абакавиру (ABC), диданозину (ddI) и ставудину (d4T). Высокая частота K65R может отражать ранее широкое использование тенофовира, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой или с недостаточной приверженностью к терапии

Мутации A62V (16,2%) L74V (4,4%), Y115F (11,7%) и T215Y (8,8%) указывают на наличие развивающейся резистентности к абакавиру, диданозину и зидовудину и указывает на комбинированные механизмы устойчивости, особенно при лечении несколькими НИОТ последовательно.

Сравнительный анализ показал, что в нашей выборке доминируют мутации M184V и K65R, причём их частота статистически значимо превышает мировые показатели. Это отражает особенности предшествующих схем терапии в регионе и подтверждает, что длительное использование ламивудина, эмтрицитабина и тенофовира приводит к высокой вероятности формирования устойчивости к ним.

Снижение частоты тимидин-ассоциированных мутаций (ТАМ) по сравнению с международными данными указывает на уменьшение применения зидовудина и ставудина в клинической практике.

Практическое значение этих данных заключается в том, что при планировании схем лечения у пациентов на второй линии терапии следует избегать использования ЗТС, FTC, TDF и ABC при наличии соответствующих мутаций; рассмат-

ривать в качестве основы схем препараты с высоким генетическим барьером резистентности (ингибиторы интегразы, усиленные ИП); проводить обязательное генотипическое тестирование перед сменой терапии для предотвращения назначения неэффективных препаратов.

Сравнительный анализ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ННИОТ, с учетом сведений из международных баз (табл. 2).

Частота первичных мутаций к ННИОТ среди обследованных нами пациентов соответствует среднему уровню по странам с аналогичным уровнем охвата ННИОТ-схемами. Так мутация K103N была обнаружена в 37,8% случаев, что соответствует верхней границе международного диапазона (20–35%). Статистическая оценка показала пограничную значимость (p ≈ 0,05), особенно в сравнении с регионами, где доля ННИОТ-схем была ограничена. Данная мутация существенно снижает эффективность эфавиренца (EFV) и невирапина (NVP), традиционно применяемых в схемах первой линии. Наличие K103N подтверждает широкое использование эфавиренца или невирапина в первой линии терапии в прошлом. Это одна из самых частых мутаций, встречающихся у пациентов с неудачей терапии. Мутация сохраняется долго даже после отмены препарата, что делает ее важным маркером резистентности

Мутация Y181C встречалась у 21,6% пациентов, что значимо выше, чем в международных выборках (обычно 10–15%). Статистически достоверное превышение частоты (p < 0,05) указывает на накопленную устойчивость в популяции, вероятно связанную с неадекватной вирусной супрессией на фоне применения невирапина. Мутация Y181C приводит к снижению чувствительности к невирапину и этравирину. Мутации G190S/A (18,9%), K101E/P (10,8%), Y188L/C/H (8,1%), L100I (6,8%), P225H (5,4%), K103S (2,7%), Y181I/H (2,7%) и M230L (1,4%) продемонстрировали частоту, сопоставимую с международными данными, и не показали статистически значимых отклонений (p > 0,05). Эти мутации преимущественно выявляются как вспомогательные и усили-

вают резистентность при наличии первичных мутаций.

Вторичные мутации представлены в характерных диапазонах и указывают на возможную длительную репликацию вируса на фоне неадекватной терапии. Их сочетание с первичными мутациями (например, K103N + V106I) усиливает устойчивость. Малые мутации в нашей выборке встречаются в сопоставимой частоте с международными данными. Они усиливают резистентность при наличии ключевых мутаций, но редко определяют терапевтические решения самостоятельно.

Как мы видим, частота и структура мутаций ННИОТ-резистентности в нашей работе в целом соответствует мировым показателям, особенно для регионов с ранее широким использованием эфавиренза и невирапина, однако для ряда ключевых мутаций выявлены статистически значимые превышения.

Наиболее ярким примером является мутация Y181C, частота которой у обследованных пациентов существенно выше мировых показателей, что, вероятно, связано с длительным применением невирапина и эпизодами неадекватной вирусной супрессии. Мутация K103N также встречалась чаще, чем в среднем по международным данным, и является маркером устойчивости к эфавиренцу и невирапину, сохраняющимся даже после отмены препаратов.

Наличие этих мутаций у значительной доли пациентов указывает на накопленный пул устойчивых вариантов вируса, что ограничивает возможности использования ННИОТ в последующих линиях терапии без предварительного генотипирования. При этом частоты остальных мутаций, включая G190S/A, K101E/P, Y188L/C/H и другие, соответствуют международным диапазонам, что подтверждает общие закономерности формирования резистентности и близость локального мутационного профиля к мировым трендам.

Полученные результаты подчеркивают необходимость строгого контроля терапии и обязательного учета мутационного профиля при выборе препаратов класса ННИОТ, особенно в условиях высокой распространенности K103N и Y181C.

Сравнительный анализ мутаций, связанных с устойчивостью к ИП с международными базами (табл. 3).

Сопоставление частоты мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ИП, показало, что общий уровень в нашей выборке близок к международным оценкам: большинство ключевых замен (M46I, I54V, I84V, V82F/A, L24I, I47A, L76V, F53L, I85V) встречаются на сопоставимых или несколько более низких уровнях, статистически значимых отклонений не выявлено. M46I (5,2 %) и «кластер» I54V / V82F/A / I84V (3,9% каждая)

встречаются нечасто. Эти мутации, особенно в комбинациях, способны снижать активность LPV/г и ATV/г; при наличии I84V повышается риск широкой кросс-резистентности в классе, включая частичное влияние на DRV/г (критично при сочетании с другими с малыми мутациями). L24I, I47A, L76V, F53L, I85V регистрировались единично (1,3–2,6%). Как правило, эти мутации клинически значимы главным образом в сочетаниях, усиливая эффект первичных мутаций.

Низкая распространённость мутаций к ИП в целом подтверждает, что у большинства пациентов на второй линии сохраняется чувствительность к ИП, что характерно для классов с высоким генетическим барьером резистентности.

Таким образом, для большинства пациентов второй линии ИП остаются клинически полезными, особенно DRV/г (при отсутствии «критических» комбинаций типа I84V + дополнительные малые мутации). При выявлении M46I, I54V, V82F/A следует осторожнее использовать LPV/г и ATV/г; предпочтение чаще отдаётся DRV/г или комбинаций с ИИ (DTG).

Таким образом, сопоставление частоты мутаций резистентности у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии с данными ведущих международных баз позволило выявить ряд особенностей, отражающих специфику формирования лекарственной устойчивости у пациентов на второй линии АРВТ в регионе. Для группы НИОТ выявлено статистически значимое превышение частоты мутаций M184V и K65R по сравнению с мировыми показателями. Эти изменения являются ключевыми маркерами резистентности к ламивудину, эмтрицитабину и тенофовиру и указывают на предшествующее длительное использование этих препаратов. Высокая частота данных мутаций подтверждает необходимость отказа от перечисленных НИОТ при их наличии и выбора схем с высоким барьером резистентности.

В группе ННИОТ структура мутаций в целом соответствует мировой, однако частота Y181C оказалась значительно выше, а K103N — на верхней границе международных диапазонов. Эти мутации существенно ограничивают использование эфавиренца и невирапина, что требует их исключения из схем при обнаружении. Остальные мутации встречались в частотах, сопоставимых с международными данными.

Для ингибиторов протеазы (ИП) частоты большинства мутаций были сопоставимы с мировыми значениями, что указывает на сохранённую эффективность препаратов этого класса, особенно дарунавира, у большинства пациентов. Однако наличие M46I, I54V, V82F/A или I84V требует осторожного подхода при выборе лопинавира и атазанавира в составе схем.



**Вывод.** Исходя из вышесказанного Генотипическое тестирование должно быть обязательным при выборе или смене схемы второй линии. При высокой распространённости резистентности к НИОТ и ННИОТ предпочтение следует отдавать схемам с ингибиторами интегразы или усиленными ингибиторами протеазы. Это позволит повысить эффективность АРВТ и снизить риск дальнейшего распространения резистентных штаммов ВИЧ в популяции.

#### Литература:

1. Cruz S. Sebastião, Ana B. Abecasis, Domingos Jandondo, Joana M. K. Sebastião, João Vigário, Felícia Comandante, Marta Pingarilho, Bárbara Pocongo, 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)
2. 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
3. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. / HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line ART in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. // *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):346–355.
4. 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.
5. HIV drug resistance/ 21 May 2024 <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hiv-drug-resistance>.

6. <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/nrti/>
7. WHO <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>.
8. WHO releases HIV drug resistance report 2021 <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>.
9. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, et al. /2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *IAS–USA. // Top Antivir Med.* 2022;30(4):523–546.
10. Рахимова В.Ш., Казакова Е.И., Бригида К.С., Ибадуллаева Н.С. / Мутационный профиль ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии // *Ж. Проблемы биологии и медицины.* - 2025, № 4 (163).

#### **ПРОФИЛЬ МУТАЦИЙ ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ И ЕГО СООТВЕТСТВИЕ ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНЫХ БАЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Рахимова В.Ш.

**Резюме.** Целью исследования было провести сравнительный анализ частоты мутаций, ассоциированных с устойчивостью к АРВП, у пациентов на второй линии терапии с международными базами (*Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List*). Результаты показали, что в группе НИОТ частота мутаций M184V (67,6%) и K65R (23,0%) была статистически значимо выше по сравнению с международными показателями. Частота ТАМ оказалась ниже мировых данных. В группе ННИОТ структура мутаций в целом соответствовала международным данным, однако мутация Y181C (21,6%) встречалась статистически значимо чаще. Для ИП частоты ключевых мутаций (M46I, I54V, V82F/A, I84V) оказались сопоставимыми с мировыми данными.

**Ключевые слова.** ВИЧ, АРВТ, НИОТ, ННИОТ, ИП, мутации, лекарственная резистентность, базы *Stanford HIV Drug Resistance Database, IAS–USA Mutation List*.