

Результаты определения резистентности
к антиретровирусным препаратам
у больных ВИЧ-инфекцией
по материалам КИБ им. С.П.Боткина
(Санкт-Петербург)

Рахманова А.Г., Петрова Л.В., Бурова Н.В.,
Сизова Н.В., Лисицина Э.Н., Яковлев А.А.

Устойчивость (резистентность) ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) является следствием возникновения мутаций в геноме вируса из-за ошибок в работе обратной транскриптазы. На фоне терапии происходит селективный отбор вирусных вариантов, устойчивых к применяемым препаратам.

Частота устойчивости ВИЧ как минимум к одному АРВП у больных, получающих терапию и имеющих вирусную нагрузку более 500 копий/мл, по данным литературы достигает 75% и является серьезной клинической проблемой, требующей изменения схемы лечения. Наиболее часто она возникает у пациентов, получавших ранее схемы из 1-2 препаратов или прерывавших терапию.

Резистентные формы вируса могут также передаваться при заражении (первичная резистентность). Частота первичной резистентности ВИЧ у больных в США и Западной Европе по данным литературы составляет от 5 до 10%.

В России до недавнего времени проводились лишь эпизодические исследования в регионах по мониторингу резистентности к АРВП у ВИЧ-инфицированных лиц.

Первичная резистентность

Обследовано 44 пациента, не получавших ранее АРВТ.

Распределение пациентов по классификации В.В. Покровского (с иммунологическими категориями по CDC)

Иммунологическая категория	Стадия		
	А (3)	В (4А-4Б)	С (4В)
1	13 (29,5%)	1 (2,3%)	-
2	8 (18,2%)	17 (38,6%)	-
3	-	4 (9,1%)	1 (2,3%)

Путь инфицирования	N	%
Половой гомосексуальный	5	11,4
Половой гетеросексуальный	18	40,9
Парентеральный	17	38,6
Неизвестен	4	9,1

Генотип	N	%
А	22	68,8
В	8	25,0
АЕ	1	3,1
АЕ/А	1	3,1

Первичная резистентность

Мутации, ассоциированные со значимой резистентностью, не выявлены.

Частота выявления «минорных» мутаций и полиморфизмов:

«Минорные» мутации		N	%
НИОТ	A62V	8	18.2
	G333E	5	11.4
НИИОТ	V108I	1	2.3
ИП	L10I	6	13.6
	A71T	1	2.3

Частота выявления мутаций в гене OT 211K/Q и G333E:

- половой путь передачи – 22,7%
- парентеральный путь – 0%

Полиморфизмы		N	%
RT	135R/T/V	6	13.6
	V179I	1	2.3
	211K/Q	5	11.4
	245M/T	1	2.3
Pr	13V/M	5	11.4
	20R	4	9.1
	35D	11	25
	M36I	30	68.2
	L63P/S	3	6.8
	V77I	13	29.5
	93L	8	18.2

Резистентность у больных на фоне АРВТ

Обследовано 73 пациента, получавших ранее АРВТ.

Распределение пациентов по классификации В.В. Покровского
(с иммунологическими категориями по CDC)

Иммунологическая категория	Стадия		
	А (3)	В (4А - 4Б)	С (4В)
1	2 (2.7%)	3 (4.1%)	-
2	-	23 (31.5%)	18 (24.7%)
3	-	4 (5.5%)	23 (31.5%)

Резистентность

Мутации резистентности выявлены у 19 из 73 пациентов (26%).

Частота выявления мутаций резистентности хотя бы к 1 НИОТ – 24,7%
(у 18 из 73 больных).

Мутации резистентности		N	%	Резистентность к препаратам, ассоциированная с мутацией
НИОТ	L74V/I	3	4.1	ABC, DDI
	V75M	2	1.7	DDI, D4T
	M184V	12	16.4	3TC, FTC
	<u>TAMs:</u>	9	12.3	ABC, AZT, DDI, D4T, TDF
	M41L	6	8.2	ABC, AZT, DDI, D4T, TDF
	D67N	5	6.8	AZT, D4T
	L210W	6	8.2	AZT, D4T
	T215Y	8	11.0	ABC, AZT, DDI, D4T, TDF
K219Q	1	1.3	AZT, D4T	

Резистентность

Thymidine Analog Mutations (TAMs) – выявлены у 12,3% пациентов
(у 9 из 73 больных).

Количество ТАМ	N	%
2	1	1.3
3	3	4.1
4	4	5.5
5	1	1.3

Резистентность

Частота выявления мутаций резистентности хотя бы к 1 ННИОТ – 15,0%
(у 11 из 73 больных).

Мутации резистентности		N	%	Резистентность к препаратам, ассоциированная с мутацией
ННИОТ	A98G	2	2.7	NVP, DLV, EFV
	K101E	2	2.7	NVP, DLV, EFV
	K103N	3	4.1	NVP, DLV, EFV
	V106A	3	4.1	NVP, DLV, EFV
	V179D	1	1.3	NVP, DLV, EFV
	Y181C	2	2.7	NVP, DLV, EFV
	G190A	1	1.3	NVP, EFV
	F227L	1	1.3	NVP, DLV, EFV

Резистентность

Частота выявления «больших» мутаций резистентности хотя бы к 1 ИП – 21,9% (у 16 из 73 больных).

«Большие» мутации резистентности	N	%	Резистентность к препаратам, ассоциированная с мутацией	
ИП	D30N	1	1.3	NFV
	V32I	3	4.1	DRV, FPV, IDV, LPV, TPV
	M46I/L	9	12.3	ATV, FPV, IDV, LPV, NFV, TPV
	I47V/A	2	2.7	ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, NFV, TPV
	G48V	1	1.3	ATV, NFV, SQV
	I50L	1	1.3	ATV
	I54V	3	4.1	ATV, IDV, LPV, NFV, SQV, TPV
	V82A/F/S	5	6.8	ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, NFV, SQV, TPV
	I84V	4	5.5	ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, NFV, SQV, TPV
	N88D/S	3	4.1	ATV, IDV, NFV, SQV
	L90M	23	6.8	ATV, DRV, FPV, IDV, LPV, NFV, SQV, TPV

Причины формирования резистентности

- Низкая приверженность к терапии 58% (11/19)
- Часто – сочетание нескольких причин
(моно/дигитерапия в анамнезе,
перерывы в терапии,
низкая приверженность) 89% (17/19)

Клинические случаи

Больная Г.Ф., 41 год

(ВИЧ-инфекция С2, положительный анализ на ВИЧ в июле 1998г., Кандидозный эзофагит, сепсис
Путь заражения - гетеросексуальный

Дата	Кол-во CD4 (клеток/мл)	Вирусная нагрузка (копий РНК/мл)	Лечение
26.08.98	200	250.000	AZT+ddC+SQV
26.10.98	257	23.300	
Март 1999 Фурункулез		101.000	D4T+3TC+NFV+ hydroxiurea
Июль 1999	200	250.000	AZT+3TC+NFV
Сентябрь 1999	270	2.600	
Январь 2000	270	101.000	M184T, T215Y, D30n AZT + 3TC + NFV

Дата	Кол-во CD4 (клеток/мл)	Вирусная нагрузка (копий РНК/мл)	Лечение
Февраль 2000	-	15.000	ddI + d4T + SQV
X 2000 – 1 месяц перерыв в лечении			
05.10.2000	120	470.000	d4T + NVP + IDV/r
20.11.2000	376	Менее 400	ABC + NVP + IDV/r
15.05.01	263	90.000	
Август 2001	-	107.000	Без АРТ 29.08.01
14.12.2001	376	523.000	14.01.02 ABC + NVP + SQV/r
26.06.2002	276	-	
22.08.2002	276	4.700	30.07.02 d4T + ABC + LPV/r

Дата	Кол-во CD4 (клеток/мл)	Вирус- ная нагрузка (копий РНК/мл)	Лечение
14.03.03	16% - 182	507.000	Перерыв (самостоятельно), 20.02.03-11.03.03
24.03.04	17% - 295	79.000	12.03.04 d4T + ABC + LPV/r
28.10.03	16% - 384	47.500	
22.06.04	15% - 338	20.800	

Дата	Кол-во CD4 (клеток/мл)	Вирусная нагрузка (копий РНК/мл)	Лечение
27.07.04	15% - 238	269.000	ABC + 3TC + LPV/r
25.02.05	10% - 277	104.000	AZT + 3TC + ABC + LPV/r
02.06.05	16% - 261	27.500	Перерыв – аллергическая реакция
20.07.05	12% - 175	750.000	С 30.08.05 ddI + 3TC + LPV/r + T20
01.06.06	15% - 371	40.000	С июня 2006 d4T + ddI + DRV/r + T20
01.03.08	20% - 340	Менее 50 копий	

Выводы

- Случаев резистентности у наивных обследованных пациентов не выявлено.
- Резистентность у больных на АРВТ развивалась в одной трети случаев вследствие низкой приверженности пациентов к терапии, побочных эффектов а также вследствие перерывов в терапии

Выводы

Выявлены мутации резистентности к

- НИОТ – 24,7 % (18/73)
 - ТАМ – 11% (9/73)
- ННИОТ – 15,0% (11/73)
- ИП – 21,9% (16/73)

Выводы

Выявлена устойчивость к :

- Препаратам одной группы – 2,7% (2/73)
 - НИОТ – 1
 - ННИОТ – 1
- Препаратам двух групп – 10,9% (8/73)
 - НИОТ + ННИОТ – 1
 - НИОТ + ИП – 7
- К препаратам трех групп – 12,3% (9/73)