

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ORIGINAL RESEARCH

УДК 578.53+578.287+616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68>

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ВЬЕТНАМ

©¹А. Н. Шемелев, ¹Ю. В. Останкова, ¹Е. Б. Зуева, ⁴Хоанг Кханх Тху Хуйнх, ^{1,2,3}А. В. Семенов¹Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия⁴HIV/AIDS laboratory Pasteur Institute, Ho Chi Minh City, Vietnam

Цель. Для оценки молекулярно-эпидемиологической структуры и фармакорезистентных вариантов ВИЧ у ВИЧ-инфицированных лиц в Хошимине (Социалистическая Республика Вьетнам) у 42 пациентов (4 человека с впервые выявленной инфекцией ВИЧ и 38 с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии) проводили анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена полимеразы (*pol*) ВИЧ. **Результаты.** В обследованной группе преобладал ВИЧ циркулирующей рекомбинантной формы CRF01_AE (92,2%) по сравнению с генотипом В (5,3%), CRF08_BC был выявлен у одного пациента (2,6%). Среди лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией 75% составил геновариант CRF01_AE и 25% — генотип В. Мутации лекарственной устойчивости к каким-либо препаратам были выявлены у 76,2% пациентов. Среди образцов с выявленной фармакорезистентностью у 43,75% были одиночные мутации. Мутации лекарственной устойчивости к ингибиторам обратной транскрипции встречались чаще (84,8%), чем мутации к ИП (15,2%). Чаще всего встречались мутации устойчивости к ННИОТ — 47,8%, далее — к НИОТ (37%) и ИП (15,2%). Образцы с фармакорезистентностью только к НИОТ составили 9,4% (7,1% от общей группы), только к ННИОТ — 28,1% (21,4% от общей группы), только к ИП — 12,5% (9,5% от общей группы), одновременно к ИП и НИОТ — 6,25% (4,8% от общей группы), к ИП и ННИОТ — 3,1% (2,4% от общей группы), к НИОТ и ННИОТ — 37,5% (28,6% от общей группы), образцов с мутациями устойчивости ко всем трем группам препаратов одновременно не выявлено. Встречаемость мутаций лекарственной устойчивости и количество естественных полиморфных вариантов у пациентов с двумя/тремя схемами АРВТ достоверно превышали таковые у пациентов с одной схемой, независимо от длительности применения терапии. Выявлена мутация фармакорезистентности у АРВТ-наивного пациента. С учетом вышесказанного представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью ВИЧ во Вьетнаме как у получающих АРВТ, так и у АРВТ-наивных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, молекулярная эпидемиология, генотипы, ген *pol*, Вьетнам

Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shennal@yandex.ru

GENOTYPIC AND PHARMACORESISTANT HIV CHARACTERISTICS IN PATIENTS IN THE SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM

©¹A. N. Schemelev, ¹Yu. B. Ostankova, ¹E. B. Zueva, ⁴H. Khanh Thu Huinh, ^{1,2,3}A. V. Semenov¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia⁴HIV/AIDS laboratory Pasteur Institute, Ho Chi Minh City, Vietnam

To evaluate the molecular-epidemiological structure and pharmacoresistant HIV variants in HIV-infected individuals in Ho Chi Minh City (Socialist Republic of Vietnam), nucleotide sequences of the polymerase gene fragment (*pol*) HIV were analyzed in 42 patients (4 people with newly diagnosed HIV infection and 38 with virologic failure of antiretroviral therapy). **Results.** In the examined group, HIV circulating recombinant form CRF01_AE (92,2%) prevailed compared to genotype B (5,3%), CRF08_BC was detected in one patient (2,6%). Among people with newly diagnosed HIV infection, 75% were genotype

CRF01_AE and 25% were genotype B. The drug resistance mutations to any drugs in 76,2% of patients were detected. Among isolates with identified pharmacoresistance, 43,75% had single mutations. Mutations to IR were more common (84,8%) than mutations to PI (15,2%). The most common mutations were NNRTIs — 47,8%, followed by NRTIs (37%) and PI (15,2%). Isolates with pharmacoresistance only to NRTIs amounted to 9,4% (7,1% of the general group), only to NNRTIs 28,1% (21,4% of the general group), only to PI 12,5% (9,5% from the general group), simultaneously to PI and NRTI 6,25% (4,8% of the general group), to PI and NNRTI 3,1% (2,4% of the general group), to NRTI and NNRTI 37,5% (28,6% of the general group), isolates with drugs resistance mutations to all three groups simultaneously were not detected. The drug resistance mutations occurrence and the occurring number naturally polymorphic variants in patients with two / three ARV regimens were significantly higher than those in patients with one regimen, regardless of the treatment duration. A pharmacoresistance mutation was detected in an ART-naïve patient. Based on the foregoing, it seems necessary to monitor the HIV drug resistance in Vietnam to both those receiving ART and those who are ART-naïve.

Key words: HIV, drug resistance, molecular epidemiology, subtype, gene *pol*, Vietnam

Contact: Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Хуйнх Хоанг Кханх Тху, Семенов А.В. Генотипическая и фармакорезистентная характеристика ВИЧ у пациентов в Социалистической Республике Вьетнам // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 56–68, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Schemelev AN., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Huinh Hoang Khanh Thu, Semenov AV. Genotypic and pharmacoresistant HIV characteristics in patients in the Socialist Republic of Vietnam // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 2. P. 56–68, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-56-68>.

Введение. Проблема распространения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) обрела общемировое значение, и в настоящее время можно говорить о пандемии ВИЧ-инфекции в мире. По последним данным, опубликованным ЮНЭЙДС, общемировое число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в 2018 г. составило 37,9 млн человек, а количество новых случаев заражения ВИЧ — 1,7 млн, при этом 5,9 млн ЛЖВ проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе; на этот же регион пришлось 800 тыс. новых случаев заражения ВИЧ в 2018 г. [1].

Одним из отличительных признаков ВИЧ является высокий уровень генетического разнообразия. Вирус иммунодефицита человека представлен двумя основными типами: ВИЧ типа 1 (ВИЧ, ВИЧ-1) и ВИЧ типа 2 (ВИЧ-2), причем ВИЧ-2 генетически отличается от ВИЧ-1 более чем на 55% и гораздо менее распространен, в то время как ВИЧ-1 является одной из основных угроз для общественного здравоохранения в мире [2].

ВИЧ-1 подразделяют на четыре группы (М, О, N, P), каждая из которых соответствует независимым межвидовым передачам от *Pan troglodytes troglodytes* и *Gorilla gorilla gorilla* [3, 4]. Штаммы группы М, на которые приходится подавляющее большинство глобальных случаев инфекции ВИЧ-1, разделяют на генотипы (обозначаемые буквами и отличающиеся друг от друга на 25–35% по нук-

леотидным последовательностям генома) и субгенотипы (обозначаемые цифрами, отличие между нуклеотидными последовательностями составляет 15–20%) следующим образом: от А1 до А4, А6, В, С, D, F1, F2, G, H, J и K [5, 6]. Рекомбинация между геномами разных вариантов увеличивает разнообразие ВИЧ-1, приводя к появлению новых форм [7]. Изучение полной последовательности генома штаммов ВИЧ-1 позволило идентифицировать циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URF) вируса [8]. В связи с пандемическим характером ВИЧ-инфекции число новых обнаруживаемых CRF неуклонно растет, и на сегодняшний день охарактеризовано 100 CRF (вирусологические и эпидемиологические данные о CRF текущего перечня доступны в базе данных по ВИЧ в Лос-Аламос <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>). Таким образом, CRF составляют около 16% от общего числа описанных нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 в мире, а суммарно рекомбинанты (CRF и URF) составляют более 20% от всех проанализированных образцов [8]. Можно ожидать, что тенденция к увеличению разнообразия и сложности генома ВИЧ-1 сохранится в обозримом будущем, как следствие глобализации, в результате которой носители вируса разных генотипов чаще встре-

чаются, что приводит к учащающимся случаям появления рекомбинантов.

Распределение генотипов/субгенотипов ВИЧ в мире неоднородно и варьирует в зависимости от географического региона [9]. Максимальное разнообразие геновариантов ВИЧ-1 представлено в странах Западной и Центральной Африки с преобладанием CRF02_AG в Западной Центральной Африке, генотипов А, С и D в Восточной Африке и генотипа С в южной части Африки. Наиболее распространенным генотипом ВИЧ в мире является генотип С, представленный преимущественно в Восточной и Южной Африке, а также в Индии, на его долю приходится до 50% всех случаев инфекции, далее следуют генотипы А (12%) и В (10%). ВИЧ генотипа В является основным в Западной и Центральной Европе, Северной Америке (включая США, Канаду, Мексику), в некоторых странах Центральной и Южной Америки, Карибского бассейна, Австралии, Северной Африки и Средней Азии [10]. Вирусы генотипа А преобладают в странах Центральной и Восточной Африки, а также в странах Восточной Европы, ранее входивших в состав СССР. В Южной и Юго-Восточной Азии преобладает CRF01_AE [8].

В последнее время частота появления новых случаев ВИЧ-инфекции снижается, и, согласно оценкам, с 2010 г. по 2015 г. ежегодное число новых случаев инфицирования среди взрослого населения в мире оставалось практически неизменным, однако за тот же период ежегодная оценка новых случаев ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии показала увеличение на 57% [11].

Введение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), главной целью которой является подавление репликации вируса, значительно улучшает прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, снижает смертность и количество осложнений, связанных с ВИЧ, увеличивает выживаемость пациентов. Правильное использование препаратов фактически превратило неизбежно смертельное заболевание в хроническое состояние, поддающееся лечению путем подавления вирусной нагрузки до неопределяемых уровней и обеспечения стабилизации количества CD4+ Т-лимфоцитов на высоком уровне [12].

Увеличение числа умерших среди ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе умерших вследствие ВИЧ-инфекции, связывают с недостаточным охватом больных диспансерным наблюдением и лече-

нием. Тем не менее в большинстве случаев соблюдение режима лечения значительно уменьшает скорость прогрессирования заболевания и снижает вероятность передачи патогена неинфицированным лицам. Применение АРВТ значительно облегчает бремя ВИЧ-инфекции как для национальных, так и для общемировой систем здравоохранения, но на смену проблемы доступности современной АРВТ, которая решена в большинстве стран мира, приходит проблема лекарственной резистентности вируса к широкому спектру антиретровирусных препаратов [13].

Высокая скорость эволюции вируса, его молекулярно-генетическая изменчивость, являющаяся результатом большого числа ошибок при репликации вируса, высоких темпов мутации и способности к рекомбинации в ходе обратной транскрипции, а также неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ приводят к накоплению с течением времени мутаций лекарственной устойчивости [14]. В свою очередь, такие факторы, как недостаточная приверженность терапии, характерная для ПИН и их половых партнеров, отсутствие контроля уровня вирусной нагрузки в периферической крови, безосновательное изменение схемы терапии увеличивают риск развития резистентности вируса к лекарственным средствам [15].

Особое значение приобретает фармакорезистентность ВИЧ к препаратам сразу нескольких групп, так как это значительно сокращает возможности терапии. Например, перекрестную устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) объясняют балансом между деградацией РНК и НИОТ-фосфорилизом/ННИОТ-диссоциацией. Присоединение НИОТ к праймеру/связывание ОТ с ННИОТ приводит к остановке полимеризации и формированию некомпетентного к полимеризации комплекса, снижение активности РНКазы обеспечивает увеличение времени осуществления НИОТ-фосфорилиза/ННИОТ-диссоциации и дальнейшей реинициации полимеризации, аффинность обратной транскриптазы к ННИОТ является критическим фактором, определяющим, в какой степени снижение активности РНКазы за счет мутаций может усиливать лекарственную устойчивость [16]. Дополнительные трудности создает возможность передачи фармакорезистентных ВИЧ при этом для многих точечных мутаций

лекарственной устойчивости, а также ревертанных мутаций, т.е. мутаций, восстанавливающих тем или иным образом свойства дикого типа, показана стабильность передаваемых вариантов, несмотря на отсутствие давления, оказываемого лекарственными препаратами. В связи с вышесказанным лечение может не давать положительных результатов у 16–27% пациентов, ранее не получавших АРВТ, и у 50–70% ранее лечившихся больных (вирусологическая неэффективность АРВТ как определяемые значения вирусной нагрузки после 6 месяцев терапии или устойчивое повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса) [17, 18].

Первый случай ВИЧ в Социалистической Республике Вьетнам (СРВ) был зарегистрирован в 1990 году. Эпидемия ВИЧ-инфекции в стране является следствием социальных процессов: новых маршрутов незаконного оборота наркотических веществ, внутренней миграции, усиления экономического неравенства городского и сельского населения, перехода от курения опиума к инъекционным наркотикам, широкого распространения секс-услуг для иностранных туристов [12, 19].

Большая часть работы по профилактике и борьбе с ВИЧ во Вьетнаме в 1990-х и начале 2000-х годов была основана на обязательном тестировании на ВИЧ и интернировании потребителей наркотиков и работников секс-бизнеса, а также проведении информационных кампаний, связанных с ВИЧ в стигматизированных группах населения [20].

Согласно данным литературы, в СРВ преимущественно встречаются три геноварианта ВИЧ-1: CRF01_AE, B и BC-рекомбинант [21, 22], кроме того, отдельные источники говорят о наличии в популяции генотипа C [7].

В 2004 г. правительство утвердило Национальную стратегию ВИЧ во Вьетнаме до 2010 г. с перспективой до 2020 г. [20, 23]. Конкретными целями и задачами этой стратегии стали три категории необходимых мероприятий («шагов»): во-первых, социальные решения, включая эффективный менеджмент на основе межведомственной кооперации, участие общественности и создание практической правовой базы; во-вторых, технические решения, в том числе наблюдение, добровольное тестирование, надлежащее медицинское лечение и снижение вероятности инфицирования при медицинских манипуляциях, в-третьих, мобилизация ресурсов и международное сотрудничество. Обязательными

также стали изменения, касающиеся социальной стигматизации ВИЧ-инфицированных, бесплатное предоставление одноразовых игл/шприцев ПИН, профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку, добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ, контроль безопасности переливания крови и профилактика инфекций, передающихся половым путем [20].

25 октября 2017 г. правительство Вьетнама объявило о принятии стратегии ЮНЭЙДС «90–90–90», направленной на быстрое расширение доступа к лечению ВИЧ. Принятие этой стратегии ставит перед собой необходимость достижения целей «90–90–90», которые означают, что 90% людей, живущих с ВИЧ, будут знать о своем статусе, 90% людей, знающих о своем статусе, получают АРВТ и у 90% людей, получающих лечение, вирусная нагрузка ВИЧ будет находиться на неопределяемом уровне (достигнута вирусная супрессия). Вьетнам — первая страна в Азии, которая пошла на этот шаг [24].

Различные оценки показывают, что заболеваемость ВИЧ достигла пика в начале 2000 г., однако по состоянию на данный момент она снизилась. Тем не менее в 2017 г. в СРВ насчитывалось 250 тыс. ЛЖВ, к концу 2018 г. — 245 337 ЛЖВ [25, 26]. Более половины из них нуждаются в АРВТ, а из начавших терапию почти треть приступило к лечению поздно и с высокой вирусной нагрузкой [24, 27].

По данным ЮНЭЙДС, к началу 2017 г. во Вьетнаме от ВИЧ-инфекции умерли 170 тыс. человек, при этом по последним исследованиям и отчетам за 2016 г. умерли 8512 человек, за 2018 г. — 6722 человека [24, 25]. Угасание эпидемии за счет уменьшения распространения вируса остается нестабильным, поскольку число вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции в группах риска, а также в некоторых районах, в частности горных и труднодоступных, продолжает расти (таблица) [24, 25].

В СРВ ВИЧ сконцентрирован географически и социально. Географически в двух крупнейших городах (Ханой и Хошимин) представлено наибольшее число случаев ВИЧ-инфекции, кроме того, довольно высока концентрация ВИЧ-инфицированных лиц в четырех горных провинциях Вьетнама: Дьен Бен, Сон Ла, Нгеан и Тханьхоа. Социально вирус распространен в трех основных группах риска: потребители инъекционных наркотиков (ПИН), мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами (МСМ), и женщины-работни-

цы секс-бизнеса (ЖСБ), а также половые партнеры представителей групп риска. Так, в 2015 г. процент ПИН, МСМ и ЖСБ, прошедших тестирование на ВИЧ в течение года, составил 30, 32 и 41 % соответственно [28].

Генотипирование ВИЧ проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (*pol*) протяженностью 1377 нт., кодирующего протеазу (PR) и часть обратной транскриптазы (RT/OT) в области 2084–3460 нт., коор-

Таблица

Статистические данные о ВИЧ-инфекции в Социалистической Республике Вьетнам на конец 2016 и 2018 гг. [24, 25]

Table

Statistical data on HIV infection in SRV at the end of 2016 and 2018

Показатель	2016 г.		2018 г.	
	абс. число	%	абс. число	%
Общая численность населения	92 513 000	—	94 394 184	—
Распространенность ВИЧ-инфекции	—	0,34	—	0,25
Смертей от СПИДа за год	8512	—	6722	—
Лиц, живущих с ВИЧ	247 357	—	245 337	—
Новых случаев ВИЧ-инфекции за год	10 719	—	5384	—
Беременные женщины, нуждающиеся в АРВТ	2595	—	2595	—
Случаи ВИЧ, сочетанные с туберкулезом	9000	—	2617	—
Распространенность ВИЧ среди МСМ	—	2,87	—	10,00
Распространенность ВИЧ среди ПИН	—	21,00	—	14,00
Распространенность ВИЧ среди ЖСБ	—	3,23	—	4,00

АРВТ была впервые введена во Вьетнаме в середине 1990-х годов и получила широкое распространение с 2005 г. вплоть до настоящего времени. Терапия ВИЧ-инфекции в СРВ сталкивается с проблемой финансирования, а также с недостаточной приверженностью к лечению среди пациентов и устойчивостью ВИЧ к препаратам антиретровирусной терапии. Тем не менее исследования, целью которых являлись оценка вирусной нагрузки, анализ подавления вируса и распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ, недостаточны.

Целью нашей работы было оценить молекулярно-эпидемиологическую структуру и фармакорезистентные варианты ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Хошимине, Вьетнам.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы (сыворотки) крови пациентов из двух групп: 397 условно здоровых лиц без жалоб на состояние здоровья, без выраженных клинических проявлений каких-либо заболеваний, проходивших ежегодный профилактический диспансерный осмотр, и 316 ВИЧ-инфицированных пациента, принимающих антиретровирусную терапию.

Определение нуклеотидных последовательностей проводили с использованием генетического анализатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

динаты даны для представленного в международной базе данных GenBank ВИЧ HXB2 (K03455.1). Обработку данных, полученных в ходе секвенирования фрагментов, проводили с помощью программного обеспечения ДЕОНА (ООО МедАйтиГрупп, Россия). Генотипирование проводили с использованием программы REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 [29] с последующим филогенетическим анализом в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 7.0, используя алгоритм ClustalW. В связи с тем, что для исследуемого региона генома ВИЧ показана высокая скорость эволюции, а скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ неравномерны, оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры-Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий выполнять оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического древа [30].

Для выявления возможной рекомбинации образцов выполняли анализ с использованием программы jрНММ [31].

Для анализа мутаций лекарственной устойчивости использовали базу данных университета Стэнфорда (<http://hivdb.stanford.edu>).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст обследованных лиц варьировал от 18 до 65 лет. Среди условно здоровых лиц, проходивших ежегодный диспансерный осмотр, соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым (49 и 51 % соответственно). В группе ВИЧ-инфицированных лиц количество мужчин (58 %) превышало количество женщин (42 %).

У 4 условно здоровых человек (1,01 %) были обнаружены антитела к ВИЧ и антигены вируса. Во всех четырех случаях методом ПЦР удалось обнаружить вирусную РНК и провирусную ДНК. Трое из пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией относились к возрастной группе 30–49 лет и принадлежали к мужскому полу, четвертая пациентка относилась к возрастной группе 18–29 лет.

Среди ЛЖВ, принимающих терапию, при измерении вирусной нагрузки ВИЧ в 15 (4,75 %) случаях было выявлено превышение порога в 1000 копий/мл, еще в 23 (7,28 %) случаях вирусная нагрузка составила от 500 до 1000 копий/мл, что свидетельствовало о вирусологической неэффективности АРВТ.

Среди получавших терапию пациентов срок от выявления ВИЧ-инфекции до начала антиретровирусной терапии в группе варьировал от 0 до 7 лет и в среднем составил $2,13 \pm 1,44$ года, различий по полу и возрасту не выявлено. Антиретровирусную терапию, начиная с момента введения первой схемы и до настоящего исследования, вели от 1 до 9 лет, в среднем $5,6 \pm 2,11$ года.

В СРВ доступные схемы АРВТ первого ряда из трех препаратов соответствуют стандартам ВОЗ, то есть включают два НИОТ (ставудин (d4Т) и ламивудин (ЗТС) или зидовудин (АЗТ) и ламивудин) с одним препаратом ННИОТ (невирапин (NVP) или эфавиренц (EFV)).

В большинстве случаев (58,86 %) в группе ВИЧ-инфицированных использовали только одну схему АРВТ, в 33,86 % случаев — две схемы. Однако среди пациентов, у которых удалось выявить вирусную нагрузку более 500 копий/мл, одна схема применялась у 42,1 % больных, в то время как большинство принимали вторую (39,5 %) и третью (18,4 %) схемы.

Для всех образцов были получены нуклеотидные последовательности, кодирующие протеазу и фрагмент обратной транскриптазы, с использованием которых для дальнейшего анализа определены субгенотипы ВИЧ.

Филогенетические отношения между исследованными образцами, полученными от ВИЧ-инфицированных пациентов из Вьетнама, и референсными последовательностями из международной базы данных GenBank представлены на рис. 1. Для сравнения были выбраны нуклеотидные последовательности ВИЧ генотипов А1, В, С, F, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF03_AB, CRF07_BC, CRF08_BC, CRF31_BC.

Обращает на себя внимание образец VN_188, отделившийся на филогенетическом дереве от основной ветви CRF01_AE. Мы сочли необходимым проанализировать этот образец дополнительно с использованием программы jрНММ (рис. 2).

Протяженность анализируемой нуклеотидной последовательности 1035 нт, последовательность начинается в позиции 2268 нт и заканчивается в позиции 3302 нт относительно контрольной последовательности HXB2 (K03455.1). Анализируемый фрагмент полностью принадлежит геноварианту CRF01_AE. Таким образом, образец VN_188 относится к геноварианту CRF01_AE.

Образец VN_223, кластеризующийся с образцами генотипа С и циркулирующими рекомбинантными формами CRF07_BC, CRF08_BC, также был подвергнут анализу на рекомбинацию (рис. 3).

Протяженность анализируемой нуклеотидной последовательности 1085 нт, последовательность начинается в позиции 2253 нт и заканчивается в позиции 3337 нт относительно контрольной последовательности HXB2 (K03455.1). Первый фрагмент ($2253 \rightarrow 2957 \pm 26$) принадлежит к генотипу С, второй фрагмент ($3259 \pm 79 \rightarrow 3337$) принадлежит к генотипу В.

На основании филогенетического анализа 42 образцов показано, что в обследованной группе преобладал ВИЧ циркулирующей рекомбинантной формы CRF01_AE (90,5 %) по сравнению с гено-

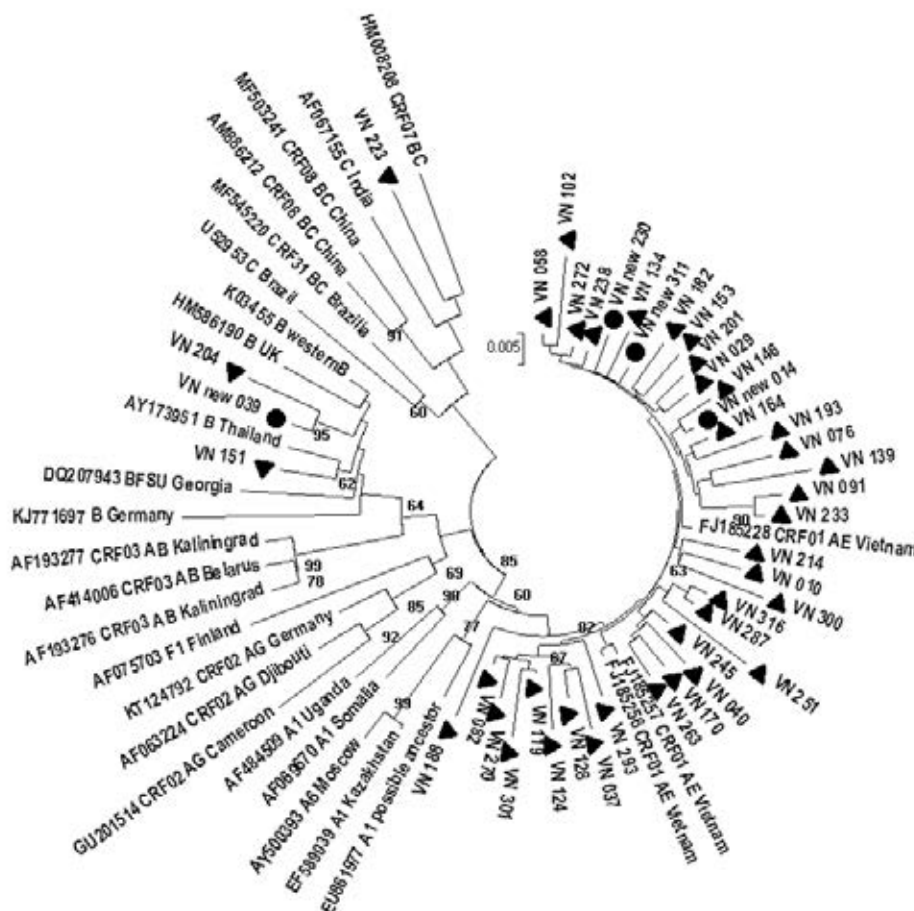


Рис. 1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов из Социалистической Республики Вьетнам, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием генотипа и региона происхождения образца, исследованные в настоящей работе образцы обозначены: треугольниками образцы от пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ, кружками образцы от пациентов с впервые выявленным ВИЧ. Даны значения bootstrap $\geq 60\%$

Fig. 1. Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of a fragment of the HIV *pol* gene isolated from HIV-infected patients from the Socialist Republic of Vietnam, in comparison with the reference sequences presented in the GenBank international database. Reference sequences are indicated by GenBank codes indicating the genotype and region of origin of the sample, the samples studied in this work are indicated by triangles: samples from patients with virologically ineffective ARVT, circles samples from patients with newly detected HIV. Bootstrap values $\geq 60\%$ are given

типом В (7,1%), в одном случае (2,4%) был выявлен образец, представляющий собой рекомбинант генотипов В и С, близкий, по всей видимости, к CRF08_BC.

Таким образом, среди ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологически неэффективной антиретровирусной терапией геноварианты вируса были представлены в следующем соотношении: CRF01_AE — 92,2%, В — 5,3%, рекомбинант В и С — 2,6%. Среди пациентов с впервые выявленной инфекцией ВИЧ у трех человек определен CRF01_AE, у одного человека генотип В.

При оценке встречаемости мутаций лекарственной устойчивости генетическая резистентность к каким-либо препаратам была выявлена у 76,2%

пациентов. Интересно отметить, что среди образцов, в которых была выявлена лекарственная устойчивость, у 43,75% были одиночные мутации, в то время как у 56,25% были обнаружены множественные (более одной) мутации, в том числе мутации устойчивости к ингибиторам протеазы 21,9% (16,7% от общей группы), к ингибиторам обратной транскриптазы 78,1% (59,5% от общей группы). Были идентифицированы по десять и одиннадцать паттернов мутаций, ассоциированных с резистентностью к НИОТ и к ННИОТ, соответственно, а также четыре паттерна мутаций ИП, включая одну главную и три минорных соответственно. Мутации лекарственной устойчивости к ингибиторам обратной транскриптазы встречались чаще

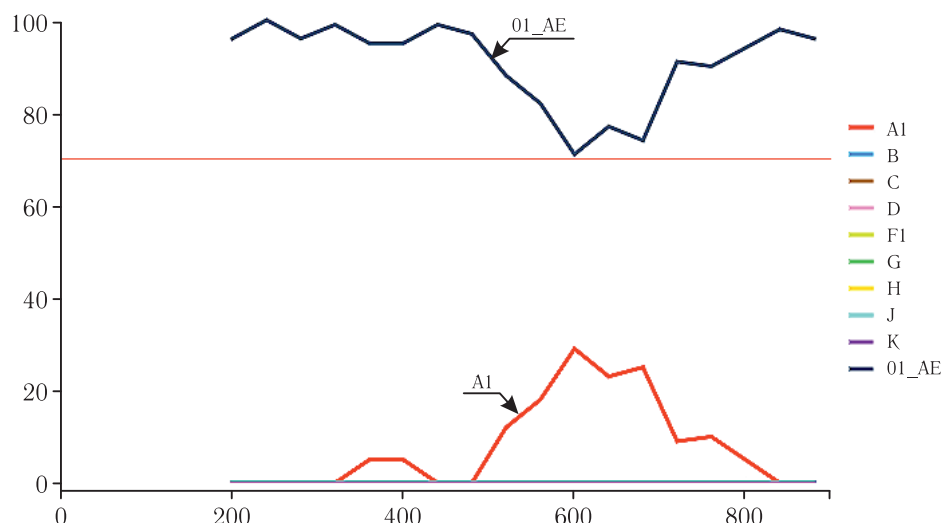


Рис. 2. Анализ рекомбинации нуклеотидной последовательности фрагмента гена *pol* образца VN_188 с использованием инструмента анализа рекомбинации jPHMM. По оси X представлены нуклеотидные позиции последовательностей ВИЧ, по оси Y представлена оценка сходства в процентах

Fig. 2. Analysis of the recombination of the nucleotide sequence of the *pol* fragment of the VN_188 sample using the jphmm recombination analysis tool. The X-axis shows the nucleotide positions of HIV sequences, and the Y-axis shows the percentage similarity score

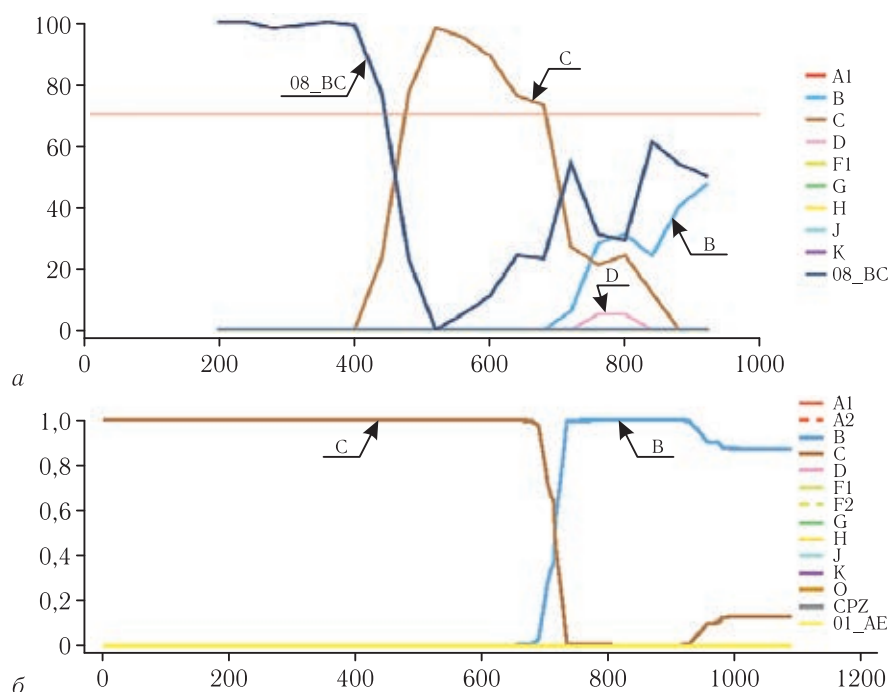


Рис. 3. Анализ рекомбинации нуклеотидной последовательности фрагмента гена *pol* образца VN_223 с использованием инструмента анализа рекомбинации jPHMM: а — по оси X представлены нуклеотидные позиции последовательностей ВИЧ, по оси Y представлена оценка сходства в процентах; б — по оси X представлены нуклеотидные позиции последовательностей ВИЧ, по оси Y представлена оценка апостериорных вероятностей сходства

Fig. 3. Analysis of the recombination of the nucleotide sequence of the *pol* fragment of the VN_223 sample using the jphmm recombination analysis tool: а — the X-axis shows the nucleotide positions of HIV sequences, and the Y-axis shows the percentage similarity score; б — the x-axis represents the nucleotide positions of HIV sequences, and the y-axis represents the estimate of a posteriori similarity probabilities

(84,8%), чем мутации к ИП (15,2%). Чаще всего встречались мутации ННИОТ — 47,8%, далее НИОТ (37%) и ИП (15,2%).

Образцы с фармакорезистентностью только к НИОТ составили 9,4% (7,1% от общей группы),

только к ННИОТ — 28,1% (21,4% от общей группы), только к ИП — 12,5% (9,5% от общей группы), одновременно к ИП и НИОТ — 6,25% (4,8% от общей группы), к ИП и ННИОТ — 3,1% (2,4% от общей группы), к НИОТ и ННИОТ — 37,5%

(28,6% от общей группы), образцов с мутациями устойчивости ко всем трем группам препаратов одновременно не выявлено.

Среди мутаций фармакорезистентности ИП встречаемость главной мутации M46I/L и минорной K20T составила по 28,6% (по 2,4% от всех мутаций) соответственно. В регионе обратной транскриптазы чаще всего встречалась мутация устойчивости к ННИОТ K103N — 12,98% (11,9% от всех мутаций), далее по нисходящей в равных долях мутация устойчивости к НИОТ M184V и к ННИОТ V106I — по 11,7% (10,7% от всех мутаций) соответственно, затем ННИОТ Y181C — 10,4% (9,5% от всех мутаций) (рис. 4).

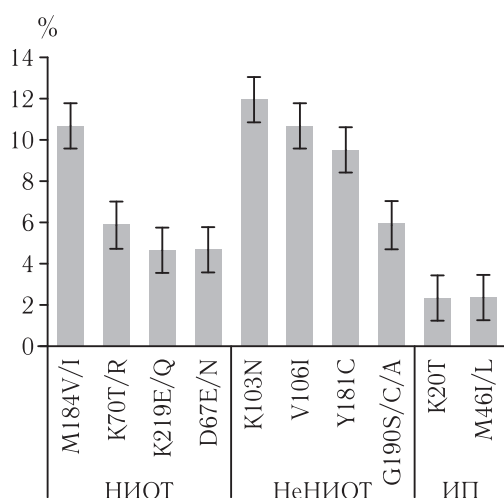


Рис. 4. Наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов из Социалистической Республики Вьетнам

Fig. 4. The most common mutations of HIV drug resistance in HIV-infected patients from the Socialist Republic of Vietnam

При сравнительном анализе было показано, что встречаемость ≥ 3 мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с двумя/тремя схемами АРВТ достоверно превышала таковую у пациентов с одной схемой, независимо от длительности применения терапии — $\chi^2=8,960$, $p=0,003$, $df=1$, нормированное значение коэффициента сопряженности Пирсона $C'=0,676$, что свидетельствует о сильной связи между увеличением количества схем АРВТ и частотой встречаемости мутаций лекарственной устойчивости.

Следует отметить, что количество мутаций, для которых не показано достоверных ассоциаций с лекарственной устойчивостью, среди принимающих АРВТ лиц составило от 17 до 35 мутаций и также зависело от количества схем АРВТ. Показано, что ≥ 23 мутаций у пациентов с двумя/тремя схемами АРВТ встречается чаще,

чем у пациентов с одной схемой — $\chi^2=3,149$, $p=0,035$, $df=1$, нормированное значение коэффициента сопряженности Пирсона $\chi^2=0,459$, что свидетельствует об относительно сильной связи между увеличением количества схем АРВТ и количеством мутаций в представленном фрагменте гена *pol*.

Отдельного внимания заслуживают два случая: выявление полиморфного варианта обратной транскриптазы V106I у АРВТ-наивного пациента с впервые выявленной инфекцией ВИЧ и делеция в положении I84 в протеазе.

Как и в Российской Федерации, эпидемия ВИЧ в Социалистической Республике Вьетнам началась с ПИН, а затем распространилась среди населения, к настоящему же времени преобладает гетеросексуальный путь передачи [32].

В большинстве случаев первичное выявление ВИЧ-инфекции осуществляется среди пациентов, обратившихся для проведения анализа по каким-либо показаниям. В основном это категории людей, практикующих поведение, степень риска которого превышает средние показатели: ЖСБ, клиенты ЖСБ, ПИН, половые партнеры ПИН, MSM, женщин и мужчин с ИППП, то есть пациенты с повышенной вероятностью инфицирования. Такая группа не отражает распространенность ВИЧ в популяции и/или среди практически здорового населения. Выявление маркеров вируса среди условно здоровых лиц без жалоб на состояние здоровья, а также без выраженных клинических проявлений каких-либо заболеваний, проходивших ежегодный профилактический диспансерный осмотр, позволяет более точно оценить распространенность ВИЧ-инфекции среди общей популяции, так как соотношение групп риска среди них должно быть приближено к естественному.

Полученные нами результаты (CRF01_AE — 92,2%, В — 5,3%, рекомбинант В и С — 2,6%) практически не отличаются от распределения геновариантов ВИЧ, показанных в СРВ ранее. Так, например, в центральном Вьетнаме среди ВИЧ-инфицированных лиц из разных групп риска (ПИН, MSM, ЖСБ) преобладал CRF01_AE (97,5%) по сравнению с генотипом В (2,5%), при этом, несмотря на отсутствие терапии у этих пациентов, у 32,5% выявляли по крайней мере одну мутацию лекарственной устойчивости [33]. Поскольку обследуемые пациенты относились к группам риска, они подвержены высокому риску заражения геновариантами ВИЧ с мутациями лекарственной устойчивости от ВИЧ-инфицированных лиц, принимавших АРВТ.

Таким образом, полученные нами результаты отражают генотипическую картину эпидемии ВИЧ во Вьетнаме. Интересно отметить, что, несмотря на выявление новых геновариантов и рекомбинантных форм, генетическая структура популяций ВИЧ, циркулирующих на территории Вьетнама и России, остается более однородной по сравнению, например, с Западной Европой, хотя в РФ и СРВ преобладают различные геноварианты вируса (в РФ преобладает А6, в СРВ — CRF01_AE). Подобные различия в генетическом разнообразии вируса могут свидетельствовать о существенном вкладе различий в образе жизни и поведении представителей групп риска в европейских и евроазиатских странах в генетическую структуру популяции вируса.

На рис. 3 показан анализ нуклеотидной последовательности фрагмента гена *pol* образца VN_223. Последовательность представляет собой мозаичный паттерн В/С с точкой разрыва в регионе 2931–2983 нт, первый фрагмент (2253 → 2957±26) принадлежит к генотипу С, второй фрагмент (3259±79 → 3337) к генотипу В, неопределяемый регион 3180–3337 нт (в соответствии с HXB2). Выявленный нами рекомбинантный образец VN223 показал высокое сходство с ранее обнаруженным в Северном Вьетнаме образцом, описанным как уникальная рекомбинантная форма В и С [34]. Выявление в Южном Вьетнаме образца, имеющего высокий процент нуклеотидной идентичности с образцом, обнаруженным в Северном Вьетнаме десять лет назад, может свидетельствовать о циркуляции этого геноварианта ВИЧ на территории страны.

Как известно, генотипы ВИЧ имеют свои молекулярно-генетические особенности, сказывающиеся, в том числе, и на чувствительности вируса к препаратам АРВТ [35]. Для генотипа CRF01_AE, наиболее распространенного в СРВ как по литературным данным, так и согласно полученным нами результатам, среди наиболее часто встречающихся мутаций описаны: L33F, M46I, M46L — ассоциированные с лекарственной устойчивостью к ингибиторам протеазы, M41L, A62V, M184V, T215Y — к НИОТ, K103N, V108I, G190A — к ННИОТ [36, 37]. Однако в обследованных нами образцах среди мутаций к НИОТ M41L, A62V, T215Y встречались в 5,7, 2,8 и 8,6% образцов соответственно, в то время как наиболее распространены были M184V/I, K70T/R, K219E/Q и D67E/N. Среди мутаций к ННИОТ у наших образцов преобладали

K103N, V106I, Y181C, G190S/C/A, в то время как замена V108I выявлена не была. Среди мутаций к ИП в исследованных нами последовательностях преобладали M46I/L и K20T, однако не обнаружена мутация L33F. Можно предположить, что такие отличия могут быть связаны с введением новых препаратов/схем АРВТ.

Таким образом, среди исследованных нами образцов преобладали мутации фармакорезистентности к ламивудину и эмтрицитабину (M184V), аналогам тимидина (T215F/Y и/или K219Q/E и/или D67N), невирапину и эфавирензу (K103N, G190S, Y181C), этравирину и рилпивирину (Y181C). Мутация M46I/L приводит к снижению чувствительности практически ко всем ингибиторам протеазы, кроме дарунавира, встречающаяся в равной с ней степени минорная мутация K20T также связана со снижением чувствительности ко всем ИП, кроме дарунавира и типранавира.

Отметим также единичные случаи выявления необычных мутаций. Так, в регионе протеазы была показана необычная замена I47R, в то время как с этим участком обычно связана мутация I47V, приводящая к высокому уровню устойчивости к лопинавиру и фосампренавиру, но не снижающая чувствительности относительно атазанавира и саквинавира.

В регионе протеазы на участке, нередко демонстрирующем замены I84V/A/C, связанные со снижением чувствительности к ИП разной степени, были выявлены замена I84M и делеция I84del. Снижают ли эти варианты чувствительность вируса в АРВТ, остается вопросом для дальнейших исследований.

Среди мутаций обращают на себя внимание встречающиеся в сочетании с множественными ТАМ T69N и V118I. Мутация T74S в протеазе, значимая для ВИЧ генотипа В, в последовательностях других генотипов, как правило, является полиморфным вариантом, не связанным с лекарственной устойчивостью ИП.

Неизвестным остается влияние мутации K238S, так как для K238T показано снижение чувствительности к невирапину и эфавирензу, а замена в этой же точке K238R широко распространена и не снижает чувствительности к ННИОТ.

Обращает на себя внимание достоверное различие частоты мутаций как ассоциированных, так и не ассоциированных с лекарственной устойчивостью, среди лиц, принимающих первую и вторую-третью схемы терапии. Ранее мы показывали корреляцию между увеличением количества схем АРВТ и часто-

той встречаемости мутаций лекарственной устойчивости в регионе протеазы [38]. Возможно, в данном случае ассоциация количества схем с увеличением количества мутаций связана с недостаточным обследованием пациентов (в первую очередь с отсутствием анализа на мутации фармакорезистентности) перед переводом на новую схему АРВТ. Кроме того, может быть связь и с наличием мутаций лекарственной устойчивости до начала терапии. Так, еще в 2003 г., когда антиретровирусная терапия во Вьетнаме не являлась распространенной практикой, среди ВИЧ-инфицированных лиц в Хошимине более чем у 6% пациентов выявляли устойчивые к АРВТ образцы вируса [39]. Дополнительно свидетельствует о необходимости обследования пациентов на фармакорезистентность ВИЧ до начала лечения выявленный у АРВТ-наивного больного полиморф-

ный вариант V106I, так как, хотя данная мутация является естественной, показана ее значимость в устойчивости к ННИОТ этравирину, особенно в совокупности с другими мутациями [40].

Заключение. Преобладающим геновариантом ВИЧ в Социалистической Республике Вьетнам остается циркулирующая рекомбинантная форма CRF01_AE. Показана высокая встречаемость мутаций лекарственной устойчивости среди ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологически неэффективной терапией и увеличение количества мутаций с ростом количества применяемых схем АРВТ. Выявлена мутация фармакорезистентности у АРВТ-наивного пациента. С учетом вышесказанного представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью ВИЧ как у получающих АРВТ, так и у АРВТ-наивных лиц.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- UNAIDS. Global HIV and AIDS statistics-2018 fact sheet [Online] 2019; Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet/>. [Accessed 10 08 2019]
- European Centre for Disease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. (ECDC, Stockholm, 2016).
- Keele B.F., Van Heuverswyn F., Li Y., Bailes E., Takehisa J., Santiago M.L. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1 // *Science*. 2006. Vol. 313. P. 523–526. doi: 10.1126/science.1126531.
- D'arc M., Ayouba A., Esteban A., Learn G.H., Boué V., Liegeois F. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015. Vol. 112. P. E1343–E1352. doi: 10.1073/pnas.1502022112.
- Peeters M., D'Arc M., Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses // *AIDS Rev.* 2014. Vol. 16 (1). P. 23–34.
- Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review // *Infect Genet Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.
- McCutchan F.E. Global epidemiology of HIV // *J. Med. Virol.* 2006. Vol. 78. P. S7–S12.
- Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation 2011. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007 // *AIDS*. 2011. Vol. 25. P. 679–689.
- Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic // *Trends Mol. Med.* 2012. Vol. 18 (3). P. 182–192.
- Buonaguro L., Tornesello M.L., Buonaguro F.M. Human immunodeficiency virus type 1 subtype distribution in the worldwide epidemic: pathogenetic and therapeutic implications // *J. Virol.* 2007. Vol. 81 (19). P. 10209–10219.
- UNAIDS. Global AIDS Update 2016. 2016. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>.
- De Mendoza C. Hot News: HIV Epidemics — Current Burden and Future Prospects // *AIDS Rev.* 2017. Vol. 19 (4). P. 239.
- Scherrer A., von Wyl V., Yan W., Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2016. 15. Vol. 62 (10). P. 1310–1317.
- Gupta R.K., Jordan M.R., Sultan B.J., Hill A., Davis D.H., Gregson J., Sawyer A.W., Hamers R.L., Ndambi N., Pillay D., Bertagnolio S. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 1250–1258.
- Pasquet A., Messou E., Gabillard D., Minga A., Depoulosky A., Deuffic-Burban S., Losina E., Freedberg K.A., Danel C., Anglaret X., Yazdanpanah Y. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan // *Cote d'Ivoire PLoS One*. 2010. P. 5. e13414.
- Николенко Г.Н. Изучение механизмов лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам обратной транскриптазы: дис. ... д-ра биол. наук: 03.01.03. Кольцово, 2012. 182 с.: ил. РГБ ОД, 71 13–3/13. [Nikolenko G.N. *The study of the mechanisms of drug resistance of HIV-1 to reverse transcriptase inhibitors*: the dissertation ... Doctors of biological sciences: 03.01.03. Koltsovo, 2012. 182 p.: Ill. RSL OD, 71 13–3/13 (In Russ.).]
- Shafer R.W., Rhee S.Y., Bennett D.E. Consensus resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies // *Antivir. Ther.* 2008. Vol. 13. P. 59–68.

18. Hirsch M.S., Günthard H.F., Schapiro J.M., Brun-Vézinet F., Clotet B., Hammer S.M., Johnson V.A., Kuritzkes D.R., Mellors J.W., Pillay D., Yeni P.G., Jacobsen D.M., Richman D.D. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an international AIDS society–USA panel // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47 (2). P. 266–285. doi: 10.1086/589297.
19. Nguyen T.H., Nguyen T.L., Trinh Q.H. HIV/AIDS epidemics in Vietnam: evolution and responses // *AIDS Educ Prev.* 2004. Vol. 16. P. 137–154. DOI: 10.1521/aeap.16.3.5.137.35527.
20. Nguyen Ha P., Pharris A., Huong N.T., Chuc N.T., Brugha R., Thorson A. The evolution of HIV policy in Vietnam: from punitive control measures to a more rights-based approach // *Glob Health Action.* 2010. Vol. 3. doi: 10.3402/gha.v3i0.4625.
21. Plantier J.C., Leoz M., Dickerson J.E., de Oliveira F., Cordonnier F. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15. P. 871–872.
22. Kuiken C., Foley B., Leitner T., Apetrei C., Hahn B. *HIV Sequence Compendium* 2011. 2011. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
23. UNAIDS Vietnam. Legal documentation on HIV/AIDS. 2009.
24. Country Operational Plan (COP/ROP) Vietnam 2017 Strategic Direction Summary January 18, 2017. Available from: https://mz.usembassy.gov/wp-content/uploads/sites/182/2017/04/FINAL_COP17_guidance-1.pdf [Accessed 18 09 2019]
25. Country Operational Plan (COP/ROP) Vietnam 2019 Strategic Direction Summary April 12, 2019. Available from: https://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/09/Vietnam_COP19-Strategic-Directional-Summary_public.pdf [Accessed 18 09 2019]
26. WHO. Number of people (all ages) living with HIV. https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/
27. GFATM Viet Nam Overview <https://www.theglobalfund.org/en/portfolio/country/?loc=VNM&k=90fb7820-b2f0-4401-bc77-067270585a9b>
28. UNAIDS Country factsheets Viet Nam 2015 [UNAIDS website]. UNAIDS, 2015. <http://aidsinfo.unaids.org/>
29. Pineda-Pena A.C., Faria N.R., Imbrechts S., Libin P., Abecasis A.B., Deforche K., Gómez-López A., Camacho R.J., de Oliveira T., Vandamme A.M. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools // *Infect Genet Evol.* 2013. Vol. 19. P. 337–348. doi: 10.1016/j.meegid.2013.04.032.
30. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // *Mol. Biol. Evol.* 2016. Vol. 33 (7). P. 1870–1874.
31. Schultz A.K., Bulla I., Abdou-Chekaraou M., Gordien E., Morgenstern B., Zoaulim F., Dény P., Stanke M. jpHMM: recombination analysis in viruses with circular genomes such as the hepatitis B virus // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40 (Web Server issue). W193–198. doi: 10.1093/nar/gks414.
32. Bontell I., Cuong do D., Agneskog E., Diwan V., Larsson M., Sönnnerborg A. Transmitted drug resistance and phylogenetic analysis of HIV CRF01_AE in Northern Vietnam // *Infect Genet Evol.* 2012. Vol. 12 (2). P. 448–452. doi: 10.1016/j.meegid.2011.04.034.
33. Do H.T., Nguyen D.T., Nguyen L.A.T., Do D.H., Le H.X., Trinh X.M.T., Ton H.V.N., Sawada I., Kitamura N., Le M.N., Yoshihara K., Phan T.H.T., Bui C.T., Ariyoshi K., Yoshida L.M. An Alarming High Proportion of HIV-1 Isolates Carrying Mutations Corresponding to Resistance to Antiretroviral Drugs among HIV-Positive High-Risk Groups in Central Vietnam: a Substudy of the National Sentinel Survey // *Jpn. J. Infect Dis.* 2017. Vol. 70 (6). P. 621–627. doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.512.
34. Ishizaki A., Cuong N.H., Thuc P.V., Trung N.V., Saijoh K., Kageyama S., Ishigaki K., Tanuma J., Oka S., Ichimura H. Profile of HIV type 1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naïve HIV type 1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009. Vol. 25 (2). P. 175–182. doi: 10.1089/aid.2008.0193.
35. Meriki H.D., Tufon K.A., Anong D.N., Atanga P.N., Anyangwe I.A., Cho-Ngwa F., Nkuo-Akenji T. Genetic diversity and antiretroviral resistance-associated mutation profile of treated and naïve HIV-1 infected patients from the Northwest and Southwest regions of Cameroon // *PLoS One.* 2019. Vol. 14 (11). e0225575. doi: 10.1371/journal.pone.0225575.
36. Thi T. C. P., Azumi I., Dac C. P., Xiuqiong B., Shinichi O., Hiroshi I. Characterization of HIV Type 1 Genotypes and Drug Resistance Mutations Among Drug-Naïve HIV Type 1-Infected Patients in Northern Vietnam // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010. Vol. 26 (2). P. 233–235.
37. Pham Q.D., Huynh T.K., Luong T.T., Tran T., Vu T.X., Truong L. X. HIV-1 drug resistance and associated factors among adults failing first-line highly active antiretroviral therapy in Ho Chi Minh City, Vietnam // *HIV Clin. Trials.* 2013. Vol. 14 (1). P. 34–44.
38. Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Чурина М.А., Валутите Д.Э., Семенов А.В. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019. Т. 11, № 4. С. 65–72. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-65-72>. [Ostankova Y.V., Schemelev A.N., Zueva E.V., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov A.V. HIV molecular epidemiology and pharmaco-resistance in patients with antiretroviral therapy failure in Arkhangelsk district // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2019. Vol. 11 (4). P. 79–90 (In Russ.).] <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-65-72>.
39. Nguyen T.H.L., Recordon-Pinson P., Pham V.H. HIV type 1 isolates from 200 untreated individuals in Ho Chi Minh City (Vietnam): ANRS 1257 study. Large predominance of CRF01_AE and presence of major resistance mutations to antiretroviral drugs // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003. Vol. 19 (10). P. 925–928.

40. Depincé A.E., Dussert E., Vergnon-Miszczycha D., Keita A., Pillet S., Botelho-Nevers E., Frésard A., Gagneux-Brunon A., Lucht F.R., Roblin X., Pozzetto B., Paul S., Bourlet T. The Genotyping Resistance Profile of the Pol Gene Detected in Blood of Newly Diagnosed HIV-Positive Men Is Durably Archived in the Gut Whatever the Time of Initiation of cART // *Intervirology*. 2016. Vol. 59 (5–6). P. 256–261. doi: 10.1159/000472716.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 12.09.2019 г.

Сведения об авторах:

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvldorm@gmail.com;

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru;

Зуева Елена Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ezueva75@mail.ru;

Хуйнх Хоанг Кханх Тху — HIV/AIDS laboratory Pasteur Institute, Ho Chi Minh City, Vietnam;

Семенов Александр Владимирович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, заместитель директора по инновационной работе федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com.

Уважаемые коллеги!

Научно-практическая конференция с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Вопросы эпидемиологии, фармакоэкономики и клиники хронических вирусных инфекций» пройдет 19–20 ноября 2020 года. Актуальная информация на сайте www.anobnisc.ru.

Основные вопросы для обсуждения на конференции:

- Всесторонняя оценка эпидемии глобальных инфекционных заболеваний — ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, COVID-19;
- Успехи и неудачи современной диспансеризации и АРВТ: достижения и текущие проблемы, принципы организации и объем помощи, эффективное финансирование, возможности и пути персонализации;
- Преодоление проблемы коинфекции: ВИЧ и туберкулез на современном этапе эпидемического процесса, подходы к ведению пациента с ВИЧ, вирусными гепатитами и туберкулезом, современные стратегии и проблемные вопросы элиминации вирусных гепатитов, COVID-19 и социально-значимые инфекции;
- Коморбидные состояния: значение сопутствующих заболеваний, проблемы оказания помощи в условиях пандемии COVID-19, подходы к скринингу, профилактике, диагностике, прогнозированию течения, риска развития тяжелых форм заболеваний, лечение онкологических пациентов с инфекционными заболеваниями, поражение ЦНС при вирусных инфекциях;
- Современная лабораторная диагностика глобальных и социально-значимых инфекций: роль в верификации основных звеньев патогенеза заболеваний, экономическое обоснование инновационной диагностики коморбидных состояний; решение проблем выявления и преодоления резистентности вирусов к проводимой терапии;
- Социально-экономические аспекты комплексной помощи: экономические проблемы здравоохранения, оценка эффективности лекарственного обеспечения противовирусной терапии пациентов, возможности регионов в достижении целевых показателей, роль фармакоэкономических исследований;
- Реализация основных задач службы материнства и детства в условиях текущих пандемий: перинатальная передача, сочетанные инфекции и сопутствующие заболевания, организация помощи женщинам и детям, социальные и психологические вопросы, возможности персонализированного подхода;
- Научная работа и преподавание в области социально-значимых и глобальных инфекционных заболеваний: последние тенденции, научные разработки, подготовка специалистов.