

## **ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ГОРОДА ЕКАТЕРИНБУРГА**

*А.С. Подымова, Л.Д. Кива, Н.В. Кузовкова, Н.А. Герасимова  
ГУЗ СО «Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД  
и инфекционными заболеваниями», г. Екатеринбург*

Дети с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция в большинстве случаев нуждаются в АРВТ раньше, чем взрослые [1], и в связи с этим большое число детей имеет длительный стаж терапии. Учитывая, что многие ВИЧ-инфицированные дети получали антиретровирусные препараты в перинатальном периоде с целью профилактики, возможно наличие резистентных штаммов ВИЧ у этих детей даже до назначения АРВТ, что затрудняет назначение эффективного лечения [2, 3].

**Цель исследования:** оценить наличие первичной резистентности ВИЧ у ВИЧ-инфицированных детей и закономерности развития резистентности ВИЧ к препаратам на фоне АРВТ.

### **Материалы и методы**

Проведен анализ амбулаторных карт 105 ВИЧ-инфицированных детей с определяемой вирусной нагрузкой, обследованных на резистентность ВИЧ к АРВП. В их числе 70 детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию кроме профилактического лечения.

Из этих детей:

- АРВП не получали ни мать, ни ребенок - 22;
- получили невирапин в родах - 21;
- получили зидовудин в родах - 8;
- получили невирапин + зидовудин - 10;
- получили зидовудин + ламивудин + невирапин - 2;
- получили зидовудин + ламивудин + ставудин - 1;
- получили зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир + невирапин - 5;
- получили ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир + невирапин - 1.

Ни у одного из детей не было выявлено значимых мутаций, ведущих к резистентности вируса к какому-либо препарату.

Среди детей, ранее получавших АРВТ, обследованы 35 детей, в том числе:

- прервавшие АРВТ на момент забора крови - 9;
- на фоне приёма антиретровирусных препаратов - 26.

### **Результаты и обсуждение**

Среди детей, прервавших АРВТ до забора крови, обследование проведено через 2-3 месяца после отмены терапии - у 2, через 8-11 месяцев - у 3, более года после отмены терапии - у 4 детей. У всех детей не было выявлено резистентности ВИЧ к АРВП. У 2 детей, ранее получавших АРВТ, после получения результата теста на резистентность терапия была возобновлена. У обоих де-

тей через несколько месяцев после возобновления терапии были выявлены резистентные штаммы ВИЧ, потребовавшие изменение схемы терапии:

<b>Ребенок Ш.Н.</b>			
Дата	АРВП	ВН	Резистентность
29.10.2007- 22.08.2008 гг.	AZT+ddl+ NVP 22.08.2008 г. отмена	▶ 2860 653 000 c/ml	
30.09.2009 г.	-	656 000 c/ml	мутации не выявлены
с 11.09.2009г.	AZT+ddl+NVP	283 000 c/ml	
3.11.2009 г.	AZT+ddl+NVP	61 000 c/ml	<u>Мутация Y181C:</u> устойчивость к NVP, DLV; снижение чувствительности к EFV, ETV
20.12.2009 г.	AZT+3TC+NfV	162 000 c/ml	
26.01.2010 г.	AZT+3TC+NfV	938 c/ml	<u>Мутация Y181C:</u> устойчивость к NVP, DLV; снижение чувствительности к EFV, ETV

<b>Ребенок Д.С.</b>			
Дата	АРВП	ВН	Резистентность
3.04.2007- 9.06.2008 гг.	D4T+3TC+NVP	▶ 192 724 000c/ml	
10.06.2008- 12.01.2009 гг.	AZT+ddl+LPV	74 000 c/ml	
12.01.2009 г.	Отказ от АРВП		
20.03.2009 г.	-	120 993 c/ml	мутации не выявлены
С 29.08.2009 г.	AZT+3TC+NVP	670 000 c/ml	
5.10.20 09 г.	AZT+3TC+NVP	2496 c/ml	мутации не выявлены
27.11.2009 г.	AZT+3TC+NVP	68 584 c/ml	<u>Мутации M184V, G190A</u> устойчивость к 3TC,NVP; снижение чувствительности к EFV

Дети, обследованные на фоне АРВП, получали различные схемы терапии в течение 1-5 лет:

Первая линия АРВП (22 ребенка):

- зидовудин + ламивудин + невирапин - 8;
- зидовудин + диданозин + невирапин - 7;
- ставудин + ламивудин + невирапин - 1;
- зидовудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир - 4;
- зидовудин + диданозин + лопинавир/ритонавир - 1;
- ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир - 1;

Вторая линия АРВП (4 ребенка):

- зидовудин+диданозин+невирапин, затем зидовудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир -1;
- зидовудин+диданозин+невирапин, затем ставудин+диданозин+лопинавир/ритонавир - 1;
- зидовудин+ламивудин+нельфинавир, затем ставудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир-1;
- зидовудин + невирапин + лопинавир/ритонавир, затем ставудин + ламивудин + лопинавир/ритонавир -1.

При различных схемах терапии выявлена различная частота развития устойчивости вируса к препаратам и различные мутации:

Схема	% детей с мутациями	Нет значимых мутаций	Резистентность (% выявления)	Снижение чувствительности (% выявления)
AZT+3TC+NVP	8 из 8 (100%)	AZT(100%) 3TC(12%)	3TC+FTC(88%) NVP+ EFV + DLV (100%)	ETV (12%)
AZT+ddl+NVP	7 из 7 (100%)	AZT (14%) ddl (28%) NVP (14%)	AZT+ d4T (72%) ddl+ABC (28%) NVP (72%)+ EFV (44%) DLV (28%)	AZT (14%) ddl+ABC (44%) TDF (57%) NVP (14%) EFV (14%) DLV (28%)
D4T+3TC+NVP	1 из 1 (100%)	D4T(100%) 3TC(100%)	NVP+ EFV + DLV (100%)	
AZT+3TC+LPV	2 из 4 (50%)	AZT (100%) NVP (50%)	3TC+FTC(100%) NVP (50%)	EFV (50%)
AZT+ddl+LPV	0 из 1(0%)	-	-	-
D4T+3TG+LPV	1 из 1 (100%)	LPV (100%)	3TC+FTC(100%)	D4T+AZT(100%)
AZT+ddl+NVP AZT+3TC+LPV	1 из 1 (100%)	LPV (100%)	3TC+FTC(100%) D4T+AZT(100%) NVP+ EFV + DLV (100%)	ddl+ABC+TDF (100%)
AZT+3TC+NVP D4T+ d4I +LPV	1 из 1 (100%)	LPV (100%)	D4T+AZT(100%) NVP+JFV(100%)	ddl+ABC+TDF (100%) DLV+ETR(100%)
AZT+3TC+NFV D4T+3TC+LPV	0 из 1 (0%)	-	-	-
AZT+NVP+LPV D4T+3TC+LPV	1 из 1 (100%)		3TC+FTC(100%) NVP+ EFV + DLV (100%) LPV+NFV+FOS+APV+ IDV+TPV(100%)	SQV+DRV+ATV (100%)

Среди детей, получавших схемы с ННИОТ при определяемой вирусной нагрузке, мутации выявлены у 100% детей, при схемах с ИП - у 50% детей; у детей, получавших несколько схем АРВТ - у 80% детей. Во всех случаях развития резистентности выявлена перекрестная устойчивость вируса к препаратам. При возникновении резистентности мутации к НИОТ возникают в 88% случаев, к ННИОТ - в 100%, к ИП - в единичных случаях.

#### Выводы

1. Не выявлены случаи, развития резистентности у детей, получавших АРВП только в перинатальном периоде. В связи с этим, нецелесообразно обследовать на резистентность детей старше 1 года до назначения АРВТ. В связи с возможностью селективного давления на фоне назначенной терапии и проявления мутаций, сформировавшихся в перинатальном периоде, необходимо обследование на фоне АРВТ при отсутствии достижения неопределяемой вирусной нагрузки.

2. При возобновлении ранее прерванной АРВТ целесообразно обследование на резистентность через 2-3 месяца после возобновления лечения, при необходимости - коррекция схемы терапии.

3. Схемы с использованием ННИОТ менее устойчивы к развитию резистентности и требуют неукоснительного соблюдения времени приема лекарств.

4. В случае возникновения устойчивости к препаратам схемы развивается перекрестная резистентность к другим препаратам класса, в том числе к неразрешенным у детей и незарегистрированным в России. В связи с этим, при отсутствии возможности обследования на резистентность нецелесообразно при смене схемы заменять невивиралин на эфавиренц, зидовудин на ставудин, отменять бустированные ИП. Снижение чувствительности к диданозину, как правило, сочетается со снижением чувствительности к абакавиру.

5. Ограниченное количество препаратов, разрешенных к применению у детей, риск развития перекрестной резистентности требует тщательной подготовки семьи к началу и продолжению АРВТ. Первая схема лечения должна быть наиболее эффективной и удобной для приема.

#### Список сокращений:

АРВП - антиретровирусные препараты

АРВТ - антиретровирусная терапия

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

НИОТ - нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ - ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ИП - ингибиторы протеазы

#### Список препаратов:

Сокращение	Название	Сокращение	Название
зп*	Ламивудин (эпивир)	ETR	Этравирин (интелленс)
FTC	Эмтридинтабин (эмтрива)	APV	Ампренавир (агенсера)
AZT*	Зидовудин (ретровир)	FOS*	Фосампренавир (телзир)
ddI *	Диданозин (видекс)	IDV	Индинавир (криксиван)
D4T*	Ставудин (зерит)	SQV	Саквинавир (фортоваза)
ABC*	Абакавир (знаген)	LPV*	Лопинавир/ритонавир (калетра)
TDF	Тенофовир (вирид)	DRV	Дарунавир (презиста)
DLV	Делавирдин (рескриптор)	NFV*	Нельфинавир (вирасепт)
EFV*	Эфавиренц (стокрин)	ATV	Атазановир (ратэг)
NVP*	Невиралапин (вирамун)	RPV	Тилранавир (аптивус)

\* зарегистрированы в России и применяются у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. «ВИЧ-инфекция у детей». С-Пб, 2003,440 с.
2. Бартлетт Д., Талант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М., 2010,496 с.
3. Hoffman S, Rockstroh HIV 2009. Hamburg, 2009, 670 с.