

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID105337>

Практические аспекты мультирезистентности вируса иммунодефицита человека в современной клинической практике

Д.Р. Набиуллина¹, А.И. Мазус¹, Н.Г. Литвинова¹, А.А. Хаматова^{1, 2}, М.В. Нагибина¹, Т.А. Чеботарёва², Т.П. Бессараб¹, Е.В. Иванников¹, Н.А. Смирнов¹, В.С. Машаел³, Ю.Ф. Влацкая¹

¹ Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье представлен анализ особого клинического случая пациента мужского пола с перинатальным инфицированием вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и развитием мультирезистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Проводились многократные коррекции схем лечения по результатам определения резистентности ВИЧ к применяемым антиретровирусным препаратам. В схему лечения были включены антиретровирусные препараты с принципиально новыми механизмами действия на ВИЧ, не зарегистрированные в Российской Федерации. Однако до настоящего времени у пациента с более чем двадцатилетним опытом проведения антиретровирусной терапии не удалось достичь иммунологической и вирусологической эффективности лечения. Продолжаются стойкое снижение показателей иммунного статуса и повышение вирусной нагрузки ВИЧ в крови, появляются клинические симптомы вторичных заболеваний, указывающих на прогрессирование ВИЧ-инфекции и неблагоприятный витальный прогноз, несмотря на применение различных комбинаций антиретровирусных препаратов. Данное наблюдение демонстрирует сложности в выборе эффективной антиретровирусной терапии с учётом установленной чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам и возможности их прогредиентного применения. Безусловно, в каждом конкретном случае необходим скрупулёзный анализ всех проводимых схем антиретровирусной терапии с определением резистентности ВИЧ к применяемым антиретровирусным препаратам для повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия; резистентность ВИЧ; антиретровирусный препарат; клинический случай.

Как цитировать

Набиуллина Д.Р., Мазус А.И., Литвинова Н.Г., Хаматова А.А., Нагибина М.В., Чеботарёва Т.А., Бессараб Т.П., Иванников Е.В., Смирнов Н.А., Машаел В.С., Влацкая Ю.Ф. Практические аспекты мультирезистентности вируса иммунодефицита человека в современной клинической практике // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 3. С. 113–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID105337>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID105337>

Practical aspects of human immunodeficiency virus multiresistance in modern clinical practice

Dinara R. Nabiullina¹, Alexey I. Mazus¹, Natalya G. Litvinova¹, Agunda A. Khamatova^{1, 2}, Margarita V. Nagibina¹, Tatyana A. Chebotareva², Timur P. Bessarab¹, Evgeniy V. Ivannikov¹, Nikita A. Smirnov¹, Victoria S. Mashael³, Yulia F. Vlatshkaya¹

¹ Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Infectious Diseases Hospital No. 2, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents an analysis of a special clinical case: a male patient with perinatal HIV infection and the development of HIV multi-resistance to antiretroviral drugs. Multiple corrections of treatment regimens were carried out based on the results of determining HIV resistance to the antiretroviral drugs used. The treatment regimen included antiretroviral drugs with fundamentally new mechanisms of action for HIV, not registered in the Russian Federation. However, to date, in the patient with more than twenty years of experience in antiretroviral therapy, it has not been possible to achieve immunological and virological efficacy of treatment. There continues to be a persistent decrease in the indicators of the immune status and an increase in the viral load of HIV in the blood, the appearance of clinical symptoms of opportunistic diseases indicating the progression of HIV infection and an unfavorable vital prognosis, despite the use of various combinations of antiretroviral drugs. This observation demonstrates the difficulties in choosing an effective antiretroviral therapy, taking into account the established sensitivity of HIV to antiretroviral drugs and the possibility of their progredient administration. It is certainly necessary to analyze all ART regimens with the results of HIV resistance to antiretroviral drugs using to improve the effectiveness of therapy in each case.

Keywords: human immunodeficiency virus; HIV infection; antiretroviral therapy; HIV resistance; antiretroviral drugs; case report.

To cite this article

Nabiullina DR, Mazus AI, Litvinova NG, Khamatova AA, Nagibina MV, Chebotareva TA, Bessarab TP, Ivannikov EV, Smirnov NA, Mashael VS, Vlatshkaya YF. Practical aspects of human immunodeficiency virus multiresistance in modern clinical practice. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;26(3):113–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID105337>

Received: 26.03.2022

Accepted: 05.05.2022

Published: 07.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Достиженные в последние годы противозидемические, клинические и социальные успехи в борьбе с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) существенно изменили отношение общества к этой болезни. По данным Всемирной организации здравоохранения, на конец 2020 г. в мире зарегистрировано 37,7 млн ВИЧ-инфицированных [1]. По данным формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции», число новых случаев, выявленных на территории Российской Федерации (РФ) в период с 2019 по 2021 г., снизилось на 26,6% (2019 — 80 124, 2021 — 58 788 случаев). Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории РФ также снизился на 26,4% (2019 — 54,6, 2021 — 49,2 на 100 тыс. населения). В 2019 г. наивысшие уровни распространённости заболевания отмечены в Иркутской, Кемеровской, Новосибирской, Оренбургской, Свердловской, Самарской, Тюменской, Ульяновской областях, Пермском крае и Ханты-Мансийском автономном округе [2–4]. На территории г. Москвы, по данным формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции», количество новых выявленных случаев с 2019 по 2021 г. снизилось на 31,6% (2019 — 2496, 2021 — 1708 случаев). Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории г. Москвы также снизился на 31,5% (2019 — 19,7, 2021 — 13,5 на 100 тыс. населения).

Течение эпидемии ВИЧ-инфекции играет важную роль в демографической, политической и социальной сферах, а также является значимым экономическим бременем.

Одними из путей противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа служат создание антиретровирусных препаратов (АРВП) и совершенствование антиретровирусной терапии (АРТ), которая посредством подавления вирусной репликации восстанавливает функцию иммунной системы, снижает риск развития оппортунистических и других ассоциированных заболеваний, сохраняет социализацию пациентов и влияет на прогноз болезни [4–6]. В настоящее время для клинического применения доступно более 40 препаратов, воздействующих на разные механизмы воспроизведения ВИЧ. Несмотря на документально подтверждённую эффективность АРТ, у части пациентов репликация ВИЧ не может быть подавлена в достаточной мере из-за появления устойчивых штаммов ВИЧ [3, 5–7]. В литературе имеются сведения о применении препаратов, обладающих высоким генетическим барьером к развитию устойчивости ВИЧ, у пациентов с резистентностью вируса к АРВП [8–13]. К таким средствам относятся препараты из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) 2-го поколения, ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП), ингибиторов интегразы ВИЧ (ИИ) нового поколения, ингибиторов слияния (фузии) ВИЧ (ИнС) и ингибиторов CCR5-рецепторов, которые продемонстрировали свою перспективность в лечении ВИЧ-инфекции, вызванной устойчивым вирусом [9, 14–18].

В настоящее время ведутся разработки препаратов с принципиально новыми путями воздействия на вирус иммунодефицита, обладающий множественной устойчивостью к АРВП. Так, в марте 2018 г. Управлением по контролю за качеством продуктов и медицинских препаратов США был одобрен к применению препарат Ибализумаб (ИВА), который относится к рекомбинантным моноклональным антителам человека, предотвращающим активизацию ВИЧ клеточных корецепторов после его прикрепления к CD4⁺-рецепторам [19, 20]. Данный препарат рекомендован к применению пациентам с мультирезистентностью (МР) ВИЧ и неадекватным вирусологическим ответом на применяемые ранее схемы АРТ. В июне 2018 г. в Китае одобрен для применения у ВИЧ-инфицированных пациентов с МР ВИЧ к АРВП инъекционный препарат из группы иммунного статуса (ИС) ВИЧ нового поколения Альбувиртид (АВТ) [21]. Продолжается исследование по эффективности и безопасности применения препарата с принципиально новым механизмом действия Фостемсавира (FTR), предназначенного для ведения пациентов с МР ВИЧ. Препарат предотвращает проникновение и прикрепление ВИЧ к CD4⁺-лимфоцитам за счёт изменения конфигурации вирусного протеина gp120, который необходим вирусу для взаимодействия с CD4⁺-рецепторами. Результаты III фазы исследования BRIGHTЕ продемонстрировали, что 54% участников, получивших FTR в рандомизированной группе, и 38% участников в открытой группе исследования достигли неопределяемой вирусной нагрузки (ВН) к 48-й неделе исследования [22]. Высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, активная миграция населения, широкий охват АРТ пациентов создают предпосылки для увеличения лекарственной устойчивости (ЛУ) вирусной популяции, а опасность увеличения распространённости этих штаммов в регионе требует тщательного динамического мониторинга.

В РФ уровень распространения мутаций, ассоциированных с прогностической ЛУ низкого, среднего и высокого уровня, составил 11,1% [23]. Наиболее высокая распространённость ЛУ обнаружена к препаратам класса ННИОТ [Рилпивирин (RPV), Невирапин (NVP), Эфавиренз (EFV)]. Так, хотя бы одна мутация, ассоциированная с ЛУ, выявлена у 8,5% пациентов. Реже присутствовали мутации, ассоциированные с ЛУ, к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и ИП у 1,9 и 1,8% пациентов соответственно. Уровень распространённости передаваемой ЛУ, связанной с мутациями, составил 5,3%. С момента широкомасштабного применения АРТ в РФ наблюдается тенденция к постепенному росту уровня передаваемой ЛУ [23].

Лечение ВИЧ-инфекции у пациентов с МР ВИЧ к АРВП требует внимательного и осторожного подбора препаратов с учётом чувствительности к ним ВИЧ, межлекарственного взаимодействия и доступности их использования в клинической практике.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент П., 1999 года рождения (23 года), состоит на диспансерном учёте в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД (МГЦ СПИД) с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне АРТ: орофарингеальный кандидоз, правосторонняя пневмония неясной этиологии, дефицит массы тела >10%, ВИЧ-энцефалопатия; в анамнезе — частые повторные бронхиты, диарея неясной этиологии». МР ВИЧ к АРВП. Сопутствующий диагноз: «Нефроптоз справа I степени. Частичное удвоение правой почки. Кистозная трансформация шишковидной железы».

Из анамнеза: мать пациента, активный потребитель психоактивных веществ, 5 июля 1999 г. поставлена на диспансерный учёт в МГЦ СПИД, антитела к ВИЧ впервые выявлены в июне 1999 г. (при обследовании в родильном доме в апреле 1999 г. антитела к ВИЧ не обнаруживались). До 1,5 мес кормила ребёнка грудью. 17 августа 1999 г. в сыворотке крови ребёнка выявлена дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) ВИЧ. ИС от 4 октября 1999 г. — CD4⁺ — 28% (1460 мкл⁻¹), иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — 0,7. Назначена АРТ (табл. 1).

Как видно из представленных данных, АРТ у пациента П. назначена впервые в 1999 г. (в возрасте 6 мес) — Зидовудин (AZT) 2,5 мл 3 р/сут. Через год лечения АРТ продолжена комбинацией AZT, Ламивудина (ЗТС)

и Нелфинавира (NFV) в соответствующей возрастной дозировке. За год наблюдения пациент перенёс острую респираторную вирусную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей, впервые выявлен гидронефроз. В контрольных исследованиях на протяжении двух лет (до 2002 г.) на фоне приёма АРТ ИС продолжал снижаться (CD4⁺-лимфоциты — 24% → 10%), вирусная нагрузка сохранялась на высоком уровне (440 000 коп/мл).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

В феврале 2002 г. в связи с постоянной тошнотой и рвотой AZT был заменён на Ставудин (d4T), а в августе NFV — на Лопинавир/Ритонавир (LPV/r). С иммунозаместительной целью осуществлялись инфузии Иммуноглобулина человека нормального. Указанная терапия способствовала некоторой положительной динамике в виде подавления вирусной нагрузки ВИЧ (209 000 коп/мл) и двукратного увеличения уровня CD4⁺-лимфоцитов (18%).

Плохая переносимость LPV/r и отказ от их приёма в 2003 г. послужили поводом для возврата к предыдущей схеме: d4T, ЗТС, NFV, что негативно сказалось на показателях ИС и ВН при динамическом лабораторном наблюдении. Терапия была расценена как неэффективная, и это послужило поводом к ревозврату с января 2004 г. в схему лечения LPV/r и замене d4T Диданозином (ddl).

Таблица 1. Анамнез антиретровирусной терапии пациента П. в 1999–2007 гг.

Table 1. Antiretroviral therapy history of patient P. in 1999–2007

Определяющие точки	CD4 ⁺ , мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, коп/мл	Схема АРТ	Примечание
Октябрь 1999 г.	1460 (28%)	–	AZT	
2000 г. (1,5 года)	1100 (24%)	–	AZT, ЗТС, NFV	ОРВИ, инфекция мочевыводящих путей, гидронефроз
Декабрь 2000 г.	700 (25%)	440 000	AZT, ЗТС, NFV	
2001 г.	200 (10%)	–	AZT, ЗТС, NFV	тошнота (AZT)
Февраль 2002 г.	–	–	d4T, ЗТС, NFV	иммунозаместительная терапия, тошнота (NFV)
Август 2002 г.	459 (18%)	209 000	d4T, ЗТС, LPV/r	тошнота (LPV/r)
2003 г.	–	–	d4T, ЗТС, NFV	
Январь 2004 г. (5 лет)	191 (8%)	852 000	d4T, ddl, LPV/r	
Апрель 2004 г.	343 (10%)	95	d4T, ddl, LPV/r	снижение массы тела
2005 г. (6 лет)	417 (16%)	400	d4T, ddl, LPV/r	
2006 г.	651 (22%)	626–799	d4T, ddl, LPV/r	
2007 г. (8 лет)	263 (16%)	1 060 000	d4T, ЗТС, LPV/r	определение резистентности ВИЧ (табл. 2)

Примечание. AZT — Зидовудин; ЗТС — Ламивудин; NFV — Нелфинавир; d4T — Ставудин; ddl — Диданозин; LPV/r — Лопинавир/Ритонавир.

Note: AZT — Zidovudine; ЗТС — Lamivudine; NFV — Nelfinavir; d4T — Stavudine; ddl — Didanosine; LPV/r — Lopinavir/Ritonavir.

Объективный осмотр пациента при удовлетворительном общем состоянии показал снижение массы тела (10%). В апреле 2004 г. отмечена положительная динамика в значительном снижении рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ (95 коп/мл) и незначительном повышении количества CD4⁺-лимфоцитов.

В дальнейшем (2004–2007 гг.) при регулярном наблюдении и обследовании в МГЦ СПИД, несмотря на проведение адекватной АРТ, показатели ИС существенно не изменялись (CD4⁺-лимфоциты 16–22%), а ВН прогрессивно возрастала (95–1 060 000 коп/мл).

В 2007 г. ввиду иммунологической и вирусологической неэффективности разных схем АРТ (последняя — d4T, 3ТС, LPV/r) у пациента впервые определена резистентность ВИЧ к АРВП, полученные результаты представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что в группе НИОТ выявлена высокая резистентность ВИЧ к Зальцитабину

(ddC), ddl, d4T, AZT, Абакавиру (ABC), возможная — к Эмтрицитабину (FTC), 3ТС, отсутствие резистентности к Тенофовиру (TDF); в группе ННИОТ выявлена высокая резистентность ВИЧ к Невирапину (NVP), Делавердину (DLV), возможная — к Эфавирензу (EFV); в группе ИП — высокая резистентность к Фосампренавиру (FOS), NFV, LPV, Ритонавиру (RTV), Ампренавиру (APV), Саквинавиру (SQV), Индинавиру (IDV), Атазанавиру (ATV). На основании проведенного исследования были установлены причины неэффективности АРТ у ребёнка на протяжении 9 лет лечения: выявлена высокая резистентность ВИЧ к применяемым препаратам d4T, AZT, 3ТС, NFV, LPV, RTV, также сформирована перекрёстная резистентность ВИЧ к препаратам, которые не входили в схемы лечения, что значительно сузило спектр выбора возможных АРВП.

На основании данных определения резистентности ВИЧ к АРВП терапия была временно прекращена. АРТ возобновлена в январе 2008 г. при показателях

Таблица 2. Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам пациента П. от 8 августа 2007 г.

Table 2. Results of HIV resistance to ARVd of patient P. from 8 Aug, 2007

Наименование исследования	Результат
Определение резистентности ВИЧ к НИОТ	
Ziagen (Abacavir, ABC)	Высокая
Viread (Tenofovir, TDF)	Отсутствует
EpiVir (Lamivudine, 3ТС)	Возможная
Emtriva (Emtricitabin, FTC)	Возможная
Hivid (Zalcitabine, ddC)	Высокая
Retrovir (Zidovudine, AZT)	Высокая
Videx (Didanosine, ddl)	Высокая
Zerit (Stavudine, d4T)	Высокая
Определение резистентности ВИЧ к ИП	
Agenerase (Amprenavir, APV)	Высокая
Lexiva (Fosamprenavir, FOS)	Высокая
Crixivan (Indinavir, IDV)	Высокая
Fortovase (Saquinavir, SQV)	Высокая
Kaletra (Lopinavir + Ritonavir, LPV/r)	Высокая
Norvir (Ritonavir, RTV)	Высокая
Viracept (Nelfinavir, NFV)	Высокая
Определение резистентности ВИЧ к ННИОТ	
Rescriptor (Delavirdine, DLV)	Высокая
Sustiva (Efavirenz, EFV)	Возможная
Viramune (Nevirapine, NVP)	Высокая

Примечание. НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ, ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ.

Note: НИОТ — HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors; ИП — HIV protease inhibitors, ННИОТ — HIV non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors.

CD4⁺-лимфоцитов 6% (117 мкл⁻¹), РНК ВИЧ 333 400 коп/мл препаратами АВС, ЗТС, ЕФV. С апреля 2008 г. к схеме был добавлен Энфувиртид (ENF) 2 мг/кг 2 р/сут подкожно, лечение которым продолжалось в течение 4 мес (табл. 3).

При динамическом наблюдении на фоне проводимой АРТ было отмечено отсутствие эффективности применяемых АРВП в виде негативной динамики лабораторных показателей — количества CD4⁺-лимфоцитов и ИРИ в ИС (4% — 52 мкл⁻¹, ИРИ — 0,05) и возрастания ВН (777 000 коп/мл), что послужило причиной повторного определения резистентности ВИЧ, результаты которого отражены в табл. 3.

При повторном анализе у 9-летнего пациента П. резистентность ВИЧ выявлена ко всем препаратам групп НИОТ и ННИОТ, зарегистрированным в РФ на 2008 г., за исключением TDF, который до 18 лет в таблетированной форме не разрешен к применению. Сохранялась чувствительность вируса к ИП ВИЧ. Таким образом, ENF и EFV были отменены, и дальнейшее лечение в 2009–2010 гг. было продолжено схемой, состоявшей из АВС, ЗТС и LPV/r. Параллельно пациенту регулярно проводилось определение резистентности ВИЧ к АРВП (табл. 4).

Проведённое определение резистентности ВИЧ к АРВП в 2009 г. выявило сохранение МР ВИЧ к АРВП, за исключением Дарунавир (DRV), а попытки изменения схем лечения не имели успеха как по лабораторным показателям (ВН и ИС), так и по общесоматическому статусу ребёнка (появление диарейного синдрома и токсико-аллергического дерматита).

С апреля 2010 г. с учётом результатов определения резистентности ВИЧ назначена АРТ: DRV 20 мг/кг 2 р/сут,

LPV/r 300/75 мг/м² 2 р/сут, EFV 15 мг/кг 1 р/сут. На фоне новой схемы АРТ через месяц лечения были отмечены положительная динамика показателей ИС и снижение ВН ВИЧ: количество CD4⁺-лимфоцитов 7% — 180 мкл⁻¹; ИРИ — 0,09; РНК ВИЧ — 8 000 коп/мл. Лабораторные данные пациента П. (ИС, ВН) и результаты определения резистентности ВИЧ к АРВП на фоне проведения АРТ в течение последующих 10 лет с апреля 2010 г. по март 2020 г. приведены в табл. 5 и 6.

Из представленных данных видно, что в конце 2010 г. на фоне проводимой АРТ впервые достигнута вирусологическая эффективность лечения (ВН <40 коп/мл) при продолжающейся иммуносупрессии (CD4⁺-лимфоциты 10% — 224 мкл⁻¹) с сохранением МР ВИЧ к АРВП. Вероятнее всего, достижение неопределяемой ВН произошло в результате применения DRV, к которому сохранялась чувствительность ВИЧ.

С февраля 2013 г. вновь имело место повышение ВН ВИЧ до 25 987 коп/мл, и в дальнейшем вплоть до 2020 г. отмечалось ундулирующее изменение уровня РНК ВИЧ в крови с периодами подъёма до 177 646 коп/мл и снижения до 140 коп/мл; ИС: количество CD4⁺-лимфоцитов колебалось от 10% — 224 мкл⁻¹ до 2% — 37 мкл⁻¹.

Определение резистентности к АРВП и анализ мутаций проводились в динамике, условный фрагмент показателей которых отражен в табл. 7.

Неоднократно менялись схемы АРТ: в начале 2014 г. Этравирин (ETR) 400 мг/сут, ЗТС 300 мг/сут, Ралтегравир (RAL) 800 мг/сут, в ноябре 2014 г. — DRV 1200 мг/сут, LPV/r 800/200 мг/сут, TDF 300 мг/сут, с марта 2015 г. —

Таблица 3. Антиретровирусная терапия пациента П. в январе — августе 2008 г.

Table 3. Antiretroviral therapy of patient P. in January — August, 2008

Дата	CD4 ⁺ , мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, коп/мл	Схема АРТ	Примечание
Октябрь 2007 г.	—	—	АРТ не применялась	
Январь 2008 г.	117 (6%)	333 400	АВС, ЗТС, EFV	
Апрель 2008 г.	—	—	АВС, ЗТС, EFV, ENF	T-20 (ENF) в течение 4 мес
Август 2008 г.	52 (4%)	777 000	АВС, ЗТС, EFV, ENF	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, АВС, ЗТС, FTC; отсутствует — TDF; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, DLV, EFV; ИП — резистентность: отсутствует — FOS, NFV, LPV, RTV, APV, SQV, IDV, ATV

Примечание. АРТ — антиретровирусная терапия; ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ЗТС — Ламивудин; АВС — Абакавир; APV — Ампренавир; ATV — Атазанавир; AZT — Зидовудин; d4T — Ставудин; ddC — Зальцитабин; ddl — Диданозин; DLV — Делавирдин; EFV — Эфавиренз; ENF — Энфувиртид; FOS — Фосампренавир; FTC — Эмтрицитабин; IDV — Индинавир; LPV — Лопинавир; NFV — Нелфинавир; NVP — Невирапин; RTV — Ритонавир; SQV — Саквинавир; TDF — Тенофовир.

Note: ART — antiretroviral therapy; IP — HIV protease inhibitors; NIOТ — HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors; ННИОТ — HIV non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; ЗТС — Lamivudine; АВС — Abacavir; APV — Amprenavir; ATV — Atazanavir; AZT — Zidovudine; d4T — Stavudine; ddC — Zalcitabine; ddl — Didanosine; DLV — Delavirdine; EFV — Efavirenz; ENF — Enfuvirtide; FOS — Fosamprenavir; FTC — Emtricitabine; IDV — Indinavir; LPV — Lopinavir; NFV — Nelfinavir; NVP — Nevirapine; RTV — Ritonavir; SQV — Saquinavir; TDF — Tenofovir.

Таблица 4. Антиретровирусная терапия пациента П. в январе 2009 — 2010 гг.**Table 4.** Antiretroviral therapy of patient P. in January 2009 — 2010

Дата	CD4 ⁺ , мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, коп/мл	Схема АРТ	Примечание
2009 г. (9 лет)	49 (5%)	492 000	ABC, ЗТС, LPV/r	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, FTC, ЗТС; возможная — TDF; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, DLV, EFV; возможная — ETR; ИП — резистентность: высокая — FOS, NFV, APV, SQV, IDV, ATV; возможная — TPV, LPV; отсутствует: DRV
2009 г.			Различные схемы АРТ	Диарейный синдром, токсико-аллергический дерматит
2010 г. (10 лет)	57 (4%)	873 000	Отмена АРТ	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, FTC, ЗТС, TDF; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, DLV, EFV; возможная — ETR; ИП — резистентность: высокая — FOS, NFV, APV, SQV, IDV, ATV; возможная — TPV, LPV; отсутствует — DRV

Примечание. АРТ — антитретровирусная терапия; ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ЗТС — Ламивудин; ABC — Абакавир; APV — Ампренавир; ATV — Атазанавир; AZT — Зидовудин; d4T — Ставудин; ddC — Зальцитабин; ddl — Диданозин; DLV — Делавирдин; DRV — Дарунавир; EFV — Эфавиренз; ENF — Энфувиртид; ETR — Этравирин; FOS — Фосампренавир; FTC — Эмтрицитабин; IDV — Индинавир; LPV — Лопинавир; LPV/r — Лопинавир/Ритонавир; NFV — Нелфинавир; NVP — Невирапин; RTV — Ритонавир; SQV — Саквинавир; TDF — Тенофовир; TPV — Типранавир.

Note: ART — antiretroviral therapy; IP — HIV protease inhibitors; NRTI — HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI — HIV non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; ZTC — Lamivudine; ABC — Abacavir; APV — Amprenavir; ATV — Atazanavir; AZT — Zidovudine; d4T — Stavudine; ddC — Zalcitabine; ddl — Didanosine; DLV — Delavirdine; DRV — Darunavir; EFV — Efavirenz; ENF — Enfuvirtide; ETR — Etravirine; FOS — Fosamprenavir; FTC — Emtricitabine; IDV — Indinavir; LPV — Lopinavir; LPV/r — Lopinavir/ritonavir; NFV — Nelfinavir; NVP — Nevirapine; RTV — Ritonavir; SQV — Saquinavir; TDF — Tenofovir; TPV — Tipranavir.

DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут, ЗТС 300 мг/сут, RAL 800 мг/сут, в июле 2017 г. — Долутеграви́р (DTG) 100 мг/сут, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут.

В 2018 г. в очередной раз проведено определение резистентности ВИЧ к АРВП и получен результат: отсутствие — к Типранавиру (TPV), возможная — к SQV, DRV, ATV, ЗТС, FTC, высокая — к другим препаратам групп НИОТ, ННИОТ и ИП. В связи с полученными данными определения резистентности ВИЧ к АРВП в сентябре 2018 г. принято решение усилить АРТ и к прежней схеме (DTG 100 мг/сут, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут) добавить ЗТС 300 мг/сут и Элсульфавирин (ESV) 20 мг/сут, однако вирусологической и иммунологической эффективности лечения достигнуто не было (ИС: количество CD4⁺-лимфоцитов 6% — 115 мкл⁻¹; ВН 84 515 коп/мл). С ноября 2018 г. АРТ продолжена по схеме: DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут, DTG 100 мг/сут, ЗТС 300 мг/сут.

При определении чувствительности ВИЧ к АРВП в 2018 г., в том числе к препарату новой группы из класса антагонистов CCR5-корцепторов Маравироку (MVC; проведен анализ тропизма ВИЧ к рецепторам и установлено, что антагонист CCR5-корцепторов MVC не может быть использован) и новым препаратам из группы ингибиторов интегразы ВИЧ Биктегравиру (BIC) и Элвитегравиру (EVG), которые пациент никогда не получал, получен отрицательный результат (табл. 6).

Учитывая отсутствие эффективности разных схем АРТ, включающих все препараты, зарегистрированные в РФ, формирование МР ВИЧ ко всем препаратам (применяемым и неприменяемым), решением врачебной комиссии (ВК) по контролю за назначением АРТ пациентам, находящимся на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении МГЦ СПИД, от 26 декабря 2018 г. и решением консилиума врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России от 20 декабря 2018 г. пациенту П. по жизненным показаниям назначены препараты принципиально новых классов, не зарегистрированных в РФ (закупка препаратов осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 02.08.2012 г. № 58н «Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче разрешений на ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии... незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных... для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента»): гуманизированное моноклональное антитело IgG4 IBA и ИнС АВТ. Оформлены соответствующие документы для осуществления Департаментом здравоохранения города Москвы (ДЗМ) индивидуальной закупки препаратов.

Таблица 5. Антиретровирусная терапия пациента П. в апреле 2010 — марте 2020 г.**Table 5.** Antiretroviral therapy of patient P. in April 2010 — March 2020

Дата	CD4 ⁺ , мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, коп/мл	Схема АРТ	Примечание
Апрель 2010 г.	57 (4%)	873 000	DRV, LPV/r, EFV	
Май 2010 г.	180 (7%)	8 000	DRV, LPV/r, EFV	
Декабрь 2010 г.	224 (10%)	<40	DRV, LPV/r, EFV	
Февраль 2013 г.		25 987	DRV, LPV/r, EFV	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, TDF; возможная — ЗТС, FTC; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, EFV; возможная — ETR; ИП — резистентность: высокая — FOS, NFV, LPV, APV, SQV, IDV, ATV; возможная — TPV; отсутствует — DRV
Апрель 2014 г.			ETR, ЗТС, RAL	
Ноябрь 2014 г.	73 (4%)	75 057	DRV, LPV/r, TDF	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, TDF; возможная — FTC, ЗТС; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, EFV, ETR; ИП — резистентность: отсутствует — TPV; возможная — DRV; высокая — FOS, NFV, LPV, APV, SQV, IDV, ATV
Март 2015 г.	104 (5%)	200 136	DRV, RTV, ЗТС, RAL	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, TDF, ЗТС, FTC; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, EFV, ETR; ИП — резистентность: высокая — FOS, NFV, LPV, APV, SQV, IDV, ATV; возможная — DRV, TPV
Июль 2017 г. — май 2018 г.	130 (7%)	140	DTG 50 мг 2 р/сут, DRV, RTV	
Сентябрь 2018 г.		8 108	DTG 50 мг 2 р/сут, DRV, RTV	НИОТ — резистентность: высокая — ddC, ddl, d4T, AZT, ABC, TDF; возможная — ЗТС, FTC; ННИОТ — резистентность: высокая — NVP, EFV, ETR; ИП — резистентность: высокая — FOS, NFV, LPV, APV, IDV; возможная — SQV, DRV, ATV; отсутствует — TPV
Сентябрь — ноябрь 2018 г.	115 (6%)	84 515	DTG 50 мг 2 р/сут, DRV, RTV, ЗТС, ESV	
Ноябрь 2018 г.	115 (6%)	84 515	DRV, RTV, DTG 50 мг 2 р/сут, ЗТС	
Октябрь 2019 г.	54 (3%)	73 840	DRV, RTV, DTG 50 мг 2 р/сут, ЗТС	См. табл. 6
Март 2020 г.	37 (2%)	177 646	DRV 2400 мг/сут, RTV 200 мг/сут, TDF 300 мг/сут, ЗТС 300 мг/сут, ABT 320 мг на 1, 2, 3, 8-й день, далее 1 р/нед внутривенно	

Примечание. АРТ — антиретровирусная терапия; ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ; ЗТС — Ламивудин; ABC — Абакавир; APV — Ампренавир; ATV — Атазанавир; AZT — Зидовудин; d4T — Ставудин; ddC — Зальцитабин; ddl — Диданозин; DTG — Долутегравир; DLV — Делавирдин; DRV — Дарунавир; EFV — Эфавиренз; ENF — Энфувиртид; ESV — Элсульфавирин; ETR — Этравирин; FOS — Фосампренавир; FTC — Эмтрицитабин; IDV — Индинавир; LPV — Лопинавир; LPV/r — Лопинавир/Ритонавир; NFV — Нелфинавир; NVP — Невирапин; RAL — Ралтегравир; RTV — Ритонавир; SQV — Саквинавир; TDF — Тенофовир; TPV — Типранавир.

Note: ART — antiretroviral therapy; ИП — HIV protease inhibitors; НИОТ — HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors; ННИОТ — HIV non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; ЗТС — Lamivudine; ABC — Abacavir; APV — Amprenavir; ATV — Atazanavir; AZT — Zidovudine; d4T — Stavudine; ddC — Zalcitabine; ddl — Didanosine; DTG — Dolutegravir; DLV — Delavirdine; DRV — Darunavir; EFV — Efavirenz; ENF — Enfuvirtide; ESV — Elvitegravir; ETR — Etravirine; FOS — Fosamprenavir; FTC — Emtricitabine; IDV — Indinavir; LPV — Lopinavir; LPV/r — Lopinavir/ritonavir; NFV — Nelfinavir; NVP — Nevirapine; RAL — Raltegravir; RTV — Ritonavir; SQV — Saquinavir; TDF — Tenofovir; TPV — Tipranavir.

В связи с ухудшением общего состояния (забывчивость, нарушение памяти, слабость) 3 декабря 2018 г. пациент П. был госпитализирован в Инфекционную клиническую больницу № 2 ДЗМ (ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ») с целью комплексного обследования. По результатам обследования: спинномозговая жидкость (СМЖ) — без патологических отклонений, РНК ВИЧ в СМЖ — 2 298 коп/мл; полимеразная цепная реакция, микроскопия, латекс-агглютинация СМЖ — геномов оппортунистических возбудителей не выявлено. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 12 декабря 2018 г. — очаговых патологических изменений в веществе головного мозга не выявлено; кистозная трансформация шишковидной железы. Ультразвуковое исследование почек от 12 февраля 2019 г. — гидронефроз правой почки; на компьютерной томографии почек признаки пиелокаликоектазии справа [аномалия развития почечных сосудов (?), уретеровазальный конфликт справа (?)]. Стриктура правого мочеточника (?), гидронефроз справа, опущение правой почки, снижение выделительной функции правой почки. При скинтиграфии почек с Пентатехом 99mTc от 19 июля 2019 г. выявлено нарушение секреторно-выделительной функции правой почки средней степени с преобладанием нарушения выделения — гидронефроз справа. С 1 по 9 августа 2019 пациент П. находился на стационарном лечении в Городской клинической больнице имени Е.О. Мухиной ДЗМ, где ему было проведено оперативное лечение: лапароскопическая пластика лоханочно-мочеточникового сегмента справа с установкой внутреннего мочеточникового стента. 15 октября 2019 г. появились жалобы на резь и боль при мочеиспускании. При повторной госпитализации проведена операция по удалению внутреннего мочеточникового стента. При обследовании в октябре 2019 г.: CD4⁺-лимфоциты 3% — 54 кл⁻¹, ИРИ — 0,04, РНК ВИЧ — 73 840 коп/мл, ДНК цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) — <20 коп/мл, других клинически значимых изменений в общеклиническом и биохимическом анализах крови не выявлено. 6 февраля 2020 г. закуплен и поставлен на склад Центра лекарственного обеспечения ДЗМ только препарат АВТ, препарат ИВА не закуплен.

Таблица 6. Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у пациента П. от 16.11.2018 г.

Table 6. Results of HIV resistance to ARVd of patient P. from 16 Nov, 2018

Исследование резистентности ВИЧ Stanford	
Protease Inhibitors	
atazanavir/r (ATV/r)	High-Level Resistance
darunavir/r (DRV/r)	Intermediate Resistance
fosamprenavir/r (FRV/r)	High-Level Resistance
indinavir/r (IDV/r)	High-Level Resistance
lopinavir/ritonavir (LPV/r)	High-Level Resistance
nelfinavir (NFV)	High-Level Resistance
saquinavir/r (SQV/r)	High-Level Resistance
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
abacavir (ABC)	High-Level Resistance
zidovudine (AZT)	High-Level Resistance
stavudine (d4T)	High-Level Resistance
didanosine (ddI)	High-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	High-Level Resistance
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
doravirine (DOR)	High-Level Resistance
efavirenz (EFV)	High-Level Resistance
nevirapine (NVP)	High-Level Resistance
rilpivirine (RPV)	High-Level Resistance
Integrase Strand Transfer Inhibitors	
bictegravir (BIC)	High-Level Resistance
dolutegravir (DTG)	High-Level Resistance
elvitegravir (EVG)	High-Level Resistance
raltegravir (RAL)	High-Level Resistance
Исследование тропизма ВИЧ Genafor. The CXCR4-coreceptor can be used. CCR5-antagonists like Maraviroc (Celsentri) should not be administered	

Клинический случай пациента П. был обсужден с профессором медицины Боннского университета Юргеном К. Рокштро: рекомендовано воздержаться от назначения AZT. Учитывая наличие с 2007 г. у пациента П. документально подтвержденной МР ВИЧ ко всем АРВП,

Таблица 7. Мутации резистентности ВИЧ у пациента П.

Table 7. Mutations of HIV resistance in patient P.

Дата	Ген протеазы	Ген обратной транскриптазы
22.02.2013	L10F, L33I, M46I, I54V, V82A, L90M	A62V, D67N, T69Sins, L74V, A98G, V108I, Y181C, V184V, G190S, T215F, K219H
24.03.2014	L10F, M46I, I50V, I54L, I84V, L90M	A62V, D67N, L74V, V118I, V108I, Y181C, G190S, T215F, F227L
05.11.2014	L10F, M46I, I54L, I84V, L90M	A62V, L74V, A98G, V108I, V118I, V179F, Y181C, M184V, G190S, T215F
17.02.2015	L10F, K20T, L33I, M46I, I50V, I54L, T74S, L90M	A62V, L67N, T69Sins, L74V, A98G, V108I, Y181C, G190S, T215F
27.07.2015	L10F, M46I, I50V, I54L, L90M	A62V, D67N, L74V, A98G, V108I, V118I, Y181C, M184V, G190S, T215F
18.11.2015	L10F, K20T, I50V, I54L, L90M	A62V, D67N, T69S, T69ins, L74V, A98G, V108I, Y181C, G190S, T215F

зарегистрированным на территории РФ, сохранение, несмотря на проводимую терапию, высокого уровня РНК ВИЧ в крови, выраженного иммунодефицита, решением ВК по контролю за назначением АРТ от 6 февраля 2020 г. установлено, что продолжение лечения имеющимися лекарственными препаратами приведёт к дальнейшему нарастанию уровня РНК ВИЧ в крови и, как следствие, прогрессивному снижению ИС, присоединению вторичных заболеваний и фатальному финалу. По жизненным показаниям пациенту рекомендовано начать лечение ВИЧ-инфекции с 11 марта 2020 г. препаратом из группы ИнС ВИЧ АВТ внутривенно (в/в) 320 мг в 1, 2, 3, 8-й день, далее 1 р/нед (строго в условиях стационара) с коррекцией существующей схемы АРТ: перорально DRV 2400 мг/сут, RTV 200 мг/сут, 3ТС 300 мг/сут, TDF 300 мг/сут; DTG отменен.

Препарат АВТ был закуплен ДЗМ в феврале 2020 г. Учитывая прогрессирование ВИЧ-инфекции, в соответствии с решением ВК от 6 февраля 2020 г., по жизненным показаниям пациенту П. 13 марта 2020 г. начато лечение ВИЧ-инфекции по вышеприведённой схеме. Нежелательных реакций на фоне проведения АРТ не отмечалось, однако эффективности от применения данной схемы лечения не получено: ВН сохранялась в пределах 88 695–294 058 коп/мл.

Таким образом, после изменения схемы АРТ и добавления нового препарата АВТ не было получено ожидаемого положительного эффекта: в мае 2020 г. сохранялись высокая вирусная нагрузка ВИЧ до 111 416 коп/мл, снижение количества CD4⁺-лимфоцитов до 24 мкл⁻¹.

26 мая 2020 г. пациент П. был госпитализирован в ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» в связи с лихорадкой до 39°C, умеренной слабостью. В ходе обследования заподозрен туберкулёз лёгких, терапия антибиотиками широкого спектра действия была неэффективна. Начата пробная терапия противотуберкулёзными препаратами, на фоне которой отмечено повышение печеночных трансаминаз. В связи с отсутствием эффекта от проводимой АРТ, развитием токсического гепатита АРТ временно отменена. В Туберкулёзной клинической больнице № 3 имени профессора Г.А. Захарьина подтверждён диагноз туберкулёза правого лёгкого и внутригрудных лимфатических узлов (микобактерия туберкулёза –), с 6 августа 2020 г. назначена противотуберкулёзная терапия *per os*: Изониазид 0,6 мг, Пиразинамид 1,5 мг, Этамбутол 1,2 мг, Рифабутин 0,3 мг.

Препарат ИВА был закуплен ДЗМ в мае 2020 г. Однако, учитывая наличие токсического гепатита, необходимость первоочередного лечения туберкулёза лёгких, внутригрудных лимфатических узлов, возможности развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы у пациента с выраженным иммунодефицитом на фоне приёма гуманизованного моноклонального антитела ИВА, АРТ отложена до купирования проявлений активного туберкулёзного процесса и нормализации печёночных показателей.

С 23 декабря 2020 г. решением ВК от 11 декабря 2020 г. была возобновлена АРТ по следующей схеме: моноклональное антитело ИВА в/в после растворения в 250 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в насыщающей дозе 2000 мг, затем в поддерживающей дозе 800 мг каждые 2 нед, ИнС АВТ в/в дозе 320 мг 1 р/нед, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут, DTG 100 мг/сут. Инфузии препаратов АВТ и ИВА производились исключительно в условиях стационара.

В декабре 2020 г. пациент был консультирован фтизиатром: рекомендовано продолжить лечение *per os* по схеме: Изониазид 0,6 мг, Этамбутол 1,2 мг, Рифабутин 0,15 мг.

Учитывая отсутствие эффективности лечения препаратом АВТ, решением ВК от 25 декабря 2020 г. АРТ была продолжена по схеме: гуманизованное моноклональное антитело ИВА в/в после растворения в 250 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в поддерживающей дозе 800 мг каждые 2 нед, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут, DTG 100 мг/сут.

Показатели ИС и уровня РНК ВИЧ в крови от 18 января 2021 г. на фоне проводимой АРТ составили 13 (1%) мкл⁻¹ и 14 588 коп/мл соответственно.

В связи с наличием в схеме лечения пациента П. только одного эффективного препарата ИВА для полного подавления ВН ВИЧ в крови 27 января 2021 г. в соответствии с решением ВК была подана электронная заявка в программу раннего доступа пациентов к незарегистрированному в РФ лекарственному препарату FTR. Рекомендуемая схема АРТ: моноклональное антитело ИВА в/в после растворения в 250 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в поддерживающей дозе 800 мг каждые 2 нед, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут, FTR 1200 мг/сут.

8 марта 2021 г. электронная заявка в программу быстрого доступа на получение незарегистрированного в РФ препарата FTR, таблетки 600 мг, для пациента П. была одобрена.

С 28 мая 2021 г. пациент П., согласно решению ВК, получал АРТ по схеме: ИВА в/в после растворения в 250 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в поддерживающей дозе 800 мг каждые 2 нед, FTR 1200 мг/сут, DRV 1200 мг/сут, RTV 200 мг/сут.

На фоне проводимой терапии было достигнуто подавление ВН ВИЧ в крови (от 22 июля 2021 г. РНК ВИЧ в крови <40 коп/мл), отмечались незначительное повышение трансаминаз, неустойчивый стул на фоне приёма DRV, но в целом переносимость новой схемы сохранялась удовлетворительной. ДНК ЦМВ в крови не обнаруживалась. Однако с 3 сентября 2021 г. снова появилась и стала нарастать ВН ВИЧ в крови. Показатели ИС за период с сентября по декабрь 2021 г. представлены в табл. 8.

С большим неоднократно проводились беседы о необходимости строгого соблюдения режима приёма АРТ. Пациент отмечал, что иногда забывал принять лекарства вовремя или принимал их один раз в день. Проведён анализ крови на резистентность, согласно которому у пациента П. по-прежнему диагностируется её высокий уровень

Таблица 8. Антитретровирусная терапия пациента П. в сентябре — декабре 2021 г.**Table 8.** Antiretroviral therapy of patient P. in September — December 2021

Дата	CD4 ⁺ , мкл ⁻¹	РНК ВИЧ, коп/мл
03.09.2021	36 (2%)	159
16.09.2021	24 (2%)	47 902
14.10.2021	54 (3%)	214 582
19.10.2021	—	235 203
28.10.2021	43 (3%)	212 476
25.11.2021	68 (3%)	129 945
24.12.2021	47 (3%)	103 259

ко всем антиретровирусным препаратам, за исключением DRV (возможная) и TPV (отсутствие), анализ резистентности на ИИ не проводился.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, до настоящего времени у пациента П. не удалось достигнуть стойкой иммунологической и вирусологической эффективности АРТ.

Вероятнее всего, развитию множественной резистентности ВИЧ к АРВП у пациента П. способствовали следующие аспекты проводимой АРТ: применение монотерапии ВИЧ-инфекции; использование схем лечения, в которые не были включены два и более активных АРВП; частая смена схем АРТ с возвратом к уже использованному и малоэффективному АРВП; длительное использование препаратов при неподавленной ВН; отсутствие возможности быстрого определения наличия мутаций ЛУ при неполном подавлении размножения ВИЧ. При ведении пациентов, получающих АРТ, следует обращать внимание на недопустимость прекращения лечения ВИЧ-инфекции, отмены АРВП даже в случае развития лекарственной резистентности ко всем применяемым препаратам. При лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно детей и подростков, следует применять хорошо переносимые, удобные в приёме препараты, поскольку развитие нежелательных явлений наиболее часто становится основной причиной нарушения комплаентности к лечению, смены схемы АРТ или отказа от неё больного. Недочёты в проводимом лечении описываемого больного были вынужденными и обусловлены началом АРТ более 20 лет назад, спектром имевшихся в распоряжении врачей АРВП, ограниченными возможностями лечения ВИЧ-инфекции у ребёнка.

Несмотря на проводимое лечение, включающее ИП ВИЧ DRV, ингибитор проникновения ВИЧ FTR и в/в введение моноклонального антитела IBA, мы наблюдаем у пациента продолжающиеся прогрессивное снижение показателей ИС и повышение ВН ВИЧ в крови, появление

клинических симптомов вторичных заболеваний, указывающих на прогрессирование ВИЧ-инфекции и неблагоприятный витальный прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленного двадцатилетнего клинического наблюдения и лечения пациента с перинатальным инфицированием ВИЧ можно сделать вывод, что отсутствие желаемого эффекта от АРТ, включая ключевые лабораторные маркеры, представляет собой серьёзную проблему для врачей-клиницистов и здравоохранения в целом. При рефрактерности показателей ИС и ВН ВИЧ на фоне приёма АРТ необходимо обследование ВИЧ-инфицированных на резистентность вируса к АРВП. Крайне важное значение имеет и база знаний, включающая надлежащий массив клинико-лабораторных наблюдений по обсуждаемой теме. Данная проблема требует дальнейшего изучения и тщательного индивидуального подхода для эффективного лечения ВИЧ-инфекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.Р. Набиуллина — курация, лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; А.И. Мазус — курация пациента, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; Н.Г. Литвинова — лечение пациента, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста

статьи; А.А. Хаматова, М.В. Нагибина, Т.А. Чеботарева, Т.П. Бессараб — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.В. Иванников — курация пациента, редактирование текста статьи; Н.А. Смирнов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; В.С. Машаел — лечение пациента, написание текста статьи; Ю.Ф. Влацкая — курация и лечение пациента, редактирование текста статьи.

Информированное согласие на публикацию. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эпидемиология и инфекционные болезни».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. D.R. Nabiullina — curation, patient treatment, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.I. Mazus — patient supervision, collection and analysis of literary sources, article editing; N.G. Litvinova — patient treatment, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.A. Khamatova, M.V. Nagibina, T.A. Chebotareva, T.P. Bessarab — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.V. Ivannikov — patient supervision, article editing; N.A. Smirnov — literature review, collection and analysis of literary sources, article editing; V.S. Mashael — treatment of the patient, writing the text; Yu.F. Vlatskaya — curation and treatment of the patient, editing the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. ВИЧ/СПИД [интернет]. [дата обращения: 30.05.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 4. С. 6–16.
3. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России // Медицинский альянс. 2018. № 1. С. 6–16.
4. Беляков Н.А., Огурцова С.В., Азовцева О.В. и др. Анализ основных эпидемиологических показателей ВИЧ-инфекции и результатов многолетнего применения антиретровирусной терапии (по материалам Северо-Запада России) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 19–27. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-19-27
5. Вострокнутов М.Е. Анализ летальных исходов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находившихся на стационарном лечении в пенитенциарных учреждениях // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 3. С. 33–36. doi: 10.26442/20751753.2019.3.190208
6. Азовцева О.В., Богачёва Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 1. С. 84–91. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91
7. Bartlett J.A., DeMasi R., Quinn J., et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults // AIDS. 2001. Vol. 15, N 11. P. 1369–1377. doi: 10.1097/00002030-200107270-00006
8. Oette M., Kaiser R., Däumer M., et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing // J Acquir Immune Defic Syndr. 2006. Vol. 41, N 5. P. 573–581. doi: 10.1097/01.qai.0000214805.52723.c1
9. Кравченко А.В., Голохвастова Е.Л., Виноградова Е.Н., Волова Л.Ю. Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных

ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 46–51.

10. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications // Drugs. 2012. Vol. 72, N 9. P. e1–25. doi: 10.2165/11633630-000000000-00000

11. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Москва: Человек, 2014. 288 с.

12. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Губа З.В., и др. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть II // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 4. С. 52–63.

13. Лебедева Н.Н., Зверев С.Я., Кулагин В.В. и др. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 4. С. 67–75. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75

14. Castagna A., Ferrara M., Galli L., et al; PRESTIGIO Study Group. Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus // J Antimicrob Chemother. 2018. Vol. 73, N 1. P. 177–182. doi: 10.1093/jac/dkx371

15. Rusconi S., Adorni F., Tau P., et al; ARCA (Antiviral Response Cohort Analysis). Dolutegravir (DTG)-containing regimens after receiving raltegravir (RAL) or elvitegravir (EVG): Durability and virological response in a large Italian HIV drug resistance network (ARCA) // J Clin Virol. 2018. Vol. 105. P. 112–117. doi: 10.1016/j.jcv.2018.06.012

16. Castagna A., Maggiolo F., Penco G., et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study // J Infect Dis. 2014 Vol. 210, N 3. P. 354–362. doi: 10.1093/infdis/jiu051

17. Akil B., Blick G., Hagins D.P., et al.; VIKING-4 study team. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study // *Antivir Ther.* 2015. Vol. 20, N 3. P. 343–348. doi: 10.3851/IMP2878

18. Allavena C., Katlama C., Cotte L., et al.; Dat'AIDS Study group. Long-term efficacy and safety of etravirine-containing regimens in a real-life cohort of treatment-experienced HIV-1-infected patients // *Infect Dis (Lond)*. 2016. Vol. 48, N 5. P. 392–398. doi: 10.3109/23744235.2015.1133927

19. New drug for multidrug-resistant HIV // *Nat Biotechnol.* 2018. Vol. 36, N 4. P. 291. doi: 10.1038/nbt0418-291b

20. Beccari M.V., Mogle B.T., Sidman E.F., et al. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant

HIV-1 Infection // *Antimicrob Agents Chemother.* 2019. Vol. 63, N 6. P. e00110–00119. doi: 10.1128/AAC.00110-19

21. Zhang H., Jin R., Yao C., et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuvirin and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients // *AIDS Res Ther.* 2016. Vol. 13. P. 8. doi: 10.1186/s12981-016-0091-1

22. Kozal M., Aberg J., Pialoux G., et al.; BRIGHT Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 13. P. 1232–1243. doi: 10.1056/NEJMoa1902493

23. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Лопатухин А.Э., и др. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019. Т. 11, № 2. С. 75–83. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83

REFERENCES

- World Health Organization. HIV/AIDS [Internet]. [cited 30 May 2022]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- Nechaeva OB. Impact of HIV infection epidemic in Russia. *Medical Alliance.* 2019;7(4):6–16. (In Russ.).
- Nechaeva OB, Podymova AS. Impact of HIV infection on demographic situation in Russia. *Medical Alliance.* 2018;(1):6–16. (In Russ.).
- Belyakov NA, Ogurtsova SV, Azovtseva OV, et al. Analysis of the main epidemiological indicators of HIV infection and results of multiyear application of antiretroviral therapy (by the materials from the North-West of Russia). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(1):19–27. (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-19-27
- Vostroknutov ME. Analysis of lethal outcomes in patients with HIV/tuberculosis co-infection undergoing inpatient treatment in penitentiaries. *Consilium Medicum.* 2019;21(3):33–36. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2019.3.190208
- Azovtseva OV, Bogacheva TE, Veber VR, Arkhipov GS. Analysis of general cause of death in HIV-infected patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2018;10(1):84–91. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91
- Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS.* 2001;15(11):1369–1377. doi: 10.1097/00002030-200107270-00006
- Oette M, Kaiser R, Däumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(5):573–581. doi: 10.1097/01.qai.0000214805.52723.c1
- Kravchenko AV, Golokhvastova EL, Vinogradova EN, Volova LYu. Highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients who are multidrug HIV resistant to antiretroviral agents. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2008;(3):46–51. (In Russ.).
- Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012;72(9):e1–25. doi: 10.2165/11633630-000000000-00000
- Bobkova MR. *HIV drug resistance.* Moscow: Chelovek; 2014. 288 p. (In Russ.).
- Zakharova NG, Dvorak SI, Guba ZV, et al. The causes of unfavorable outcomes among patients taking HAART. Part II. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2015;7(4):52–63. (In Russ.).
- Lebedeva NN, Zverev SYu, Kulagin VV, et al. HIV drug resistance early warning indicators and their assessment in some regions of Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2018;10(4):67–75. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75
- Castagna A, Ferrara M, Galli L, et al; PRESTIGIO Study Group. Long-term efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects failing therapy with HIV-1 integrase strand inhibitor-resistant virus. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):177–182. doi: 10.1093/jac/dkx371
- Rusconi S, Adorni F, Tau P, et al; ARCA (Antiviral Response Cohort Analysis). Dolutegravir (DTG)-containing regimens after receiving raltegravir (RAL) or elvitegravir (EVG): Durability and virological response in a large Italian HIV drug resistance network (ARCA). *J Clin Virol.* 2018;105:112–117. doi: 10.1016/j.jcv.2018.06.012
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354–362. doi: 10.1093/infdis/jju051
- Akil B, Blick G, Hagins DP, et al; VIKING-4 study team. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther.* 2015;20(3):343–348. doi: 10.3851/IMP2878
- Allavena C, Katlama C, Cotte L, et al; Dat'AIDS Study group. Long-term efficacy and safety of etravirine-containing regimens in a real-life cohort of treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(5):392–398. doi: 10.3109/23744235.2015.1133927
- New drug for multidrug-resistant HIV. *Nat Biotechnol.* 2018;36(4):291. doi: 10.1038/nbt0418-291b
- Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, et al. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(6): e00110–00119. doi: 10.1128/AAC.00110-19

21. Zhang H, Jin R, Yao C, et al. Combination of long-acting HIV fusion inhibitor albuviride and LPV/r showed potent efficacy in HIV-1 patients. *AIDS Res Ther*. 2016;13:8. doi: 10.1186/s12981-016-0091-1

22. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al.; BRIGHTE Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1232–1243. doi: 10.1056/NEJMoa1902493

23. Kirichenko AA, Kireev DE, Lopatukhin AE, et al. Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance among treatment naïve patients since the introduction of antiretroviral therapy in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019;11(2):75–83. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83

ОБ АВТОРАХ

* Набиуллина Динара Ринатовна;

адрес: Россия, 105275, г. Москва,
8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-245X>;
eLibrary SPIN: 5137-7597; e-mail: dinara.nab@gmail.com

Мазус Алексей Израилевич, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>;
eLibrary SPIN: 4508-3913; e-mail: lettermazus@spid.ru

Литвинова Наталья Геннадьевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1257-2594>;
eLibrary SPIN: 4749-5870; e-mail: nlitvinova25@mail.ru

Хаматова Агунда Ахсарбековна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>;
eLibrary SPIN: 6404-7948; e-mail: khamatova_a@mail.ru

Нагибина Маргарита Васильевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>;
eLibrary SPIN: 6779-9405; e-mail: infektor03@gmail.com

Чеботарёва Татьяна Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>;
eLibrary SPIN: 1053-8790; e-mail: t_sheina@mail.ru

Бессараб Тимур Петрович, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6565-7407>;
eLibrary SPIN: 1859-2381; e-mail: bessarab@spid.ru

Иванников Евгений Васильевич;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4981-0824>;
eLibrary SPIN: 4329-75143913; e-mail: patin1961@yandex.ru

Смирнов Никита Алексеевич;

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4991-3241>;
eLibrary SPIN: 5508-4101; e-mail: came4u@mail.ru

Машаел Виктория Сергеевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5444-1918>;
eLibrary SPIN: 7851-6103; e-mail: v.mashael@mail.ru

Влацкая Юлия Фёдоровна, к.м.н.;

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1408-0879>;
eLibrary SPIN: 6891-2014; e-mail: dr.vlatskaya@ramler.ru

AUTHORS' INFO

* Dinara R. Nabiullina, MD;

address: 15, building 5, 8th Sokolinaya Gora str.,
Moscow, 105275, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1862-245X>;
eLibrary SPIN: 5137-7597; e-mail: dinara.nab@gmail.com

Alexey I. Mazus, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>;
eLibrary SPIN: 4508-3913; e-mail: lettermazus@spid.ru

Natalya G. Litvinova, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1257-2594>;
eLibrary SPIN: 4749-5870; e-mail: nlitvinova25@mail.ru

Agunda A. Khamatova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>;
eLibrary SPIN: 6404-7948; e-mail: khamatova_a@mail.ru

Margarita V. Nagibina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5327-9824>;
eLibrary SPIN: 6779-9405; e-mail: infektor03@gmail.com

Tatyana A. Chebotareva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>;
eLibrary SPIN: 1053-8790; e-mail: t_sheina@mail.ru

Timur P. Bessarab, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6565-7407>;
eLibrary SPIN: 1859-2381; e-mail: bessarab@spid.ru

Evgeniy V. Ivannikov, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4981-0824>;
eLibrary SPIN: 4508-3913; e-mail: patin1961@yandex.ru

Nikita A. Smirnov, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4991-3241>;
eLibrary SPIN: 5508-4101; e-mail: came4u@mail.ru

Victoria S. Mashael, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5444-1918>;
eLibrary SPIN: 7851-6103; e-mail: v.mashael@mail.ru

Yulia F. Vlatskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1408-0879>;
eLibrary SPIN: 6891-2014; e-mail: dr.vlatskaya@ramler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author