

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии**

**Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ среди наивных пациентов в Российской Федерации.  
Анализ Российской базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ (www.hivresist.ru).**

**ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

На 01.12.2019 г. в базе данных www.hivresist.ru зарегистрировано 8 центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Общее количество загруженных нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ составило 5262. Из них 3073 последовательности были представлены от пациентов, находящихся на АРВТ, и 2189 нуклеотидных последовательностей от пациентов без опыта терапии.

<b>Центр по профилактике и борьбе со СПИДом</b>	<b>Пациенты на АРВТ</b>	<b>Пациенты без опыта терапии</b>	<b>Общее количество пациентов</b>
Федеральный научно-методический центр СПИД	1221	1820	3041
Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД	71	2	73
Липецкий областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями	41	31	72
Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	1498	334	1832
Уральский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	128	0	128
Приволжский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	64	0	64
Южный федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	41	0	41
Краснодарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями	9	2	11
<b>Общее количество загруженных последовательностей</b>	<b>3073</b>	<b>2189</b>	<b>5262</b>

Далее представлен анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, от пациентов без опыта терапии. В результате контроля качества, который был проведён с использованием инструмента WHO BCCfE HIVDR QC ([http://pssm.cfenet.ubc.ca/who\\_qc/](http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/)), **1815** последовательностей были отобраны для анализа.

## АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО ПАЦИЕНТАМ БЕЗ ОПЫТА ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

### Пол пациентов

Мужской	Женский	Нет данных	Всего
963	730	122	1815
53,1%	40,2%	6,7%	100%

Среди пациентов с известным полом 56,9% обследованных - лица мужского пола и 43,1% - женского.

### Пути передачи ВИЧ-1 у пациентов

Внутривенное введение наркотиков	Гетеросексуальный контакт	Гомосексуальный контакт	Половой (без уточнения)	Вертикальный	Переливание инфицированной ВИЧ крови	Пребывание в нозокомиальном очаге	Нет данных	Всего
264	482	50	60	9	3	7	940	1815
14,5%	26,6%	2,8%	3,3%	0,5%	0,2%	0,4%	51,8%	100%

У пациентов с известными путями передачи ВИЧ-1 преобладали половой - 67,7% (55,1% гетеросексуальный, 6,9% без уточнения, 5,7% гомосексуальный) и парентеральный при употреблении наркотиков (30,2%).

### Распределение последовательностей по году первого положительного иммунного блота у пациентов

1984	1990	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Нет данных	Всего
2	1	1	2	13	27	12	10	16	11	32	311	123	93	65	47	67	84	182	187	279	89	114	4	43	1815
0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,7%	1,5%	0,7%	0,6%	0,9%	0,6%	1,8%	17,1%	6,8%	5,1%	3,6%	2,6%	3,7%	4,6%	10%	10,3%	15,4%	4,9%	6,3%	0,2%	2,4%	100%

### Распределение последовательностей по федеральным округам (ФО)

Центральный	Северо-Западный	Южный	Северо-Кавказский	Приволжский	Уральский	Сибирский	Дальнево-сточный	Крымский	Нет данных	Всего
522	180	138	9	323	176	328	66	1	72	1815
28,8%	9,9%	7,6%	0,5%	17,8%	9,7%	18,1%	3,6%	0,1%	4,0%	100%

Распределение субтипов ВИЧ-1 у пациентов по ФО

ФО	A6	B	G	CRF 01_AE	CRF 02_AG	CRF03_AB	CRF63_02A1	CRF 20_BG	CRF32_06A6	Всего
Центральный	420	53	9	0	14	0	24	1	1	522
Северо-Западный	153	16	1	1	4	5	0	0	0	180
Южный	110	16	0	0	5	1	6	0	0	138
Северо-Кавказский	1	1	0	0	1	0	6	0	0	9
Приволжский	305	5	7	0	6	0	0	0	0	323
Уральский	148	4	0	0	1	23	0	0	0	176
Сибирский	182	2	1	0	19	0	124	0	0	328
Дальневосточный	52	7	0	0	2	0	5	0	0	66
Крымский	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Нет данных	51	15	3	2	0	0	1	0	0	72
<b>Всего</b>	<b>1423</b>	<b>119</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	<b>52</b>	<b>29</b>	<b>166</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1815</b>

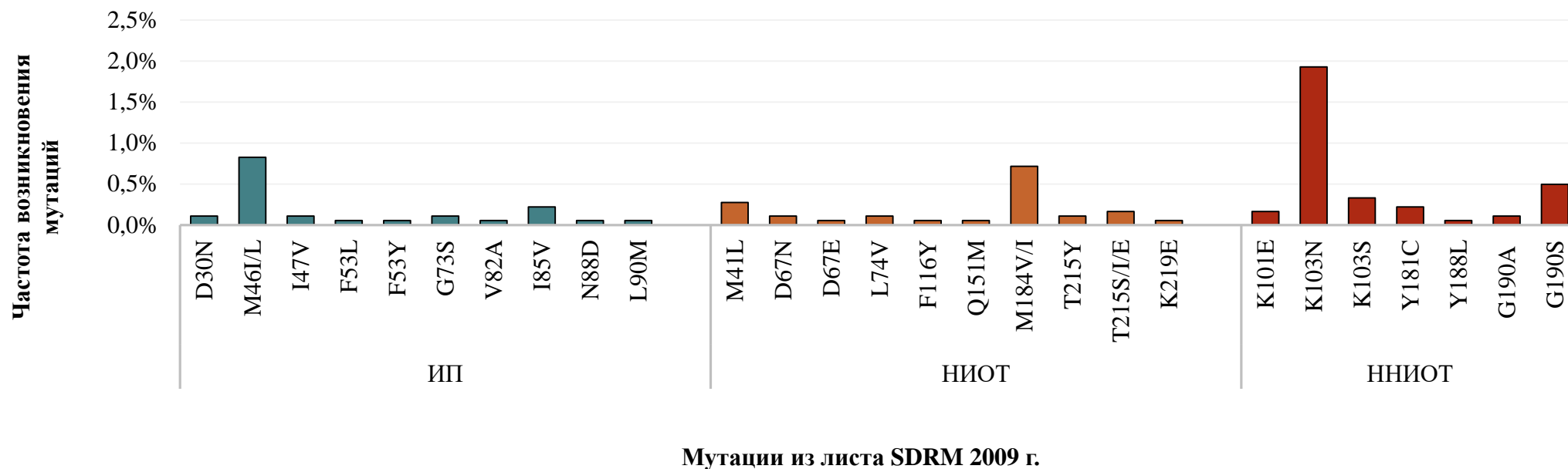
Для определения субтипов ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета (<https://hivdb.stanford.edu/>), для уточнения результатов субтипирования - инструмент HIV BLAST национальной базы Лос-Аламоса ([https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC\\_BLAST/basic\\_blast.html](https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html)). Доминирующим вариантом вируса является субсубтип **A6**, он выявлен у 78,4% пациентов. У 6,6% ВИЧ-инфицированных был выявлен субтип **B**, у 1,2% - субтип **G**. В 13,9% случаев были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы, наиболее часто **CRF63\_02A1** (9,1%).

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ, ВАЖНЫХ ДЛЯ НАДЗОРА ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВИЧ ИЗ СПИСКА SDRM (Surveillance drug resistance mutations) 2009 г.

Выявление мутаций ЛУ, важных для надзора за резистентностью, осуществлялось согласно листу SDRM 2009 г. с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVDB Algorithm Version 8.9-1 (<https://hivdb.stanford.edu/>).

В результате проведённого анализа хотя бы одна надзорная мутация ЛУ была обнаружена у 100 пациентов (5,5%).

Наиболее часто встречаемые мутации к ИП: M46I/L (15 чел), I58V (4 чел); к НИОТ: M184V/I (13 чел), M41L (5 чел); к ННИОТ: K103N (35 чел), G190S (9 чел), K103S (6 чел). Полный спектр выявленных мутаций ЛУ из листа SDRM у наивных пациентов представлен на рис.1.



**Рис.1.** Спектр выявленных мутаций ЛУ из листа SDRM 2009 г. среди наивных пациентов.

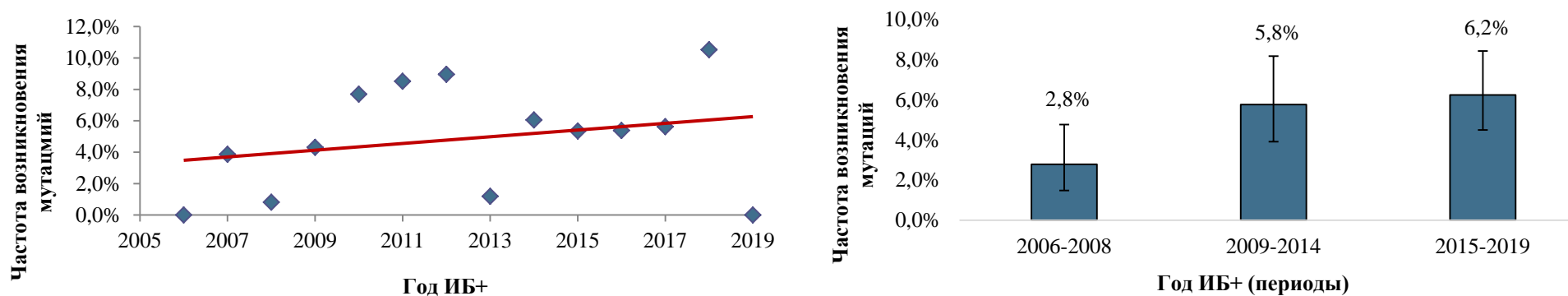
Была проанализирована зависимость между распространением надзорных мутаций лекарственной устойчивости и различными характеристиками пациентов (пол, путь заражения, ФО проживания/инфицирования, год положительного ИБ).

Результаты исследования показали, что достоверной зависимости между распространением надзорных мутаций и полом, путем заражения выявлено не было. Распространённость вариантов вируса с надзорными мутациями по ФО и годам положительного ИБ представлена в таблице 1 и на рисунке 2 соответственно.

**Табл.1.** Распространенность вариантов вируса с надзорными мутациями по федеральным округам РФ

ФО	Всего пациентов	Пациентов с ЛУ	Уровень ЛУ
Центральный	522	30	5,7%
Северо-Западный	180	9	5,0%
Южный	138	8	5,8%
Приволжский	323	12	3,7%
Уральский	176	3	1,7%
Сибирский	328	22	6,7%
Дальневосточный	66	5	7,6%

Из-за малой выборки пациентов в Северо-Кавказском (n=9) и Крымском (n=1) федеральных округах, они были исключены из данного анализа.



**Рис.2.** Распространенность вариантов вируса с надзорными мутациями с 2006 по 2019 гг.

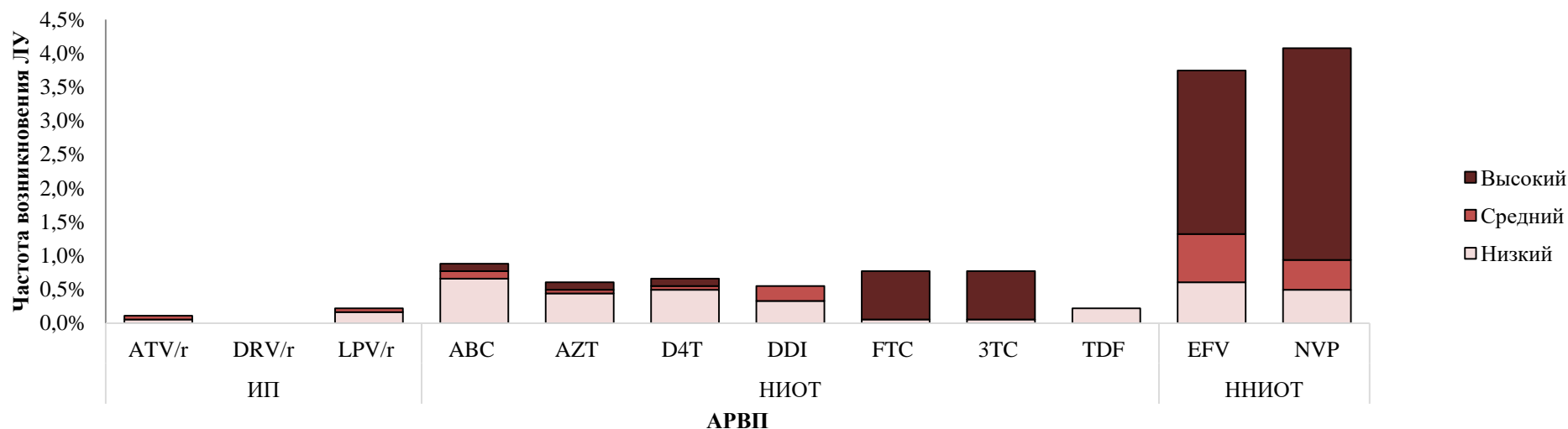
## **СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ «НА СТАРТЕ АРВТ 1 ЛИНИИ»**

Оценка структуры и уровня ЛУ осуществлялась с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVDB Algorithm Version 8.9-1 (<https://hivdb.stanford.edu/>) согласно рекомендация ВОЗ по оценке ЛУ у пациентов перед лечением (PDR- Pretreatment drug resistance) (Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, WHO, 2017). Хотя критерии выборки для группы «на старте АРВТ 1 линии» согласно рекомендациям ВОЗ были иными, тем не менее, ожидается, что все анализируемые пациенты «без опыта приема антиретровирусной терапии» несомненно должны получить АРВТ в обозримом будущем. Оценивалась ЛУ низкого, среднего и высокого уровней к препаратам первой линии терапии (**ИП**: DRV, LPV, ATV; **НИОТ**: ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, 3TC, TDF; **ННИОТ**: NVP, EFV).

ЛУ хотя бы к одному АРВП любого класса первой линии терапии была выявлена у 94 (5,2%) пациентов. Наиболее часто ЛУ была обнаружена к препаратам группы ННИОТ, такая резистентность была выявлена у 74 пациентов (4,1%). Реже ЛУ была выявлена к НИОТ и ИП – у 24 (1,3%) и 4 (0,2%) пациентов соответственно. ЛУ одновременно к двум классам АРВП (НИОТ+ННИОТ) была обнаружена у 7 ВИЧ-инфицированных, одновременно к трём классам (ИП+НИОТ+ННИОТ) - у 1 пациента.

Проведенная оценка частоты возникновения резистентности к АРВП показала, что наиболее часто ЛУ присутствовала к препаратам класса ННИОТ - у 74 (4,1%) к невирапину (NVP) и у 68 пациента (3,7%) к эфавирензу (EFV). Меньшая частота возникновения резистентности была обнаружена к препаратам класса НИОТ. Так, у 16 ВИЧ-инфицированных (0,9%) возникла ЛУ к абакавиру (ABC), у 0,8% к эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (3TC). Реже устойчивость была обнаружена к препаратам, имеющим высокий генетический барьер, класса ИП. Так, ко всем препаратам уровень ЛУ не превышал 0,2%. Лекарственная устойчивость не была выявлена только к одному препарату из изученного перечня класса ИП - дарунавиру (DRV).

Наиболее часто высокий уровень ЛУ был обнаружен к препаратам класса ННИОТ - к NVP у 57 пациентов (3,1%) и к EFV у 44 пациентов (2,4%). ЛУ высокого уровня часто была выявлена и к препаратам класса НИОТ - эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (3TC) - у 13 пациентов (0,7%). ЛУ высокого уровня к препаратам класса ИП не была обнаружена.



**Рис.3.** Частота возникновения и уровень резистентности к АРВП среди наивных пациентов

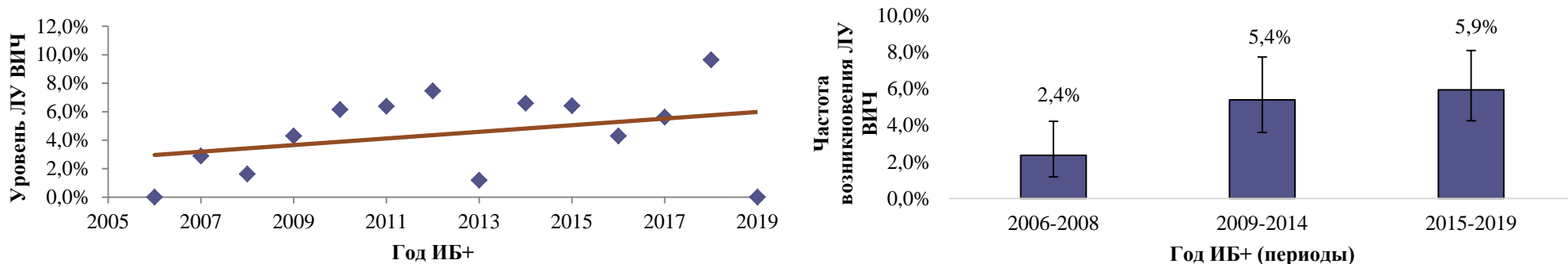
Аналогично была проанализирована зависимость между распространением ЛУ на старте АРВТ 1 линии и различными характеристиками пациентов (пол, путь заражения, ФО проживания/инфицирования, год положительного ИБ).

Результаты исследования показали, что достоверной зависимости между распространением надзорных мутаций и полом, путем заражения выявлено не было. Распространённость вариантов вируса с надзорными мутациями по ФО и годам положительного ИБ представлены в таблице 2 и на рисунке 3 соответственно.

**Табл.2.** Распространённость ЛУ на старте АРВТ 1 линии по федеральным округам РФ

ФО	Всего пациентов	Пациентов с ЛУ	Уровень ЛУ
Центральный	522	30	5,7%
Северо-Западный	180	7	3,9%
Южный	138	7	5,1%
Приволжский	323	9	2,8%
Уральский	176	3	1,7%
Сибирский	328	23	7,0%
Дальневосточный	66	5	7,6%

Из-за малой выборки пациентов в Северо-Кавказском (n=9) и Крымском (n=1) федеральных округах, они были исключены из данного анализа.



**Рис.3.** Распространенность ЛУ на старте АРВТ 1 линии с 2006 по 2019 гг.

### СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРЕПАРАТАМ КЛАССА ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ

Для оценки уровня ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторы интегразы (ИИ) были проанализированы нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1 с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVDB Algorithm Version 8.9-1 (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Центр, загрузивший последовательность	Пациенты на терапии (ИП/НИОТ/ННИОТ)	Пациенты без опыта терапии	Все пациенты
Федеральный научно-методический центр СПИД	194	240	434

В результате контроля качества, который был проведён с использованием инструмента WHO BCCfE HIVDR QC ([http://pssm.cfenet.ubc.ca/who\\_qc/](http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/)), **408** последовательностей были отобраны для анализа.

У 4/408 (1%) пациентов без опыта приема препаратов класса ИИ была выявлена ЛУ любого уровня, за исключением потенциально-низкого, к какому-либо препарату данного класса. Так, ЛУ была выявлена у 4 пациентов к элвитегравиру (EVG), 3 к ралтегравиру (RAL) и у 1 ВИЧ-инфицированного к долутегравиру (DTG) и биктегравиру (BIC) (рис.4).

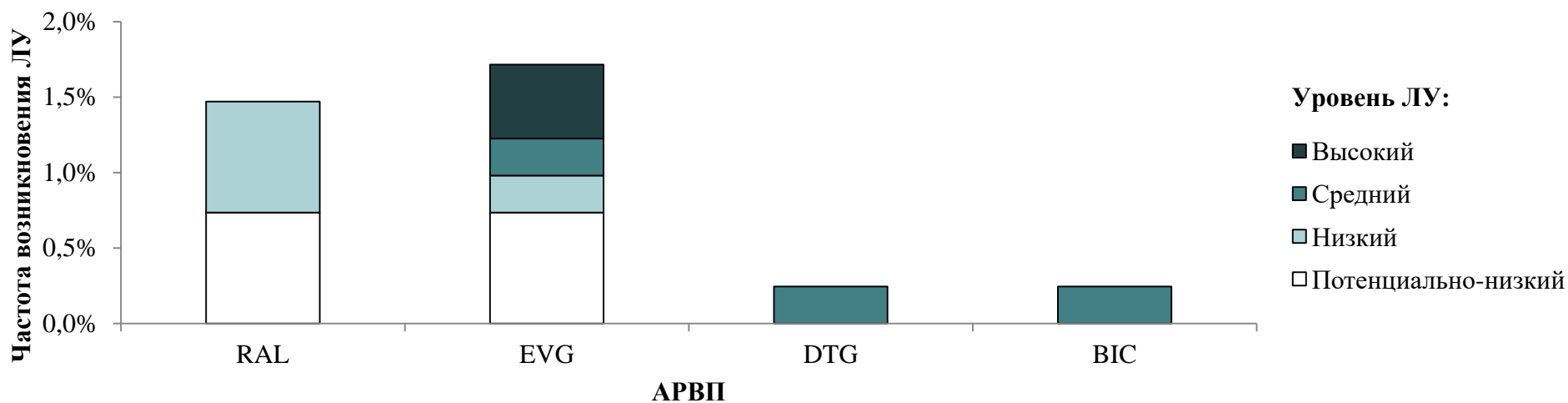
В результате оценки профиля мутаций резистентности у 4 ВИЧ-инфицированных с прогнозируемой ЛУ к препаратам класса ИИ были обнаружены следующие мутации: у первого пациента - основная мутация Q146R, у второго - дополнительная мутация G163R, у третьего - обе эти мутации (Q146R+ G163R) и у четвертого пациента - одна основная мутация R263K. Кроме того, у трёх пациентов были выявлены дополнительные мутации E157Q (2 чел.) и T97A (1 чел.), которые ассоциированы с ЛУ потенциально-низкого уровня.



Необходимо также отметить высоко полиморфную мутацию L74I, которая была обнаружена у 353 пациентов (86,5%). Несмотря на то, что самостоятельно данная мутация не вызывает резистентность к ИИ, она способствует снижению восприимчивости ко всем препаратам класса ИИ в присутствии хотя бы одной основной мутации ЛУ.

Кроме того, был проведён анализ мутаций ЛУ, важных для надзора за резистентностью согласно листу SDRM 2019 г., с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVDB Algorithm Version 8.9-1 (<https://hivdb.stanford.edu/>).

В результате проведённого анализа у одного пациента была выявлена замена из списка SDRM 2019 г. R263K, что составило 0,2% от общей выборки.



**Рис.4.** Частота возникновения и уровень резистентности к ИИ среди пациентов без опыта приема препаратов данного класса

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ депонировано 2189 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу от пациентов без опыта терапии и 434 нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1 от пациентов без опыта приёма препаратов класса ИИ за весь период наблюдения.

В данной справке приведен анализ 1815 последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, и 408 последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1, которые прошли контроль качества ВОЗ.

В результате анализа последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу вируса, было установлено, что мутации из списка SDRM 2009 г. у ВИЧ-инфицированных без опыта приёма АРВП за весь период наблюдения были выявлены у 5,5% (100/1815) пациентов, ЛУ на старте АРВТ 1 линии (PDR) была выявлена у 5,2% (94/1815) пациентов. У пациентов с диагнозом, поставленным в период 2015-2019 гг., распространенность мутаций ЛУ в группе SDRM составила 6,2%, а в группе PDR – 5,9%. Наиболее часто надзорные мутации и ЛУ были обнаружены к препаратам класса ННИОТ (NVP, EFV) с низким генетическим барьером.

Результаты работы показывают, что с момента начала широкомасштабного применения АРВТ в Российской Федерации наблюдается тенденция к росту уровня лекарственной устойчивости среди наивных пациентов.

Необходимо отметить ограничения выполненной работы. Выборка пациентов не соответствует критериям выборки, рекомендованной ВОЗ, для анализа первичной лекарственной устойчивости и лекарственной устойчивости на старте АРТ. Тем не менее, в настоящее время проанализированная выборка является наиболее обширной и репрезентативной, а результаты анализа отражают современную ситуацию по распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в РФ.

Таким образом, на фоне широкомасштабного применения антиретровирусных препаратов классов ИП, НИОТ и ННИОТ и возрастающего уровня ЛУ к ним, необходимо осуществлять регулярный надзор за уровнем распространения первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к применяемым препаратам среди пациентов без опыта приёма АРВП в Российской Федерации с целью минимизации передачи ВИЧ-инфекции, снижения риска распространения мутаций ЛУ, уменьшения стоимости АРВП, повышения эффективности схем АРВТ и сокращения летальных исходов ВИЧ-инфицированных.

В результате анализа последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу вируса, от ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих опыта приёма АРВП класса ИИ, мутации, ассоциированные с ЛУ низкого, среднего и высокого уровней, были выявлены у 4 ВИЧ-инфицированных за весь период наблюдения, что составило 1% от анализируемой выборки. Мутации из списка SDRM 2019 г. были выявлены лишь у одного ВИЧ-инфицированного (0,2%).

Согласно результатам исследования можно предположить, что в РФ риск возникновения вирусологической неудачи вследствие резистентности вируса к ИИ минимален. Кроме того, данное исследование не указывает на необходимость в оценке ЛУ к препаратам класса ИИ у наивных пациентов в качестве рутинного тестирования.