

**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](http://www.hivresist.ru)).**

**ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

На 06.12.2018 г. в базе данных [www.hivresist.ru](http://www.hivresist.ru) зарегистрировано 9 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 4754. Из них 2734 последовательности были представлены от пациентов, находящихся на АРВТ и 2020 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	882	1651	2533
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>2734</b>	<b>2020</b>	<b>4754</b>

Далее представлен анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, от пациентов без опыта терапии.

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

### Пол пациентов

Мужской	Женский	Нет данных	Всего
1063	798	159	2020
52,6%	39,5%	7,9%	100%

Среди пациентов с известным полом 57,1% обследованных - лица мужского пола и 42,9% - женского.

### Пути передачи ВИЧ-1 у пациентов

Внутривенное введение наркотиков	Гетеросексуальный контакт	Гомосексуальный контакт	Вертикальный	Переливание инфицированной ВИЧ крови	Пребывание в нозокомиальном очаге	Нет данных	Всего
253	524	38	12	2	16	1175	2020
12,5%	25,9%	1,9%	0,6%	0,1%	0,8%	58,2%	100%

У пациентов с известными путями передачи ВИЧ-1 преобладали половой - 66,5% (62% гетеросексуальный, 4,5% гомосексуальный) и парентеральный при употреблении наркотиков (29,9%).

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

1984	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Нет данных	Всего
2	2	1	17	25	13	11	17	9	33	347	139	125	84	55	90	100	231	243	324	41	21	90	2020
0,1%	0,1%	0,05%	0,8%	1,2%	0,6%	0,5%	0,8%	0,4%	1,6%	17,2%	6,9%	6,2%	4,2%	2,7%	4,5%	5,0%	11,4%	12%	16%	2%	1%	4,5%	100%

### Распределение последовательностей по федеральным округам (ФО)

Центральный	Северо-Западный	Южный	Северо-Кавказский	Приволжский	Уральский	Сибирский	Дальнево-сточный	Крымский	Нет данных	Всего
326	208	191	8	428	195	539	32	0	93	2020
16,1%	10,3%	9,5%	0,4%	21,2%	9,7%	26,7%	1,6%	0,0%	4,6%	100%

### Распределение субтипов ВИЧ-1 у пациентов по ФО

ФО	A6	B	G	CRF 01_AE	CRF 02_AG	CRF03_AB	CRF63_02A1	CRF06_cpx	Всего
Центральный	265	43	5	0	10	0	2	1	326
Северо-Западный	176	21	1	1	4	5	0	0	208

<b>Южный</b>	149	21	2	0	12	2	5	0	191
<b>Северо-Кавказский</b>	0	0	1	0	7	0	0	0	8
<b>Приволжский</b>	399	13	10	0	6	0	0	0	428
<b>Уральский</b>	162	5	0	0	1	26	1	0	195
<b>Сибирский</b>	295	3	1	0	53	0	187	0	539
<b>Дальневосточный</b>	19	8	0	0	2	0	3	0	32
<b>Крымский</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Нет данных</b>	61	26	3	2	0	0	1	0	93
<b>Всего</b>	1526	140	23	3	95	33	199	1	2020

Для определения субтипов ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета (<https://hivdb.stanford.edu/>). Доминирующим субтипом является А6, он выявлен у 75,5% пациентов. У 6,9% ВИЧ-инфицированных был выявлен субтип В, у 1,1% - субтипы G. В 16,4% случаев были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы.

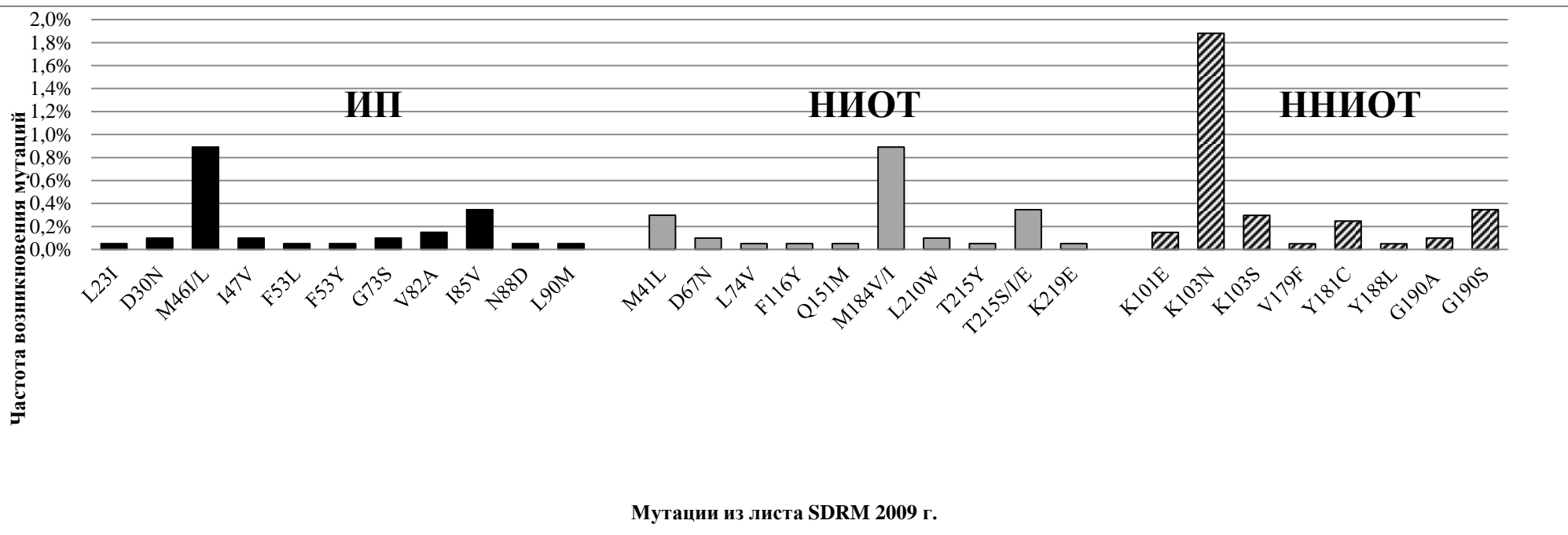
## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ, ВАЖНЫХ ДЛЯ НАДЗОРА ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ВИЧ (ИЗ СПИСКА SDRM)**

### **Surveillance drug resistance mutations**

Выявление мутаций ЛУ, важных для надзора за резистентностью, осуществлялось согласно листу SDRM 2009 г. с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdbversion 8.5 (<https://hivdb.stanford.edu/>).

В результате проведенного анализа хотя бы одна надзорная мутация ЛУ была обнаружена у 121 пациента (6%). Наиболее часто мутации, важные для надзора за резистентностью, были выявлены к препаратам класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), у 60 пациентов (3%), реже к препаратам классов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП) – у 36 ВИЧ-инфицированных (1,8%).

Наиболее часто встречаемые мутации к ИП: M46I/L (18 чел), I58V (7 чел); к НИОТ: M184V/I (18 чел), T215S/I/E (7 чел), M41L (6 чел); к ННИОТ: K103N (38 чел), G190S (7 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

### СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ «НА СТАРТЕ АРТ»

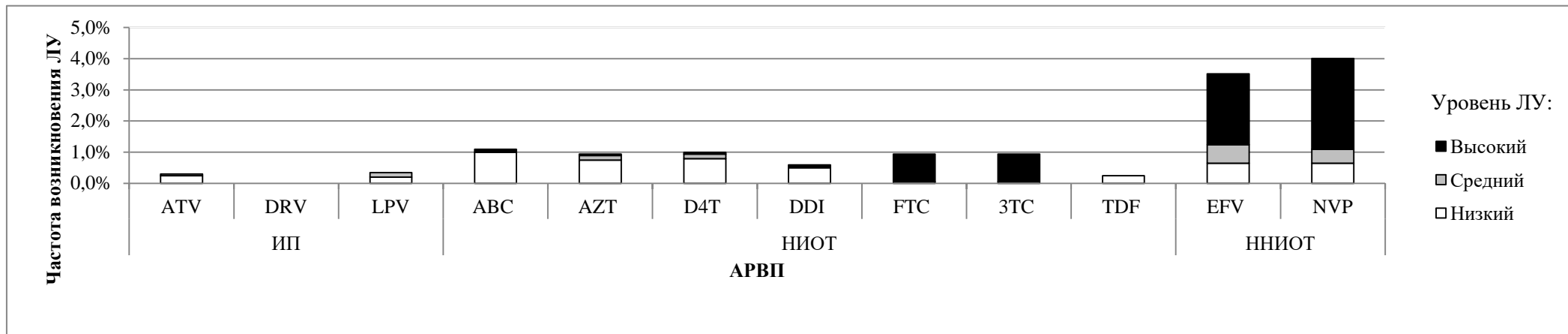
Оценка структуры и уровня ЛУ осуществлялась с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdbversion 8.5 (<https://hivdb.stanford.edu/>) согласно рекомендация ВОЗ по оценке ЛУ у пациентов перед лечением (PDR- Pretreatment drug resistance) (Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, WHO, 2017). Хотя критерии выборки для группы «на старте АРТ» согласно рекомендациям ВОЗ были иными, тем не менее ожидается, что все анализируемые пациенты «без опыта приема антиретровирусной терапии» несомненно должны получить АРТ обозримом будущем. Оценивались 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 первой линии терапии была выявлена у 115 (5,7%) пациентов. Наиболее часто ЛУ была обнаружена к препаратам группы ННИОТ, такая резистентность была выявлена у 81 пациента (4,1%). Реже ЛУ была выявлена к НИОТ и ИП – у 37 (1,8%) и 8 (0,4%) пациентов соответственно. ЛУ одновременно к двум классам АРВП была обнаружена у 10 ВИЧ-инфицированных (НИОТ+ННИОТ: 9 человек; ИП+ННИОТ: 1 человек), одновременно к трём классам (ИП+НИОТ+ННИОТ) у 1 пациента.

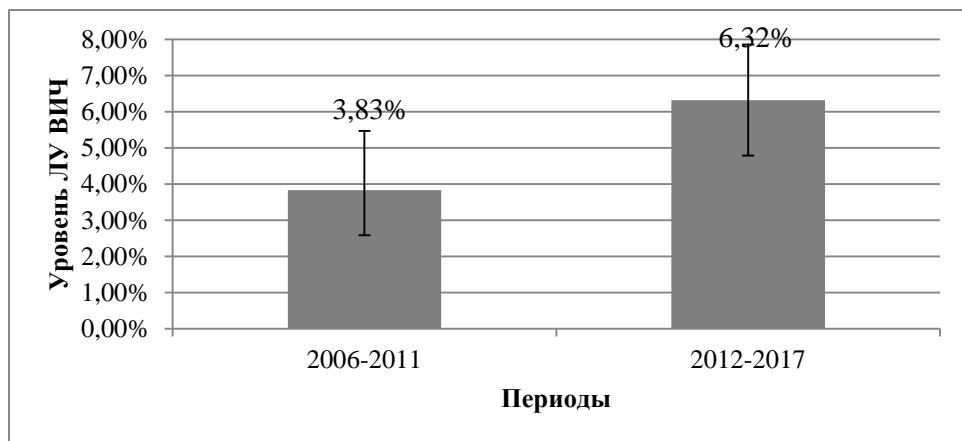
Проведенная оценка частоты возникновения резистентности к АРВП показала, что наиболее часто ЛУ присутствовала к препаратам класса ННИОТ - у 81 (4%) к невирапину (NVP) и у 71 пациента (3,5%) к эфавирензу (EFV). Меньшая частота возникновения резистентности была обнаружена к препаратам класса НИОТ. Так, у 22 ВИЧ-инфицированных (1,1%) возникла ЛУ к абакавиру (ABC), у 1% к зидовудину (AZT), ставудину (D4T),

эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (ЗТС). Реже устойчивость была обнаружена к препаратам, имеющим высокий генетический барьер, класса ИП. Так, ко всем препаратам уровень ЛУ не превышал 0,3%. 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 59 пациентов (3%) и к EFV у 46 пациентов (2,3%). ЛУ высокого уровня часто была выявлена и к препаратам класса НИОТ - эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (ЗТС) - у 18 пациентов (0,9%). ЛУ высокого уровня к препаратам класса ИП не была обнаружена.



**Рис.2.** Частота возникновения и уровень резистентности к АРВП среди наивных пациентов



**Рис.3.** Распространенность ЛУ ВИЧ с 2006 по 2018 гг.

*Распространенность ЛУ в ФО*

ФО	Всего пациентов	Пациентов с ЛУ	Уровень ЛУ
Центральный	326	19	5,8%
Северо-Западный	208	7	3,4%
Южный	191	14	7,3%
Приволжский	428	15	3,5%
Уральский	195	5	2,6%
Сибирский	539	39	7,2%

Из-за малой выборки пациентов в Дальневосточном (n=32) и Северо-Кавказском (n=8) федеральных округах, они были исключены из данного анализа. Было выявлено, что наиболее высокий уровень распространенности ЛУ ВИЧ-1 у пациентов из Южного (7,3%) и Сибирского (7,2%) федеральных округов.

## 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 HIVdbversion 8.5 (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Центр, загрузивший последовательность	Пациенты на терапии (ИП/НИОТ/ННИОТ)	Пациенты без опыта терапии	Все пациенты
Федеральный научно-методический центр СПИД	158	174	332

У 5/332 (1,5%) пациентов без опыта приема препаратов класса ИИ была выявлена ЛУ. ЛУ к препаратам, зарегистрированным в РФ, была выявлена только у 4 наивных пациентов низкого уровня (у 4 - 1,2%) к ралтегравиру (RAL) и у 1 (0,3%) к долутегравиру (DTG). У 5 пациентов была обнаружена ЛУ к элвитегравиру (EVG) и у 1 к биктегравиру (BIC) (рис.4).

В результате оценки профиля мутаций резистентности не было обнаружено ни одной основной мутации, вызывающей резистентность к DTG или RAL. Однако была выявлена одна основная мутация ЛУ Q146P (у 2 пациентов), вызывающая ЛУ высокого уровня к EVG. Необходимо также отметить высоко полиморфную мутацию L74I, которая была обнаружена у 298 пациентов (89,8%). Не смотря 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.

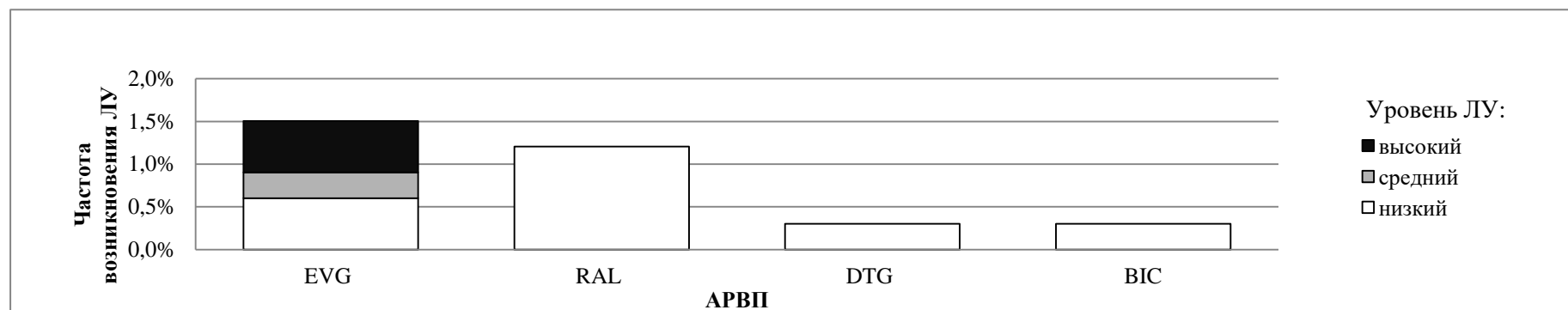


Рис.4. Частота возникновения и уровень резистентности к ИИ среди наивных пациентов

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной справке приведен анализ 2020 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, от пациентов без опыта терапии и 332 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1 от пациентов без опыта приёма препаратов класса ИИ, депонированных в Российской базе данных лекарственной устойчивости ВИЧ за весь период наблюдения. Работа стала возможной благодаря загрузке данных 8 центрами по профилактике и борьбе со СПИДом в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ.

В результате анализа 2020 последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу вируса, от пациентов без опыта терапии было установлено, что уровень распространенности передаваемой ЛУ, ассоциированной с мутациями из списка SDRM, составил 6%, уровень ЛУ ВИЧ-1 перед лечением (PDR) составил 5,7%. Наиболее часто надзорные мутации и ЛУ обнаружены к препаратам класса ННИОТ 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. Полученные данные демонстрируют необходимость осуществления регулярного надзора за уровнем распространения первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам среди пациентов без опыта приёма АРВП в Российской Федерации.

В результате анализа 332 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1, от ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих опыта приёма АРВП класса ИИ, лишь у 4 была обнаружена ЛУ низкого уровня к препаратам, применяемым в РФ. Таким образом, по результатам исследования можно предположить, что в РФ риск возникновения вирусологической неудачи вследствие резистентности вируса к ИИ минимален.

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 вероятно отражают современную ситуацию с распространенностью лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в РФ. Таким образом, необходимо осуществлять регулярный надзор за частотой возникновения и распространения первичной ЛУ ВИЧ-1 в РФ с целью минимизации передачи ВИЧ-инфекции, снижения риска распространения мутаций ЛУ, уменьшения стоимости АРВП, повышения эффективности схем АРВТ и сокращения летальных исходов ВИЧ-инфицированных.