

**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 01.12.2020 г. в базе данных www.hivresist.ru зарегистрировано 8 центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Общее количество пациентов, для которых загружены нуклеотидные последовательности фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ-1, в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ составило 6038, что на 776 пациентов больше, чем в 2019 г. Из них 3186 пациентов находись на АРВТ, 2512 пациентов не имели опыта приема АРВП на момент забора крови, и для 340 пациентов опыт терапии неизвестен.

Центр по профилактике и борьбе со СПИДом	Пациенты на АРВТ	Пациенты без опыта терапии	Пациенты, для которых опыт терапии неизвестен	Общее количество пациентов
Федеральный научно-методический центр СПИД	1334	2143	340	3817
Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД	71	2	0	73
Липецкий областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями	41	31	0	72
Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	1498	334	0	1832
Уральский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	128	0	0	128
Приволжский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	64	0	0	64
Южный федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	41	0	0	41
Краснодарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями	9	2	0	11
Общее количество загруженных последовательностей	3186	2512	340	6038

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/), **2183** последовательностей были отобраны для анализа.

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО ПАЦИЕНТАМ БЕЗ ОПЫТА ПРИЕМА АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Пол пациентов

Мужской	Женский	Нет данных	Всего
1192	869	122	2183
(54,6%)	(39,8%)	(5,6%)	(100%)

Среди пациентов с известным полом 57,8% обследованных - лица мужского пола и 42,2% - 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
367	666	70	115	9	3	6	947	2183
(16,8%)	(30,5%)	(3,2%)	(5,3%)	(0,4%)	(0,1%)	(0,3%)	(43,4%)	(100%)

У пациентов с известными путями передачи ВИЧ-1 преобладали половой - 68,9% (53,9% гетеросексуальный, 9,3% без уточнения, 5,7% гомосексуальный) и парентеральный при употреблении наркотиков (29,7%).

Распределение последовательностей по году забора крови

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Нет данных	Всего
2	238	152	48	29	6	65	45	144	271	351	136	500	181	15	2183
(0,1%)	(10,9%)	(7,0%)	(2,2%)	(1,3%)	(0,3%)	(3,0%)	(2,1%)	(6,6%)	(12,4%)	(16,1%)	(6,2%)	(22,9%)	(8,3%)	(0,7%)	(100%)

Распределение последовательностей по году первого положительного иммуноблота у пациентов

1997-1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Нет данных	Всего
8	14	39	17	11	20	14	34	317	128	100	71	56	86	100	200	208	319	131	203	61	46	2183
0,4%	0,6%	1,8%	0,8%	0,5%	0,9%	0,6%	1,6%	14,5%	5,9%	4,6%	3,3%	2,6%	3,9%	4,6%	9,2%	9,5%	14,6%	6,0%	9,3%	2,8%	2,1%	100,0%

Распределение последовательностей по федеральным округам (ФО)

Центральный	Северо-Западный	Южный	Северо-Кавказский	Приволжский	Уральский	Сибирский	Дальнево-сточный	Нет данных	Всего
821	183	102	16	399	184	334	67	77	2183
(37,6%)	(8,4%)	(4,7%)	(0,7%)	(18,3%)	(8,4%)	(15,3%)	(3,1%)	(3,5%)	(100%)

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 у пациентов по ФО

ФО	A6	B	G	F	CRF 01_AE	CRF 02_AG	CRF03_AB	CRF63_02A1	CRF 20_BG	CRF06_cpx	Всего
Центральный	683	62	11	1	0	18	0	44	1	1	821
Северо-Западный	154	16	1	0	1	4	7	0	0	0	183
Южный	85	12	1	0	0	1	1	2	0	0	102
Северо-Кавказский	4	2	1	0	0	3	0	6	0	0	16
Приволжский	365	12	8	0	0	13	0	1	0	0	399
Уральский	151	9	0	0	0	0	23	1	0	0	184

Сибирский	187	2	1	0	0	20	0	124	0	0	334
Дальневосточный	53	7	0	0	0	1	0	6	0	0	67
Нет данных	56	15	3	0	2	0	0	1	0	0	77
Всего	1738 (79,6%)	137 (6,3%)	26 (1,2%)	1 (0,05%)	3 (0,1%)	60 (2,7%)	31 (1,4%)	185 (8,5%)	1 (0,05%)	1 (0,05%)	2183 (100%)

Для определения субтипов ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<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). Доминирующим генетическим вариантом является субсубтип А6, он выявлен у 79,6% пациентов. У 6,3% ВИЧ-инфицированных был выявлен субтип В. В 12,9% случаев были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы, наиболее часто CRF63_02A1 (8,5%).

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 (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>).

В результате проведённого анализа хотя бы одна надзорная мутация ЛУ была обнаружена у 120 пациентов (5,5%).

Наиболее часто встречаемые мутации к ИП: M46I/L (20 чел), I58V (7 чел); к НИОТ: M184V/I (16 чел), M41L (6 чел); к ННИОТ: K103N (40 чел), G190S (11 чел), K103S (7 чел). Полный профиль выявленных мутаций ЛУ из листа SDRM 2009 г. у наивных пациентов представлен на рис.1.

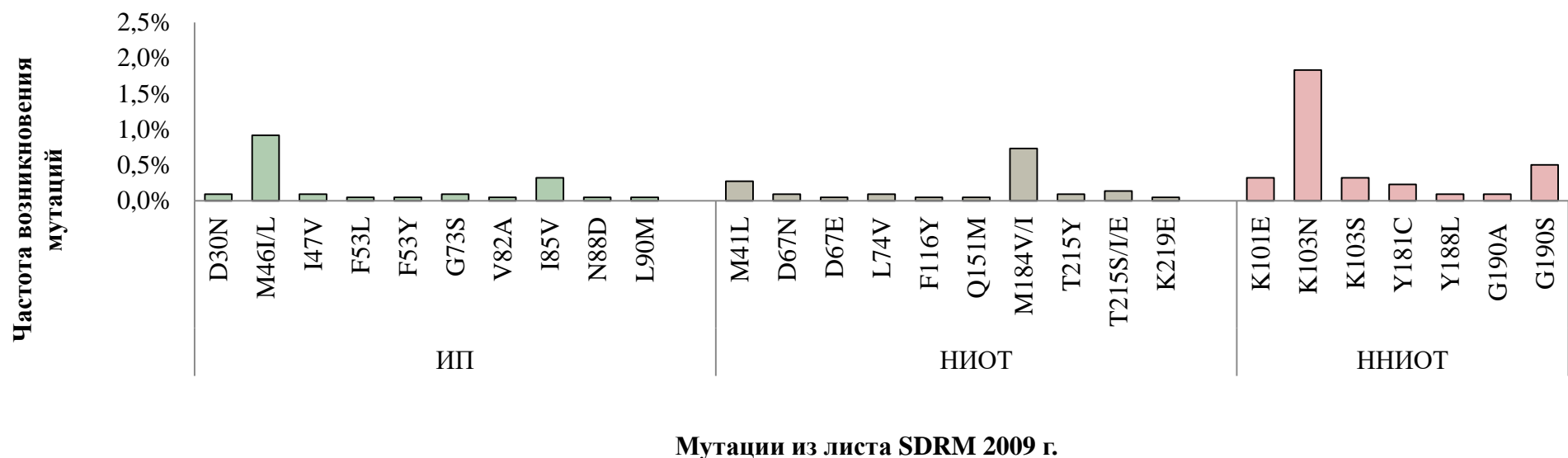


Рис.1. Профиль выявленных мутаций ЛУ из листа SDRM 2009 г. среди наивных пациентов.

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

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 надзорными мутациями	Уровень распространенности надзорных мутаций	Достоверность различий (p)
Центральный	821	45	5,5%	
Северо-Западный	183	9	4,9%	
Южный	102	8	7,8%	
Северо-Кавказский	16	6	37,5%	
Приволжский	399	17	4,3%	
Уральский	184	3	1,6%	
Сибирский	334	22	6,6%	
Дальневосточный	67	5	7,5%	

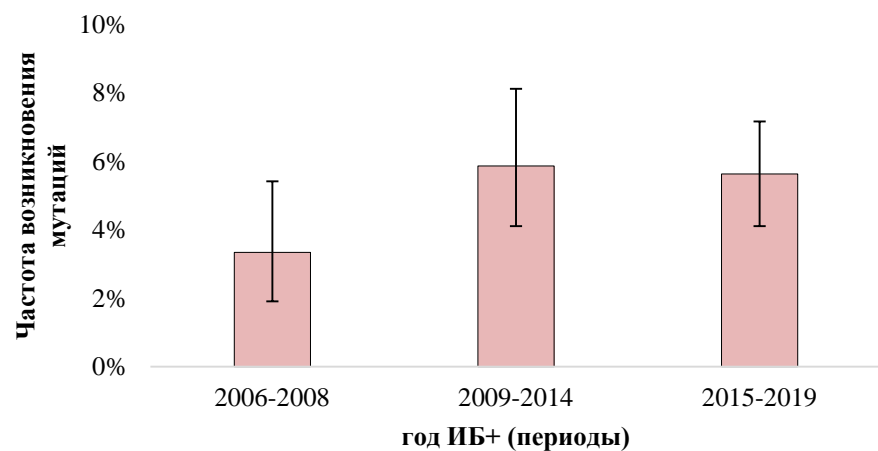


Рис.2. Распространенность вариантов вируса с надзорными мутациями с 2006 по 2019 гг.

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

Оценка структуры и уровня ЛУ осуществлялась с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>) согласно рекомендации 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 первой линии терапии была выявлена у 110 (5,1%) пациентов. Наиболее часто ЛУ была обнаружена к препаратам группы ННИОТ, резистентность была выявлена у 89 пациентов (4,1%). Реже ЛУ была выявлена к НИОТ и ИП – у 29 (1,3%) и 4 (0,2%) пациентов соответственно. ЛУ одновременно к двум классам АРВП (НИОТ+ННИОТ) была обнаружена у 10 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 89 (4,1%) к невирапину (NVP) и у 83 пациента (3,8%) к эфавирензу (EFV). Меньшая частота возникновения резистентности была обнаружена к препаратам класса НИОТ. Так, у 20 ВИЧ-инфицированных (0,9%) возникла ЛУ к абакавиру (ABC), у 18 (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 ЛУ высокого уровня была обнаружена к препаратам класса ННИОТ - к NVP у 67 пациентов (3,1%) и к EFV у 53 пациентов (2,4%). ЛУ высокого уровня часто была выявлена и к препаратам класса НИОТ - эмтрицитабину (FTC) и ламивудину (3TC) - у 16 пациентов (0,7%). ЛУ высокого уровня к препаратам класса ИП не была обнаружена.

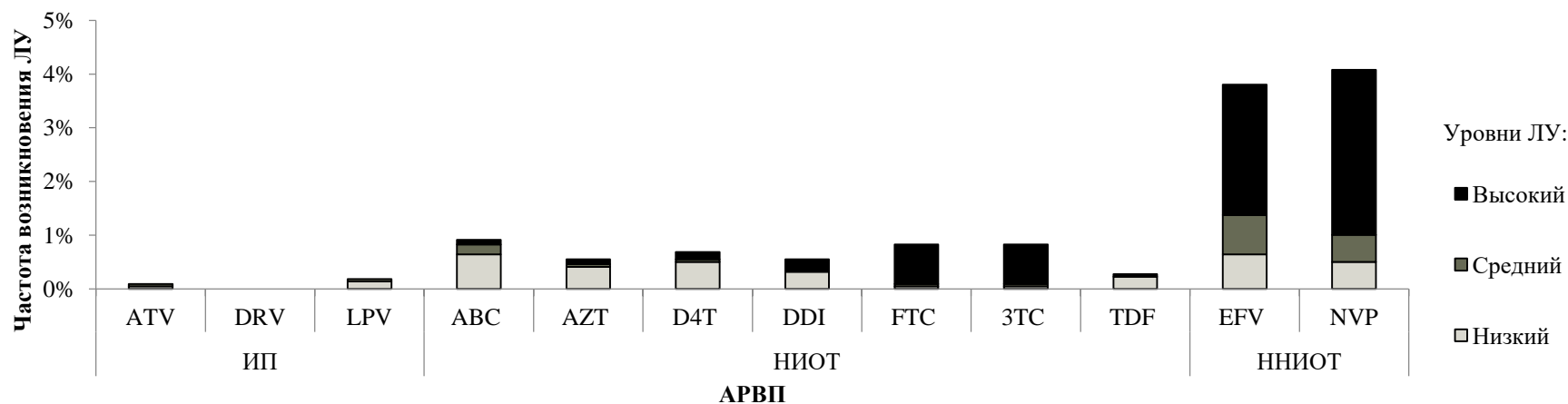


Рис.3. Частота возникновения и уровень резистентности к АРВП среди наивных пациентов

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 ЛУ и полом, путем заражения выявлено не было. Распространённость ЛУ-вариантов вируса по ФО и годам положительного ИБ представлены в таблице 2 и на рисунке 4 соответственно.

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

ФО	Всего пациентов	Пациентов с ЛУ	Уровень ЛУ	Достоверность различий (p)
Центральный	821	42	5,1%	
Северо-Западный	183	7	3,8%	
Южный	102	7	6,9%	
Северо-Кавказский	16	6	37,5%	
Приволжский	399	13	3,3%	
Уральский	184	3	1,6%	
Сибирский	334	23	6,9%	
Дальневосточный	67	5	7,5%	

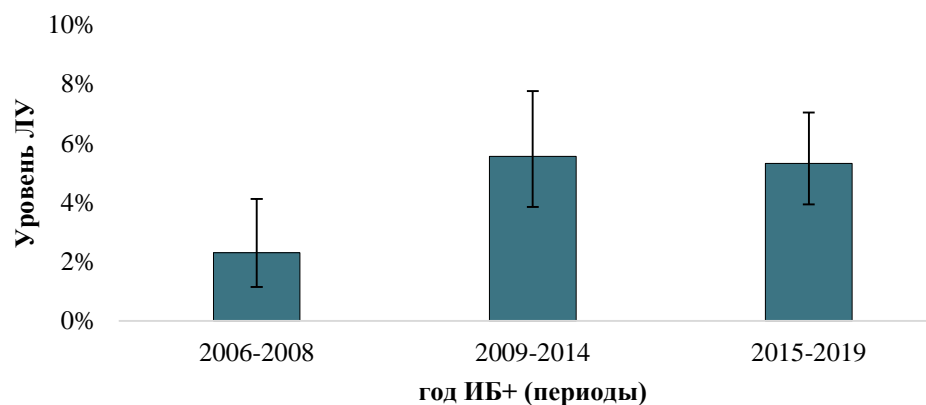
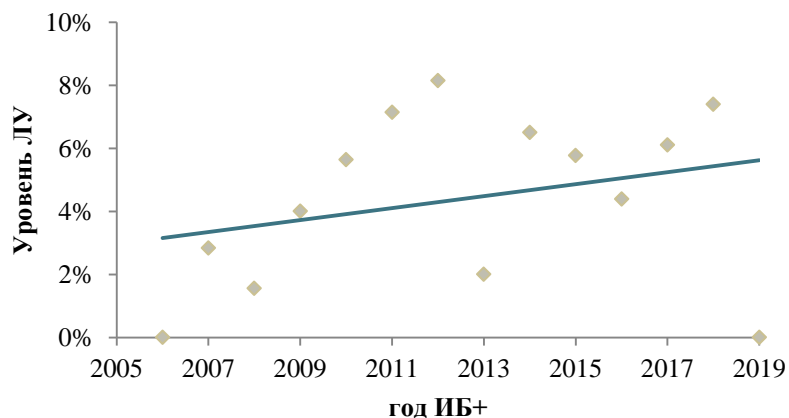


Рис.4. Распространенность ЛУ на старте АРВТ 1 линии с 2006 по 2019 гг.

СТРУКТУРА И УРОВЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРЕПАРАТАМ КЛАССА ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ

Общее количество пациентов, для которых загружены нуклеотидные последовательности фрагментов гена *pol*, кодирующих интегразу ВИЧ-1, в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ составило 826, что на 392 пациента больше, чем в 2019 г.

Для оценки уровня ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторы интегразы (ИИ) были проанализированы нуклеотидные последовательности от пациентов, не имеющих опыта приёма препаратов класса ИИ, с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Центр по профилактике и борьбе со СПИДом	Пациенты на терапии, содержащей ИИ	Пациенты на терапии, не содержащей ИИ	Пациенты без опыта терапии	Пациенты, для которых опыт терапии неизвестен	Общее количество пациентов
Федеральный научно-методический центр СПИД	58	269	316	183	826

В результате контроля качества, который был проведён с использованием инструмента WHO BCCfE HIVDR QC (http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/), 558 последовательностей были отобраны для анализа.

У 3/558 (0,5%) пациентов без опыта приема препаратов класса ИИ была выявлена ЛУ любого уровня, за исключением потенциально-низкого, к какому-либо препарату данного класса. Так, у одного пациента была обнаружена ЛУ ко всем препаратам класса ИИ (элвитегравир (EVG), ралтегравир (RAL), долутегравир (DTG) и биктегравир (BIC)), у двух пациентов была выявлена ЛУ к элвитегравир (EVG) и ралтегравир (RAL) (рис.5).

В результате оценки профиля мутаций резистентности у 3 ВИЧ-инфицированных с прогнозируемой ЛУ к препаратам класса ИИ были обнаружены следующие мутации: у первого пациента - одна основная мутация R263K, у второго - дополнительная мутация G163R, у третьего – основная мутация R263K и дополнительная Q146P.

Кроме того, у 20 пациентов были выявлены мутации E157Q (17), T97A (2), S147T (1) и D232N (1), которые ассоциированы с ЛУ потенциально-низкого уровня к препаратам класса ИИ.

Кроме того, был проведён анализ мутаций ЛУ, важных для надзора за резистентностью согласно листу SDRM 2019 г., с помощью базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 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.

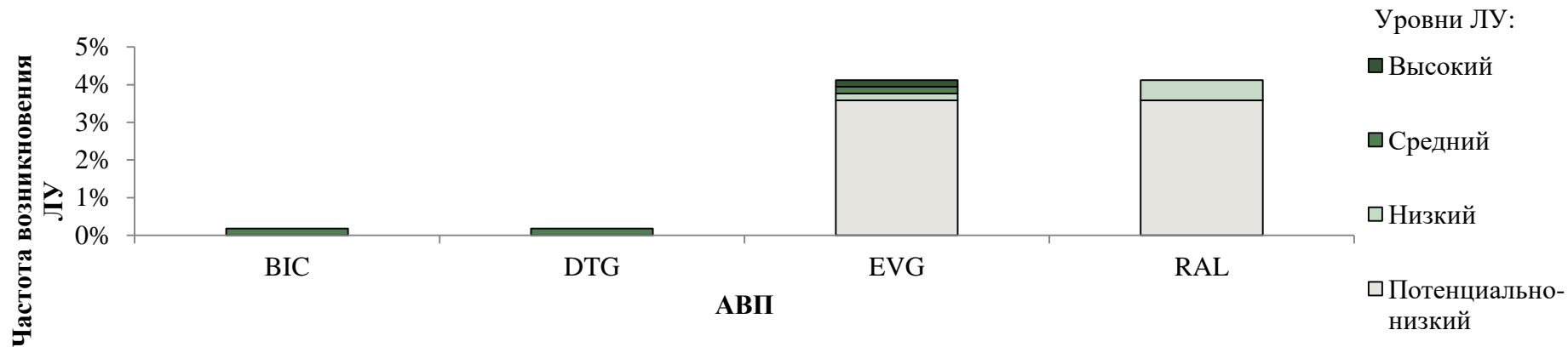


Рис.5. Частота возникновения и уровень резистентности к ИИ среди пациентов без опыта приема препаратов данного класса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ депонировано 2512 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу от пациентов без опыта терапии и 585 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol*, кодирующего интегразу ВИЧ-1 от пациентов без опыта приёма препаратов класса ИИ за весь период наблюдения.

В данной справке приведен анализ 2183 последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, и 558 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% (120/2183) пациентов, ЛУ на старте АРВТ 1 линии (PDR) была выявлена у 5,1% (110/2183) пациентов.

У пациентов с диагнозом, поставленным в период 2015-2019 гг., распространенность мутаций ЛУ в группе SDRM составила 5,6%, а в группе PDR – 5,3%. 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. Следует отметить, что среди ВИЧ-инфицированных с 2019 годом положительного иммуноблота ЛУ-вариантов вируса выявлено не было, что, вероятно, связано с недостаточным охватом тестирования пациентов на ЛУ.

Уровень ЛУ у пациентов, начинающих АРВТ, не превышает 10%, порог, при котором ВОЗ рекомендует изменить схему АРВТ 1 линии.

Необходимо отметить ограничения выполненной работы. Выборка пациентов не соответствует критериям выборки, рекомендованной ВОЗ, для анализа лекарственной устойчивости на старте АРТ. В частности, в анализ не были включены пациенты с опытом приёма АРВП, вновь начинающие АРВТ 1 линии, что значительно снижает определяемый уровень ЛУ. Тем не менее, в настоящее время проанализированная выборка является наиболее обширной и репрезентативной, а результаты анализа отражают современную ситуацию по распространенности ЛУ-вариантов ВИЧ-1 в РФ.

На фоне широкомасштабного применения АРВП 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 распространения ВИЧ-инфекции, снижения риска распространения мутаций ЛУ, уменьшения стоимости АРВТ, 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 3 ВИЧ-инфицированных за весь период наблюдения, что составило 0,5% 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 среди наивных пациентов в качестве рутинного тестирования.