

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

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

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

На 01.10.2017 в базе данных зарегистрировано 9 центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Общее количество загруженных последовательностей в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ составило 4287. Из них 2355 последовательностей были представлены от пациентов, находящихся на АРВТ, а 1932 нуклеотидных последовательностей от пациентов без опыта терапии.

Центр по профилактике и борьбе со СПИДом	Пациенты на АРВТ	Пациенты без опыта терапии	Общее количество пациентов
Федеральный научно-методический центр СПИД	618	1549	2167
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	335	1833
Уральский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	32	0	32
Приволжский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД	49	13	62
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	5	2	7
Общее количество загруженных последовательностей	2355	1932	4287

Далее представлен анализ нуклеотидных последовательностей от пациентов без опыта терапии.

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПО НАИВНЫМ ПАЦИЕНТАМ

Пол пациентов

Мужской	Женский	Нет данных	Всего
1011	752	169	1932
52,3%	38,9%	8,7%	100,0%

Среди пациентов с известным полом 57,3% обследованных - лица мужского пола и 42,6% - женского.

Пути передачи ВИЧ-инфекции у пациентов

Внутривенное введение наркотиков	Гетеросексуальный контакт	Гомосексуальный контакт	Вертикальный	Переливание инфицированной ВИЧ крови	Пребывание в нозокомиальном очаге	Нет данных	Всего
219	466	36	9	1	11	1190	1932
11,3%	24,1%	1,9%	0,5%	0,1%	0,6%	61,6%	100,0%

У пациентов с известными путями заражения ВИЧ-инфекцией преобладали половой - 67,6% (62,8% гетеросексуальный, 4,8% гомосексуальный) и парентеральный контакты (29,5%).

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	Нет данных	Всего
2	2	1	17	23	9	11	14	9	32	344	137	124	79	54	84	99	229	218	314	10	120	1932
0,1%	0,1%	0,1%	0,9%	1,2%	0,5%	0,6%	0,7%	0,5%	1,7%	17,8%	7,1%	6,4%	4,1%	2,8%	4,3%	5,1%	11,9%	11,3%	16,3%	0,5%	6,2%	100,0%

Распределение последовательностей по федеральным округам

Центральный ФО	Северо-Западный ФО	Южный ФО	Северо-Кавказский ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	Дальневосточный ФО	Крымский ФО	Нет данных	Всего
280	195	188	2	390	197	540	19	0	121	1932
14,5%	10,1%	9,7%	0,1%	20,2%	10,2%	28,0%	1,0%	0,0%	6,3%	100,0%

Субтипирование нуклеотидных последовательностей

A	B	G	CRF 01_AE	CRF 02_AG	CRF03_AB	CRF63_02A1	Всего
1457	134	23	3	97	33	185	1932
75,4%	6,9%	1,2%	0,2%	5,0%	1,7%	9,6%	100,0%

Для субтипирования ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета. Доминирующим субтипом является A1, он выявлен у 75,4% пациентов. У 6,9% ВИЧ-инфицированных был выявлен субтип В, у 1,2% - субтип G. В 16,5% случаев были обнаружены циркулирующие рекомбинантные формы, в частности CRF 63_02A1(9,6%) , CRF 02_AG (5,0%), CRF 03_AB (1,7%) и CRF 01_AE (0,2%).

УРОВЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ.

Мутации ЛУ ВИЧ оценивались с использованием базы данных Стэнфордского университета (<https://hivdb.stanford.edu/>).

У 115 (6,0%) пациентов была выявлена передающаяся лекарственная устойчивость, обусловленная наличием мутаций, значимых для надзора, согласно листу мутаций ВОЗ (SDRM 2009 года).

У 961 (49,7%) пациента была выявлена ЛУ, обусловленная наличием мутаций MDRM (major drug resistance mutations). В том числе, у 709 пациентов была выявлена только мутация A62V, являющаяся полиморфной для вариантов ВИЧ, распространённых в странах бывшего СССР. Наиболее часто встречаемые мутации к ИП: M46I/L (17 человек), НИОТ M184V/I (21 человек), ННИОТ E138A(100 человек), K103N (36 человек), V179E (18 человек), G190S (12 человек), V179D (12 человек).

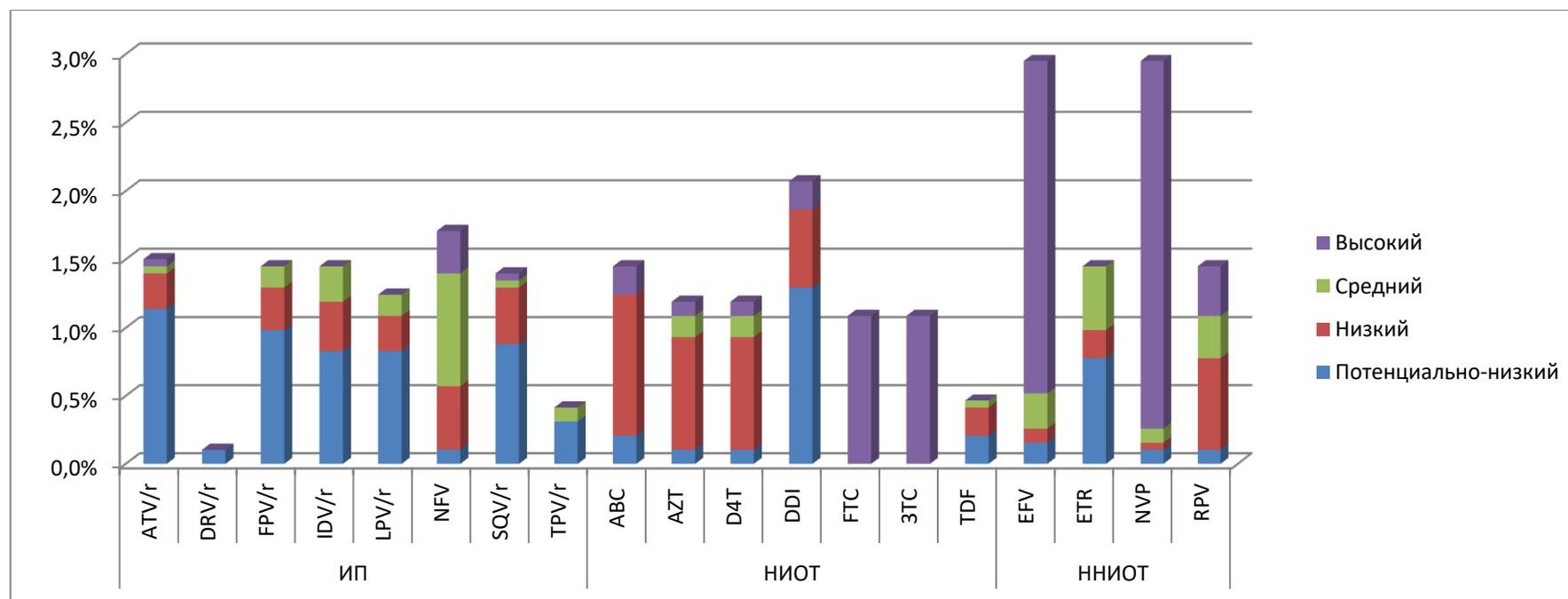
МУТАЦИИ SDRM

У 37,4% (43 человек) мутации SDRM были обнаружены только к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), у 27,8% (32 человек) только к ингибиторам протеазы и у 22,6% (26 человек) к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ). У 10,4% пациентов мутации возникли одновременно к двум классам препаратов (8,7%, 10 человек, НИОТ+ННИОТ; 0,9%, 1 человек, ИП+НИОТ; 0,9%, 1 человек, ИП+ННИОТ) и лишь у 1 пациента (0,9%) к трём классам препаратов.

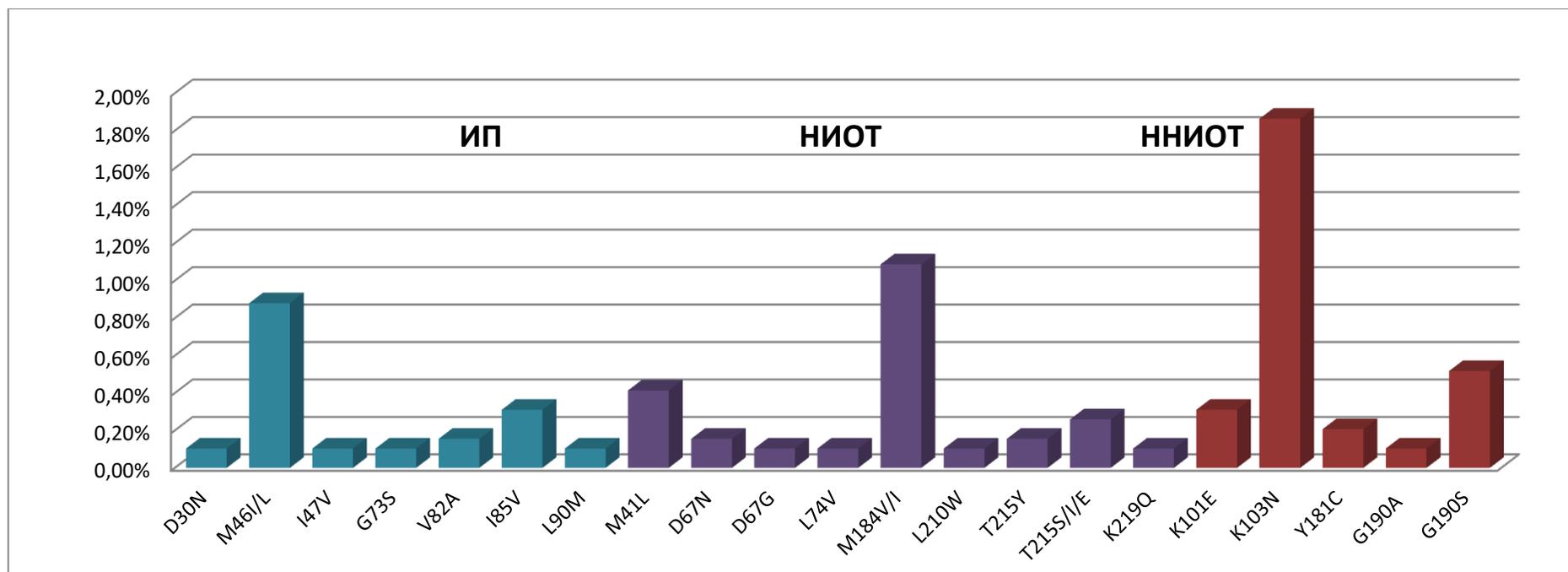
Таким образом, лекарственная устойчивость, обусловленная наличием мутаций, значимых для надзора, возникла к препаратам класса ННИОТ у 56 пациентов (60 мутаций), к НИОТ у 40 пациентов (53 мутации), к ИП у 36 пациентов (39 мутаций).

В приложении к данному документу представлен постер, посвященный результатам изучения мутаций лекарственной устойчивости среди сероконвертеров (пациентов инфицированных ВИЧ в 2016-2017 гг.) в 3-х крупных субъектах Российской Федерации и представленный на 16-й Европейской конференции по СПИДу (16th European AIDS Conference, 25-27 октября, 2017, Милан, Италия). Согласно полученным в исследовании результатам распространенность передающейся лекарственной устойчивости (WHO SDRM) составила 3,6%, однако основные

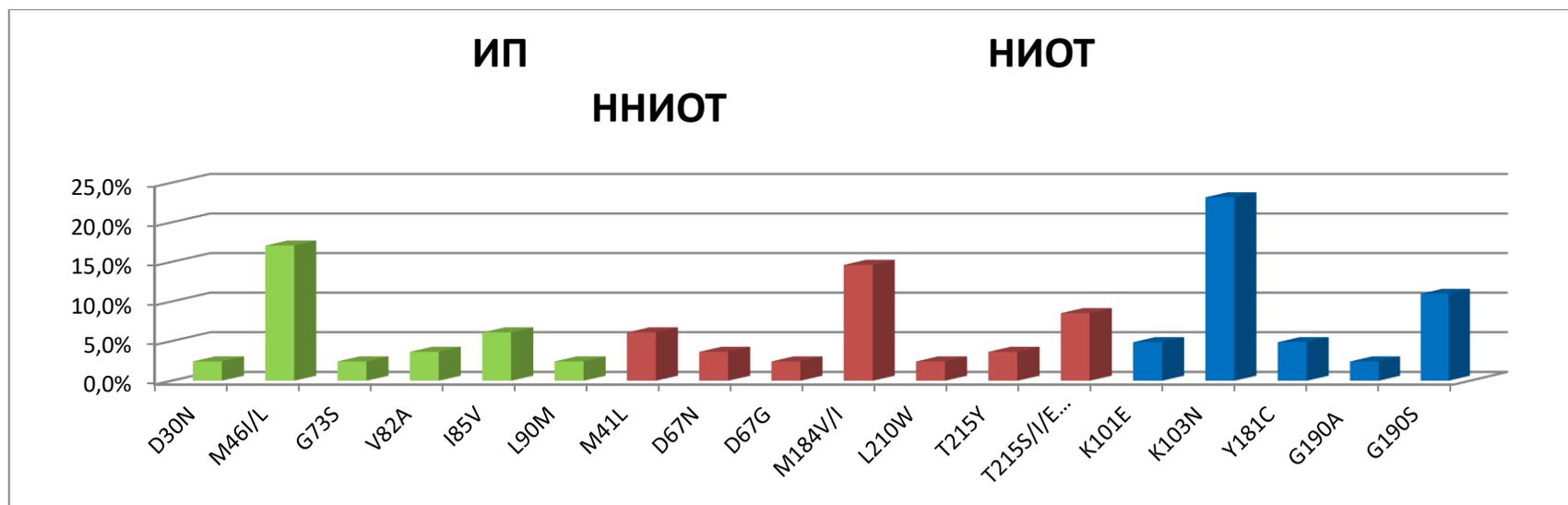
мутации лекарственной устойчивости (Major DRM) имела очень высокая доля пациентов (9,7%) из трех регионов страны (Свердловская, Самарская области и г. Санкт-Петербург).



На диаграмме представлены частота возникновения и уровень (высокий, средний, низкий, потенциально-низкий) лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам, обусловленные выявленными мутациями SDRM по данным Российской базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ.

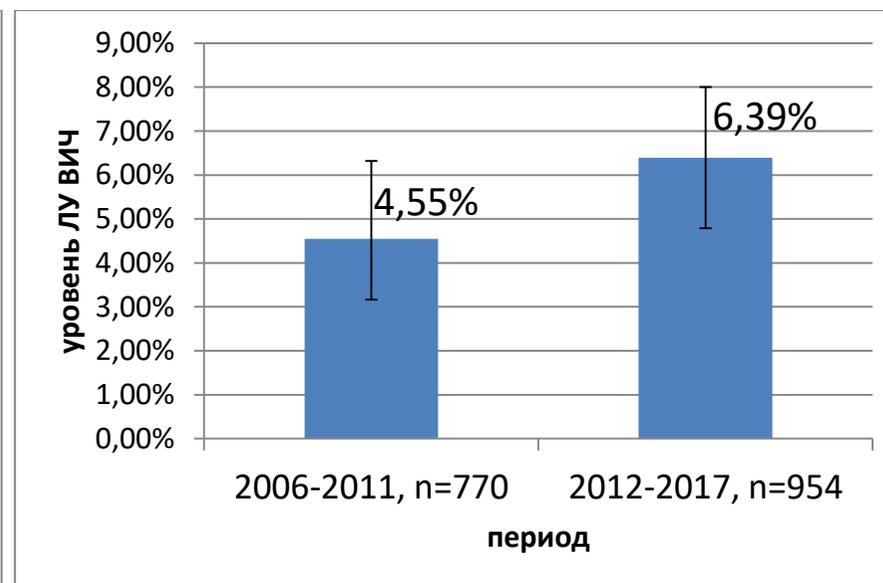
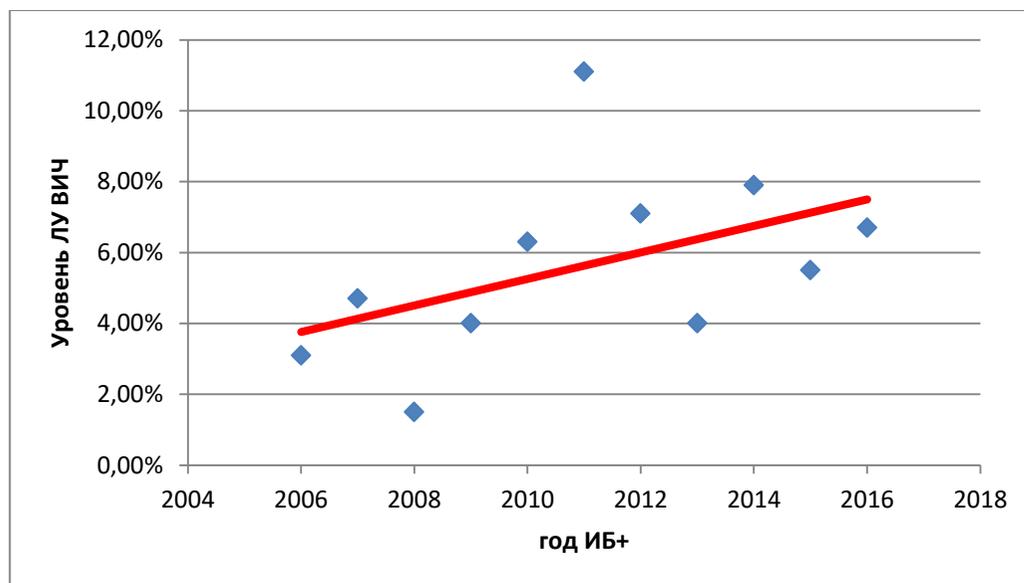


На диаграмме представлены наиболее часто выявленные мутации SDRM по данным Российской базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ.



Распределение последовательностей с ЛУ по году положительного результата иммунного блота.

Год ИБ+	1984	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Нет данных	Всего
Всего пациентов	2	2	1	17	23	9	11	14	9	32	344	137	124	79	54	84	99	229	218	314	10	120	1932
пациентов с ЛУ	0	0	0	1	4	0	1	0	1	1	16	2	5	5	6	6	4	18	12	21	0	12	115
пациентов с ЛУ, %	0,0	0,0	0,0	5,9	17,4	0,0	9,1	0,0	11,1	3,1	4,7	1,5	4,0	6,3	11,1	7,1	4,0	7,9	5,5	6,7	0,0	10,0	6,0



Распространенность ЛУ ВИЧ с 2006-го по 2016-й годы.

Распределение последовательностей с ЛУ по Федеральным округам.

Федеральный округ	Центральный ФО	Северо-Западный ФО	Южный ФО	Северо-Кавказский ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	Дальневосточный ФО	Крымский ФО	Нет данных	Всего
Всего пациентов	280	195	188	2	390	197	540	19	0	121	1932
пациентов с ЛУ	19	9	14	0	16	5	39	2	0	11	115
пациентов с ЛУ, %	6,8%	4,6%	7,4%	0,0%	4,1%	2,5%	7,2%	10,5%	0,0%	9,1%	6,0%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В данной справке приведен анализ 1932 последовательностей от пациентов без опыта терапии, собранных за весь период эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Работа стала возможной благодаря загрузке данных 8 центрами по профилактике и борьбе со СПИДом в Российскую базу данных лекарственной устойчивости ВИЧ.

Результаты работы показывают, что с момента начала широкомасштабного применения АРВТ в России происходит постепенное увеличение распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ среди наивных пациентов. Распространенность лиц, инфицированных вариантами вируса, имеющих мутации лекарственной устойчивости согласно листу SDRM в 2016-м году, составила 6,7%. Наиболее часто возникает лекарственная устойчивость высокого уровня к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Необходимо отметить ограничения данного анализа. Выборка пациентов не соответствует критериям выборок, рекомендованным ВОЗ для анализа передаваемой лекарственной устойчивости (transmitted drug resistance, TDR) или исследования среди пациентов на старте АРТ (pretreatment drug resistance, PDR). Количество последовательностей от пациентов с различными датами инфицирования (на основании данных иммунного блота) не во всех случаях достаточно для анализа. Различия в распространенности ЛУ ВИЧ в разных регионах Российской Федерации показывают, что данный анализ необходимо проводить в каждом регионе отдельно. Тем не менее, в настоящее время проанализированная выборка является наиболее обширной и репрезентативной, а результаты анализа наиболее точно отражают ситуацию с распространенностью лекарственной устойчивости ВИЧ в Российской Федерации. Необходимо в кратчайшие сроки провести в регионах страны исследования по резистентности ВИЧ среди пациентов на старте АРТ (PDR) для осуществления адекватных профилактических мер в ответ на распространение ЛУ ВИЧ.

Transmitted HIV-1 Drug Resistance Analysis in Three Administrative Regions of the Russian Federation: A Multi-Center, Cross-Sectional Epidemiological Study

Ladnaya N.N.¹, Gusev D.A.², Sizova N.V.², Strebkova E.A.³, Zhukov V.V.⁴, Kireev D.E.¹, Murzakova A.V.¹, Kirichenko A.A.¹, Bobkova M.R.⁵, Wegzyn C.M.⁶, Dorr P.K.⁷, Potapov A.⁸, Anikin A.⁸, Kruglova A.I.⁸

1. Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia. 2. Saint-Petersburg Center of AIDS, Saint-Petersburg, Russia. 3. Samara regional Center of AIDS, Samara, Russia. 4. Sverdlovsk regional Center of AIDS, Yekaterinburg, Russia. 5. Gamaleya Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. 6. AbbVie, N Chicago, USA. 7. AbbVie, Maidenhead, UK. 8. AbbVie LLC, Moscow Russia.

16th European AIDS Conference, October 25-27, 2017, Milan, Italy

OBJECTIVE

- The success of antiretroviral treatment is frequently limited by the onset of HIV drug resistance. Transmitted drug resistance (TDR) can significantly restrict the drug selection for effective viral suppression.
- This study aimed at providing data on the prevalence and mutational patterns of TDR across Russian Federation (RF).

METHODS

STUDY DESIGN AND PATIENTS

Cross-sectional, non-interventional, epidemiologic study

Resistance genotyping was performed as part of a routine clinical visit in 195 treatment naive HIV-infected adults at three study centers (Sverdlovsk AIDS Center (n=70); Samara AIDS center (n=70); Saint-Petersburg AIDS center (n=55) since September 2016 to March 2017.

Eligibility criteria

- HIV-infected adults (aged ≥ 18 years) with documented evidence of recent seroconversion: negative HIV test not earlier than 12 months before the study start, or positive p24 antigen/PCR (polymerase chain reaction) test but negative antibody test or negative/indeterminate immunoblot test not earlier than 12 months before the study start;
- HIV-1 RNA > 2000 copies/ml;
- CD4 > 500 cells/mm³.

PRINCIPLES OF HIVDR TEST AND THE SEQUENCING-BASED METHODS

The reagent kit AmpliSens® HIV-Resist-Seq (Federal Budget Institute of Science "Central Research Institute for Epidemiology", Russia) with a lower detection limit of 500 copies of HIV RNA/ml is used for detection of HIV drug resistance mutations in protease (pro) gene and reverse transcriptase (rev) gene fragment.

The World Health Organization (WHO) list of surveillance drug resistance mutations (SDRMs)¹ and Stanford HIV Drug Resistance Database (https://hivdb.stanford.edu/) were used to determine the presence of SDRMs and Major HIV-1 Drug Resistance Mutations (MDRMs)²

Sequences were subtyped using Stanford HIV Drug Resistance Database (https://hivdb.stanford.edu/).

REGION SELECTION

In the Russian Federation 285 920 patients received ART in 2016 (a 251.93% increase against 2010). A significant share (219 773 or 19.71% of all people living with HIV in Russia by the end of 2016) lived in the three regions included in the study. Of all new HIV infections in the country in 2016, 14.45% were reported in those Russian regions. Among 126 205 HIV-positive people linked to care, 61 696 (48.89%) received ART in 2016 in the three regions. From 2013 the ART coverage exceeded 30% of people living with HIV and linked to care in those regions³

STUDY ENDPOINTS

Primary endpoints:

- Proportion of subjects with transmitted HIV-1 drug resistance in each of three regions of the Russian Federation according to WHO TDR methodology³

Secondary endpoints:

- Proportion of subjects with genotypic resistance mutations by drug class (NRTI, NNRTI and PI) and individual drug in each of three regions of and total in three regions of the Russian Federation
- Proportion of subjects with different HIV-1 subtypes in each of three regions of and total in three regions of the Russian Federation

DATA ANALYSIS

Based on the WHO HIV-1 drug resistance threshold survey method, data of more than 47 eligible individuals were required for analysis⁴. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (version 22.0) software package. For data processing, including data quality control, R (version 3.1.2 for Windows) was applied. Quantitative and qualitative variables were summarized with descriptive statistics. 95% Confidence Interval (CI) for the mean were calculated with bootstrap method. 95% CIs for quantitative variables were generated using exact Clopper-Pearson, or bootstrap method. HIV-1 RNA test results were transformed (log10). Missing data were not replaced. Level of significance was set to 0.050.

RESULTS

A total of 195 patients were enrolled. Demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. The main reported mode of HIV transmission was heterosexual contacts.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Characteristics	Yekaterinburg (n=70)	Samara (n=70)	Saint-Petersburg (n=55)	Total (n=195)
Gender, %				
Male	68.57%	50.00%	65.45%	61.02%
Mean age ± SD, years	35.41 ± 9.46	36.47 ± 8.30	35.45 ± 8.88	35.81 ± 8.86
Time since HIV-1 diagnosis confirmation, months (Parselle 25.75)	4.09 (2.00-6.00)	5.91 (4.00-8.00)	0.87 (0.00-1.00)	3.84 (1.00-5.00)
Mean CD4+ T-lymphocyte count, cells/mm ³ (95% CI)	709.03 (662.20-755.86)	582.46 (559.53-605.39)	714.47 (661.89-767.05)	665.13 (640.10-690.15)
Mean HIV-1 RNA, Ig (95% CI)	4.13 (4.00-4.27)	4.42 (4.29-4.58)	4.92 (4.69-5.16)	4.46 (4.36-4.57)
HIV mode of transmission, n (%)				
Heterosexual contact	57.14	65.71	78.18	66.15
Unknown	0	14.29	0	5.13
IDU	32.86	20.00	1.82	19.49
Men with men	10.00	0	20.00	9.23
Reason for HIV testing, n (%)				
Clinical indications	22.86	18.57	80.00	37.44
Prophylactic test	4.29	47.14	18.18	23.59
Contacts with risk of HIV infection	27.14	15.71	0	15.36
STD	20.00	2.86	0	8.21
Drug dependency	15.71	12.86	0	10.26
Pregnant women	1.43	2.86	1.82	2.05
Men sex with men	7.14	0	0	2.56
Men sex with men	1.43	0	0	0.51
Donor evaluation				

The overall prevalence of WHO SDRMs was 3.59% (Table 2). The prevalence of WHO SDRMs was 2.05% and 1.53% for nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors, respectively. SDRM to NRTI were not detected at all three sites. The most commonly detected SDRM was K103N, which reduces NVP and EFV susceptibility by about 50 and 20-fold, respectively.

The overall prevalence of MDRMs was 9.74% (Table 2). The prevalence of MDRMs was 8.72% and 1.03% for nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors, respectively. Overall rate of MDRM to NNRTI was 5.71% in Yekaterinburg, 12.86% in Samara, and 7.27% in Saint-Petersburg; overall rate of MDRM to PI was 1.43% in Yekaterinburg; 1.43% in Samara and 0% in Saint-Petersburg.

The most commonly detected MDRM was E138AG (Table 3). E138A is a polymorphic mutation and the presence of E138A prior to therapy may reduce the antiviral activity of RPV. E138AG are non-polymorphic accessory mutation, which associated with 2- to 3-fold reduced susceptibility to ETR and RPV (https://hivdb.stanford.edu/).

Table 2. Prevalence (%) WHO SDRMs and MDRMs in each of three regions (Yekaterinburg, Samara and Saint-Petersburg) and total

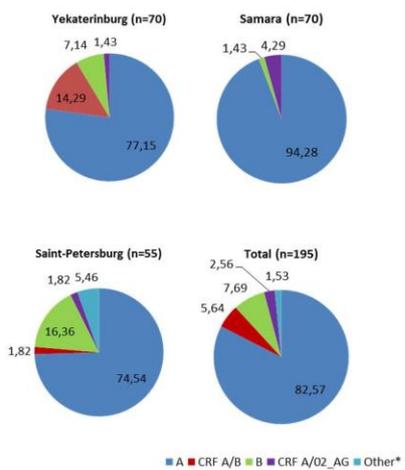
	Yekaterinburg (n=70)	Samara (n=70)	Saint-Petersburg (n=55)	Total (n=195)
WHO SDRM % (95% CI)	5.71 (1.58-13.99)	1.43 (0.04-7.70)	3.64 (0.44-12.53)	3.59 (1.46-7.26)
Major SDRM % (95% CI)	7.14 (2.36-15.69)	14.29 (7.07-24.71)	7.27 (2.02%-17.59)	9.74 (5.97-14.80)

Table 3. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations (MDRMs) by Antiretroviral Drug Class (https://hivdb.stanford.edu/)

Patient	Study center	NRTI	NNRTI	PI	Subtype HIV
1	Samara	E138G	None	None	A
2	Samara	E138G	None	None	A (A, F5U)
3	Saint-Petersburg	E138G	None	None	A
4	Samara	None	None	M85I	A (A, F5U)
5	Samara	E138A	None	None	A
6	Samara	E138A	None	None	A
7	Samara	E138A	None	None	A
8	Samara	E138AG	None	None	A (A, F5U)
9	Samara	E138A	None	None	A
10	Saint-Petersburg	E138A	None	None	B
11	Samara	E138A	None	None	A
12	Yekaterinburg	E138A	None	None	A (A, F5U)
13	Yekaterinburg	None	None	V82A, I85V	A*
14	Yekaterinburg	K103N	None	None	CRF02_AG
15	Saint-Petersburg	Y188L	None	None	A
16	Samara	E138K, V175D	None	None	A
17	Yekaterinburg	K103N	None	None	B
18	Yekaterinburg	K103N	None	None	B
19	Saint-Petersburg	E138A	None	None	A (A, F5U)

Figure 1 reports the frequency of detection of different HIV-1 subtypes. HIV-1 subtypes A is predominant subtype in Russia

Figure 1. Prevalence (%) HIV-1 subtypes in each of three regions (Yekaterinburg, Samara and Saint-Petersburg) and total



CONCLUSIONS

- This information adds to our understanding of the epidemiology of HIV TDR in the region and the possible role such mutations could play in undermining first-line treatment.
- Ongoing surveillance is clearly needed to better understand the contributing factors and their respective causes for this level of TDR in the RF.

REFERENCES

- Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update, PLoS One 2009;4:e47224
- Stanford HIV Drug Resistance Database (https://hivdb.stanford.edu/)
- Report of Federal Center of AIDS, 2016, Available at: http://www.hivrusia.org/
- Bennett DE, Myatt M, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. Antivir Ther. 2008;13 Suppl 2:25-36.

DISCLOSURES

The design, study conduct, and financial support for the epidemiological study were provided by AbbVie. AbbVie participated in the interpretation of data, review, and approval of the poster. Wegzyn C.M., Dorr P.K., Potapov A., Anikin A.V., Kruglova A.I. are employees of AbbVie and may hold stock or stock options. Gusev D.A., Sizova N.V., Strebkova E.A., Zhukov V.V., Kireev D.E., Murzakova A.V., Kirichenko A.A. have not competing interest. Ladnaya N.N. has acted as a speaker/consultancy for AbbVie and Viiv Healthcare pharmaceutical.