

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

*На правах рукописи*

Кириченко Алина Алексеевна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА  
РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТОВ  
ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1 ТИПА С ПОМОЩЬЮ  
АНАЛИЗА КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА**

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Покровская Анастасия Вадимовна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....                                                                                                                                                                         | 4  |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....                                                                                                                                                        | 16 |
| 1.1. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации                                                                                                                        | 16 |
| 1.2. Генетическая вариабельность и лекарственная устойчивость ВИЧ-1 .....                                                                                                                     | 17 |
| 1.2.1. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 .....                                                                                                                         | 21 |
| 1.2.2. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 .....                                                                                                                              | 27 |
| 1.2.3. Методы определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 .....                                                                                                                              | 29 |
| 1.2.4. Базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ-1.....                                                                                                                                      | 31 |
| 1.3. Эпидемиологический надзор за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 .....                                                                                              | 33 |
| 1.3.1. Осуществление надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 в мире .....                                                                                                                | 33 |
| 1.3.2. Осуществление надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 в Российской Федерации .....                                                                                                | 37 |
| 1.4. Применение молекулярно-биологических и биоинформатических методов при изучении эпидемии ВИЧ-инфекции .....                                                                               | 40 |
| <b>СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....                                                                                                                                                         | 44 |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....                                                                                                                                         | 44 |
| <b>ГЛАВА 3. ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОХВАТ ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЕМ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ</b> ..... | 64 |
| 3.1. Динамика уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и Орловской области .....                                                                                | 64 |
| 3.2. Охват оказанием медицинской помощи и лечением лиц, живущих с ВИЧ, в Российской Федерации и Орловской области .....                                                                       | 70 |
| <b>ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1</b> ...                                                                                                                               | 74 |
| <b>ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 И МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ</b> .....                                                                                            | 79 |
| 5.1. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов .....                                         | 79 |
| 5.2. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов с опытом приема антиретровирусных препаратов .....                                          | 86 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1</b> .....                                                                                                                                                                                 | 97  |
| <b>ГЛАВА 7. АНАЛИЗ КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-1</b> .....                                                                                                                                                                                                                        | 103 |
| <b>ГЛАВА 8. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 ПУТЕМ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ И РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ АНАЛИЗА КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА</b> ..... | 134 |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                      | 141 |
| <b>ВЫВОДЫ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 159 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                       | 161 |
| <b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....                                                                                                                                                                                                                          | 163 |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                               | 164 |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                               | 167 |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                      | 185 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

В последние годы в Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, количество пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом иммунного дефицита человека первого типа (ВИЧ-1), принимающих антиретровирусные препараты (АРВП), значительно увеличилось. Так, согласно информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция», подготовленному Центральным НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, за 10 лет в РФ охват ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусной терапией (АРВТ) возрос с 15,9% в 2009 г. до 48,1% в 2019 г.

Наблюдается увеличение количества и скорости охвата пациентов терапией, что связано с рядом факторов, таких как реализация стратегии Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) «95-95-95», достижение целей ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями», назначение терапии всем пациентам с ВИЧ-инфекцией, независимо от стадии болезни и наличия клинических проявлений, а также применение АРВП в до- и постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции и для предотвращения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку (Покровский В.В., 2020).

Благодаря расширению охвата АРВТ не только увеличилась продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных и повысилось ее качество, но и снизились такие важнейшие эпидемиологические показатели, как заболеваемость и смертность пациентов с ВИЧ-1 (Ладная Н.Н., 2020).

Таким образом, АРВТ выступает в роли не только лечебного, но и эффективного противоэпидемического инструмента, значительно снижающего опасность пациента как источника инфекции (Cohen M.S., 2011, 2016; Rodger A.J., 2016, 2019).

Однако АРВТ не всегда эффективно подавляет репликацию вируса. Одной из основных причин вирусологической неудачи терапии является лекарственная устойчивость (ЛУ) ВИЧ-1 к применяемым АРВП, то есть способность вируса размножаться в присутствии препаратов. ЛУ ВИЧ-1 формируется как у пациентов с опытом применения АРВП из-за возникновения мутаций резистентности в результате селективного давления препаратов (приобретенная ЛУ ВИЧ-1), так и у пациентов без опыта терапии в результате передачи им ЛУ-вариантов ВИЧ-1, уже содержащих мутации (первичная или передаваемая ЛУ ВИЧ-1).

В ходе модельных исследований было показано, что отсутствие противодействия распространению ЛУ-вариантов ВИЧ-1 приведет к росту смертности пациентов с ВИЧ-1, заболеваемости ВИЧ-инфекцией и к увеличению общих затрат на АРВТ, что в конечном счете будет препятствовать усилиям по достижению эпидемического контроля над ВИЧ-инфекцией (Cambiano V., 2013; Cohen M.S., 2016; Phillips A.N., 2017; WHO, 2017).

Основным методом исследования ЛУ ВИЧ-1 является выявление мутаций резистентности в участках генома ВИЧ-1, которые являются мишенями для АРВП, с помощью определения нуклеотидной последовательности (секвенирования) генома вируса.

Используя нуклеотидные последовательности вируса, полученные в результате анализа ЛУ ВИЧ-1, а также эпидемиологические данные, можно не только провести анализ профиля ЛУ вируса, но и оценить особенности распространения вируса и установить эпидемиологические цепи, определяя кластеры передачи ВИЧ-1, то есть группы людей с диагностированной ВИЧ-инфекцией, имеющих схожие варианты вирусов (CDC, 2019).

Для эффективного проведения таких исследований необходимо, чтобы для значимого количества лиц, живущих с ВИЧ в том или ином регионе, были известны нуклеотидные последовательности. При «плотности выборки» ВИЧ-инфицированных, для которых известны нуклеотидные последовательности ВИЧ, менее 10% достоверность и точность получаемых результатов значительно

снижается. Достоверные результаты исследования можно получить при плотности выборки не менее 25% (Novitsky V., 2014).

Таким образом, на фоне многолетнего опыта приема АРВП и возрастающего охвата пациентов терапией проблема ЛУ ВИЧ-1 с каждым годом становится все более актуальной. От решения вопросов минимизации резистентности вируса, во многом, зависит формирование стратегии лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, что делает ее объектом постоянного надзора. Развитие и внедрение молекулярно-биологических и биоинформатических методов позволит дополнить и усовершенствовать эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией и за распространением ЛУ-вариантов вируса.

### **Степень разработанности темы исследования**

В зарубежной литературе описан подход, позволяющий, используя нуклеотидные последовательности, полученные в результате исследования ЛУ ВИЧ-1, совместно с эпидемиологическими данными, определять особенности распространения ВИЧ-1, в том числе ЛУ-вариантов. Данный подход внедрен в эпидемиологический надзор в США и Канаде (CDC, 2019).

До настоящего исследования в РФ молекулярно-биологические и биоинформатические методы совместно с эпидемиологическими данными использовались только в эпидемиологическом расследовании очагов, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи (МУ 3.1.3342-16, 2016).

Ограниченное применение биоинформатических методов в РФ для других целей преимущественно связано с низким охватом тестированием на ЛУ ВИЧ-1.

Исследования, посвященные изучению кластеров передачи вируса в надзоре за ЛУ-вариантами ВИЧ-1 в РФ, ранее не проводились.

## **Цель исследования**

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 на основе разработки и внедрения анализа кластеров передачи вируса.

## **Задачи исследования**

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией и провести анализ охвата оказанием медицинской помощи и лечением ВИЧ-инфицированных лиц на территории Российской Федерации и пилотного региона Российской Федерации.
2. Дать характеристику генетических вариантов ВИЧ-1 в репрезентативной выборке, включающей не менее 25% лиц, живущих с ВИЧ, в пилотном регионе Российской Федерации.
3. Оценить распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта терапии и пациентов с опытом терапии в пилотном регионе Российской Федерации.
4. Установить факторы риска, ассоциированные с наличием и формированием резистентных вариантов ВИЧ-1, в пилотном регионе Российской Федерации.
5. Выявить и охарактеризовать кластеры передачи ВИЧ-1 на территории пилотного региона Российской Федерации для определения особенностей распространения ВИЧ-1.
6. Разработать научные основы метода анализа кластеров передачи вируса и внедрить его в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам для совершенствования эпидемиологического надзора за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1.

### Научная новизна исследования

- Впервые в Российской Федерации получены и проанализированы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 для значимой доли ВИЧ-инфицированных (899 пациентов, 34% лиц, живущих с ВИЧ), в одном регионе, что позволило получить достоверные результаты анализа кластеров передачи вируса, определить истинный уровень распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и генетических вариантов вируса.
- В пилотном регионе впервые дана характеристика циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1, позволившая выявить завозные случаи ВИЧ-инфекции, а также уточнить предполагаемый путь передачи ВИЧ у пациентов.
- Впервые описаны распространенность и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в пилотном регионе, на основании которых были установлены факторы риска, ассоциированные с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1 у пациентов без опыта антиретровирусной терапии: половой путь передачи ВИЧ, реализуемый при гомосексуальных контактах (50,0%,  $p=0,0355$ ), а также с формированием лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с опытом антиретровирусной терапии: длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ), половой путь передачи ВИЧ без уточнения гетеро- или гомосексуальный (69,6%,  $p=0,0114$ ), мужской пол пациента (60,7%,  $p=0,0003$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ).
- Метод анализа кластеров передачи вируса был впервые применен в Российской Федерации в масштабе пилотного региона в репрезентативной выборке и использован для совершенствования эпидемиологического надзора и научного обоснования мероприятий, способствующих снижению распространения ВИЧ-инфекции и лекарственной устойчивости ВИЧ-1.



## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

- Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам усовершенствована и внедрена в работу учреждений Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения Российской Федерации для проведения эпидемиологического надзора за резистентностью ВИЧ-1 на территории Российской Федерации;
- Результаты анализа лекарственной устойчивости ВИЧ-1 использованы при назначении первой схемы антиретровирусной терапии и изменении неэффективной схемы антиретровирусной терапии пациентам БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», что позволило повысить эффективность лечения, снизить заболеваемость ВИЧ-инфекцией и ограничить распространение резистентных вариантов ВИЧ-1 в регионе;
- Метод анализа кластеров передачи ВИЧ-1 позволил усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 на территории Российской Федерации.

## **Методология и методы исследования**

Набор биологического материала и сбор информации о пациентах проведен на базе БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД». Методология диссертационной работы была построена в соответствии с поставленной целью и с учетом результатов анализа обзора научной литературы отечественных и зарубежных источников, отражающие результаты многочисленных научных исследований ученых в области эпидемиологии, молекулярной биологии и биоинформатики. В работе были использованы общенаучные подходы и комплекс

методов, включающих эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитические), молекулярно-биологические, биоинформатические, а также статистические методы исследования. Полученные данные были проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Дано заключение, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изучение распространенности генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на определенной территории, позволяет регистрировать завозные случаи ВИЧ-инфекции и уточнять предполагаемый путь передачи ВИЧ-1 для более объективной характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории региона.

2. Исследования, направленные на определение распространенности ЛУ ВИЧ-1 к АРВП, предоставляют информацию о прогностической эффективности применяемых схем АРВТ на изучаемой территории и могут быть использованы при составлении национальных клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции с целью повышения эффективности лечения и профилактики распространения ВИЧ-1.

3. Выявление факторов, ассоциирующихся с наличием и формированием ЛУ ВИЧ-1, позволяет определить целевые группы ВИЧ-инфицированных пациентов для проведения мер по повышению эффективности АРВТ, а также для повышения охвата тестированием на ЛУ ВИЧ-1 с целью минимизации возникновения и ограничения распространения резистентных вариантов ВИЧ-1.

4. Применение анализа кластеров передачи ВИЧ-1 позволяет охарактеризовать когорту, в которой происходит наиболее активная передача ВИЧ-инфекции в изучаемом регионе, определить вовлеченность различных уязвимых групп в эпидемический процесс, оценить закономерности

территориального распространения ВИЧ-инфекции, а также выявить предполагаемый источник ЛУ-вариантов ВИЧ-1 и определить профиль передаваемых мутаций резистентности для проведения противоэпидемических мероприятий.

5. Использование Российской базы данных ЛУ ВИЧ к АРВП позволяет централизованно собирать унифицированные молекулярно-генетические и эпидемиологические данные о ВИЧ-инфицированных пациентах, а также проводить стандартизированный анализ данных, в том числе с применением современных биоинформатических методов, что позволяет оптимизировать и усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за ЛУ-вариантами ВИЧ-1.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно проведен анализ российских и зарубежных научных публикаций и нормативных документов по теме диссертационного исследования. Автор непосредственно участвовал в определении цели и задач исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, организован сбор материала и сопутствующей информации о пациентах в регионе исследования, систематизация и комплексный анализ всех данных, выполнена статистическая обработка.

Автором усовершенствована и внедрена в работу 32 учреждений Роспотребнадзора и Минздрава РФ Российская база данных ЛУ ВИЧ к АРВП, проведено секвенирование фрагментов генома ВИЧ, применены биоинформатические программы. Проведены обобщение, анализ полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, составлены рекомендации. Подготовлены материалы для публикаций, в том числе в зарубежной литературе.

Доля личного участия автора в сборе, получении и накоплении научной информации составляет 100%, в проведении лабораторных исследований – 80%, в анализе полученных данных – 100%, в написании диссертации – 100%.

### **Внедрение результатов исследования**

- Разработан проект Методических рекомендаций «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам» (2024 г.).
- Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620803 «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам» от 19 мая 2020 г.
- Усовершенствованная Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП внедрена в работу 32 учреждений, проводящих анализ ЛУ ВИЧ-1 на территории РФ.
- Результаты исследования внедрены в практику работы БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД».

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

О достоверности полученных результатов исследования свидетельствует дизайн исследования, соответствующий поставленным цели и задачам, достаточный объем проанализированного материала, применение современных методов статистического и эпидемиологического анализа.

Основные положения диссертации доложены на следующих научно-практических мероприятиях:

- X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2018 г.

- Международная научно-практическая конференция «Молекулярная диагностика 2018», Минск, Республика Беларусь, 2018 г.
- Совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2018 г.
- V Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика», Москва, 2019 г.
- 17th European meeting on HIV & hepatitis, Virology Education, Рим, Италия, 2019 г.
- European Workshop on Healthy Living with HIV, Virology Education, Барселона, Испания, 2019 г.
- 17th European AIDS Conference (EACS), Базель, Швейцария, 2019 г.
- Обучающий семинар по исследованию «РЕЗЕДА-2» Предотвращение распространения штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусной терапии в странах-реципиентах помощи, Москва, 2019 г.
- Российский клинический форум по ВИЧ-инфекции, Virology Education, Москва, 2019 г.
- Совещание технической подгруппы по мониторингу лекарственной резистентности ВИЧ-инфекции, ВОЗ, онлайн, 2019 г.
- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2019 г.
- 18th European Meeting on HIV & Hepatitis Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance, Virology Education, онлайн, 2020 г.
- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2020 г.
- 18th European AIDS Conference (EACS), онлайн, 2021 г.
- XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 2021 г.

- VI Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции, Санкт-Петербург, 2021 г.
- Московский клинический форум по ВИЧ, Virology Education, Москва, 2021 г.
- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2021 г.
- 18th European meeting on HIV & hepatitis, Virology Education, онлайн, 2021 г.
- VIII Российский конгресс лабораторной медицины (РКЛМ-2022), Москва, 2022 г.
- VII Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции, Санкт-Петербург, 2022 г.
- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2022 г.
- XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 2023 г.
- Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2023», Москва, 2023 г.
- Конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний, Москва, 2023 г.
- IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, Санкт-Петербург, 2023 г.
- Просветительский проект к 60-летию ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Обучающий цикл по социально значимым инфекциям «Современные методы исследований в эпидемиологии», онлайн, 2023 г.
- Всероссийское совещание Роспотребнадзора «Эпидемиологическое благополучие и предупреждение распространения ВИЧ и сопутствующих инфекций», Суздаль, 2023 г.

Диссертационная работа была представлена и рекомендована к защите на заседании апробационного совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора от 17 октября 2023 года, протокол №69.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности 3.2.2. Эпидемиология.

### **Публикации**

Основные результаты по теме диссертационной работы опубликованы в 40 печатных работах, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 187 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав (обзора литературы; главы, описывающей материалы и методы исследования; 6 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 1 приложения. Список литературы включает 150 источников, в том числе 26 – на русском языке и 124 – на английском языке. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации

Проведение эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ осуществляется с момента выявления первого случая заражения ВИЧ на территории страны в 1987 г. Нормативная база осуществления надзора представлена Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)», Федеральным законом от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и Санитарными правилами и нормами от 28 января 2021 г. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Основные принципы организации и порядок осуществления эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ определены Методическими указаниями от 26 февраля 2016 г. МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией».

В рамках эпидемиологического надзора с целью оценки эпидемиологической ситуации и определения тенденций развития эпидемического процесса производится систематический сбор и анализ эпидемиологических данных среди различных групп населения за определенный период времени. На основании собранных данных рассчитываются показатели заболеваемости, пораженности, летальности и смертности для общей популяции и для различных возрастных, половых, социальных и других групп населения, в том числе уязвимых. Полученные показатели позволяют сделать вывод о своевременности диагностики ВИЧ-инфекции, об эффективности проводимых профилактических мероприятий, диспансерного наблюдения и лечения на изучаемой территории или среди определенных групп пациентов.

Одним из наиболее эффективных противоэпидемических инструментов является АРВТ, позволяющая увеличить продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных и снизить их контагиозность, что приводит к снижению



заболеваемости и смертности пациентов. Основной причиной неуспеха АРВТ является ЛУ ВИЧ-1, распространенность которой увеличивается с расширением охвата пациентов лечением. В связи с этим, современная система эпидемиологического надзора включает в себя также надзор за резистентностью ВИЧ к АРВП с целью минимизации возникновения и распространения ЛУ ВИЧ-1 и подбора эффективных схем терапии, до-, постконтактной профилактики и профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку.

Знание об особенностях вируса, его способности к устойчивости к АРВП, развитие молекулярной генетики и биоинформационных технологий способствуют формированию современных направлений в эпидемиологии ВИЧ-инфекции.

## **1.2. Генетическая вариабельность и лекарственная устойчивость ВИЧ-1**

Одной из особенностей ВИЧ-1 является его высокая генетическая вариабельность, которая проявляется как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

Основной причиной этого является высокая вероятность ошибок (3-4 нуклеотидные замены на  $10^5$  присоединенных нуклеотидов) в работе фермента обратной транскриптазы, который не имеет 3'-экзонуклеазной корректирующей активности [86]. Возникновение замен также связано с работой мутагенных факторов клеток хозяина APOBEC3G [23]. Кроме того, причиной генетической вариабельности ВИЧ-1 является высокая репликативная активность вируса. Ежедневно при отсутствии лечения вырабатывается около  $10^{10}$  вирионов, и за один раунд репликации в геноме появляется около 1 неправильно расположенного основания или мутации, что приводит к появлению большого количества квазивидов [66].

Степень изменчивости вируса увеличивается также за счет рекомбинаций, когда несколько вариантов вируса инфицируют одну и ту же клетку и из-за

накопления провирусных вариантов в ходе течения инфекции [68]. Скорость рекомбинации очень высока, по оценкам, на геном приходится 3 события рекомбинации за цикл репликации, таким образом, скорость рекомбинации выше, чем скорость возникновения мутации [125].

Высокая генетическая вариабельность вируса отражена в современной классификации ВИЧ. В мире циркулирует ВИЧ 1 и 2 типа, гомологичные друг другу на 60%, которые являются потомками вируса иммунодефицита обезьян (Simian Immunodeficiency Virus, SIV), найденного в Западной и Центральной Африке у шимпанзе (SIVcpz) [100] и дымчатых мангобеев (SIVsm), соответственно [118].

ВИЧ-2 распространен преимущественно в Западной Африке, ВИЧ-1 распространен повсеместно.

ВИЧ-1 подразделяется на четыре генетические группы: М (main), N (non-M, non-O), О (outlier) и Р (putative), которые возникли в результате независимых случаев передачи и отличаются друг от друга в среднем на 37,5% [126].

Распространение вирусов группы О ограничено Центральной и Западной Африкой. Вирусы группы N циркулируют в Камеруне. Вирус группы Р был обнаружен у женщины камерунского происхождения [28].

Вирусы, относящиеся к группе М, наиболее широко распространены и включают в себя 10 различных субтипов, обозначаемых буквами А-D, F-H и K-L (рисунок 1). Генетическая изменчивость между субтипами варьирует в пределах 25-35% [126]. Ряд субтипов объединяет в себе несколько суб-субтипов. Так, например, субтип А подразделяется на 6 суб-субтипов, которые отличаются друг от друга на 7-10%.

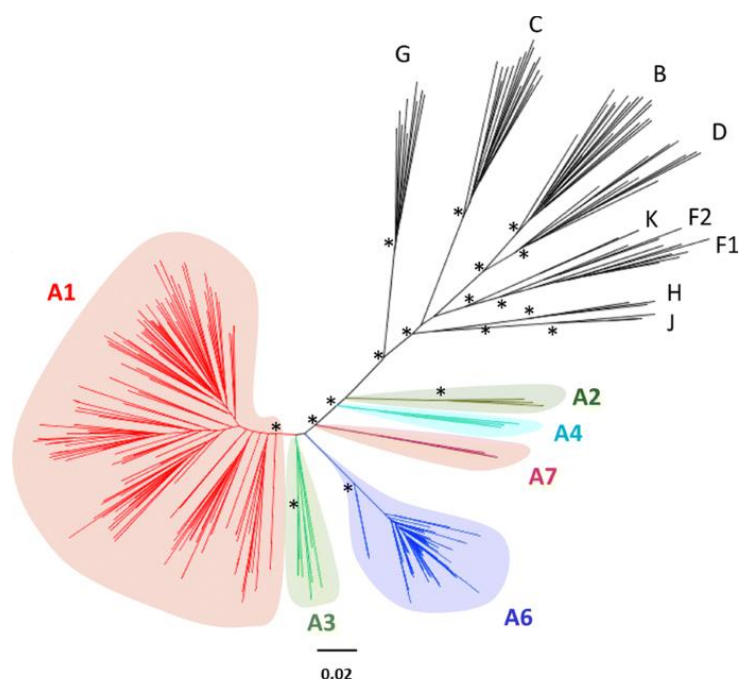


Рисунок 1 – Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 группы М, выполненный по методу максимального правдоподобия [42]

Кроме того, в результате рекомбинации вирусов различных субтипов и суб-субтипов возникают циркулирующие рекомбинантные формы (Circulating Recombinant Forms (CRFs)), которых в настоящее время 118 [11].

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 имеет определенные географические характеристики. Так, в Европе, Америке и странах Карибского бассейна наиболее распространенным является субтип В (он встречается с частотой 56%). Субтип С (17%) лидирует в Южной Африке и Азии. В других географических регионах циркулируют более редкие генетические варианты ВИЧ-1: субтипы F в Бразилии, Румынии и E в Тайланде, а также в других странах Азии.

Распределение различных генетических вариантов в мире представлено на рисунке 2.

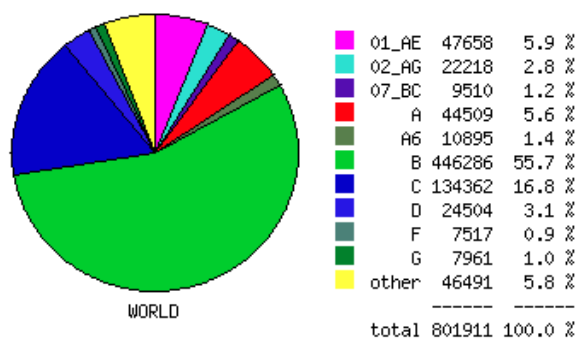


Рисунок 2 – Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в мире [11]

Эпидемия ВИЧ-инфекции в РФ и странах бывшего СССР была вызвана вариантом субтипа А, известным также как IDU-A (Intravenous drug users), т.к. эпидемия была связана с циркуляцией вируса в среде потребителей инъекционных психоактивных веществ и в настоящее время классифицируемым как суб-субтип А6 (рисунок 1) [110].

В разных регионах РФ обнаруживаются и другие генетические варианты ВИЧ, в основном это CRF63\_02A6 (8,4%), широко распространённая в Сибирском федеральном округе, варианты субтипа В (6,7 %) – выявляются повсеместно; G (4,3%) – в Южном федеральном округе (рисунок 3).

Особенность эпидемии в РФ, на территории которой большинство случаев инфекции вызвано суб-субтипом А6, определена «эффектом основателя». До середины 90-х годов эпидемия в стране практически не развивалась. Однако с 1996-го г. начал регистрироваться значительный рост новых случаев, которые были связаны с парентеральным употреблением психоактивных веществ. Эти случаи явились причиной распространения единственного генетического варианта, сейчас известного как А6, который впоследствии вышел за пределы данной уязвимой группы.

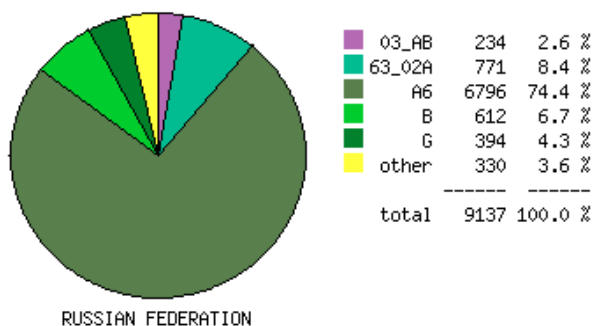


Рисунок 3 – Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в РФ [11]

Значительное генетическое разнообразие также существует на индивидуальном уровне, где часто присутствуют так называемые «квазивиды», вирусные популяции, содержащие смесь вирусных геномов [111]. Нуклеотидные последовательности вируса, выделенного от одного пациента, могут отличаться на 10% [111].

Высокое генетическое разнообразие ВИЧ-1 имеет большое значение при разработке тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции, лекарств и вакцин. Другим важным следствием высокой генетической изменчивости является возникновение ЛУ ВИЧ-1.

### *1.2.1. Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1*

Под устойчивостью (резистентностью) ВИЧ понимают способность вируса реплицироваться в присутствии АРВП, что является следствием возникновения замен (мутаций) в его геноме.

Существуют различные причины возникновения мутаций резистентности ВИЧ-1, которые условно можно разделить на внутренние и внешние. К внутренним причинам можно отнести ошибки, совершаемые ферментом обратной транскриптазой, высокую скорость репликации вируса и хроническое течение болезни, что является причиной высокого вирусного разнообразия. Внешние причины возникновения мутаций связаны с воздействием на вирус АРВП в таких концентрациях, которых недостаточно для подавления его репликации, но

достаточно для селективного действия на вирус, что преимущественно является следствием неполной приверженности пациента терапии.

Мутации ЛУ ВИЧ-1 можно классифицировать как первичные, которые непосредственно снижают чувствительность к АРВП, и как вторичные (дополнительные), которые снижают восприимчивость вируса опосредованно, повышая жизнеспособность вариантов вируса, содержащих в геноме первичные мутации, или способствуя дальнейшему снижению восприимчивости.

Мутации в геноме вируса возникают почти каждый цикл репликации, однако они не закрепляются при отсутствии селективного давления АРВП, поскольку такие варианты вируса менее жизнеспособны и вытесняются более сильными «дикими» вариантами вируса [102]. Их доля в общей популяции варьирует от 1 до 5%, и они носят название минорных вариантов вируса. Однако в присутствии АРВП вирусы, чувствительные к ним, исчезают, а вирусы, устойчивые к ним, продолжают размножаться и получают преимущество. Это связано с эффектом «бутылочного горлышка», через которое под селективным действием АРВП из всей вирусной популяции проходят только ЛУ-варианты вируса. В результате вирус продолжает реплицироваться, что проявляется подъемом вирусной нагрузки (ВН) и регистрируется как вирусологический неуспех применяемой АРВТ (рисунок 4) [117].

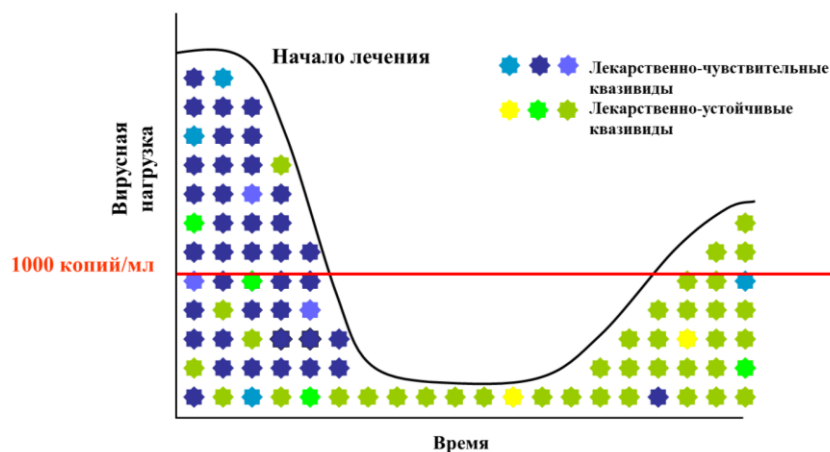


Рисунок 4 – Возникновение ЛУ-вариантов вируса под селективным действием АРВП

Под селективным действием АРВП замена вируса «дикого» типа на устойчивый может произойти за 14-28 дней [74]. После отмены АРВТ устойчивые вирусы становятся минорными через 7-100 дней в зависимости от замены, а мажорными вновь становятся прежние «дикие» варианты вируса [109].

Для возникновения устойчивости ВИЧ-1 к одним АРВП требуется две и более мутации резистентности в геноме ВИЧ-1, в то время как для развития резистентности ВИЧ-1 к другим препаратам достаточно одной мутации. Это обусловлено различиями в генетическом барьере к развитию ЛУ ВИЧ-1. Данный показатель отражает количество мутаций, снижающих восприимчивость вируса к АРВП, а также скорость и вероятность их появления. Так, для ИП, ННИОТ, НИОТ и ИИ первого поколения достаточно 1 мутации для развития ЛУ ВИЧ-1 к ним, а для бустированных ИП и ИИ второго поколения необходимо уже 3-7 мутаций. Генетический барьер варьирует и между препаратами одного класса (рисунок 5).

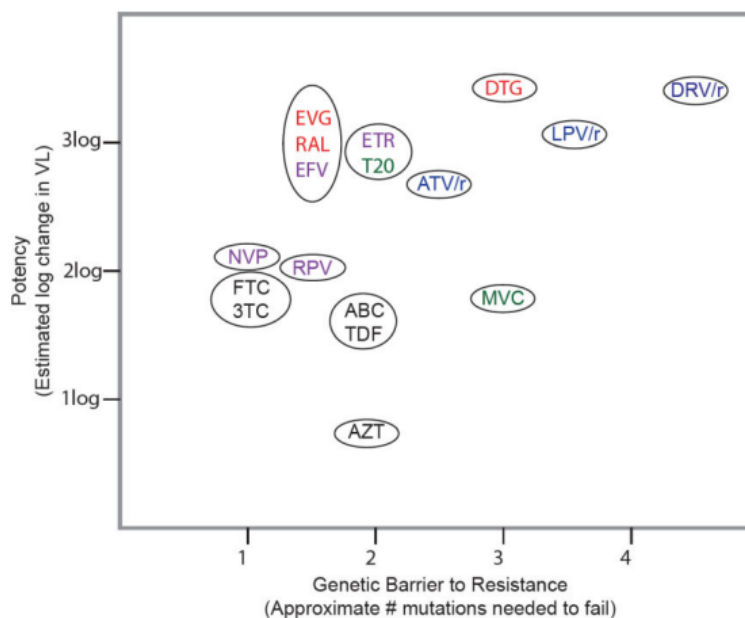


Рисунок 5 – Генетический барьер к развитию ЛУ ВИЧ-1 [68]

Существует также перекрестная ЛУ ВИЧ-1, которая возникает в том случае, когда, из-за схожих химических структур препаратов, мутации, вызванные

селективным давлением одного препарата, изменяют чувствительность вируса к другим препаратам, которые пациенты не принимали. Данный вид ЛУ ВИЧ-1 часто встречается внутри одного класса. Перекрестная устойчивость между классами препаратов практически отсутствует. Было показано, что вирусы с высоким уровнем устойчивости к препаратам одного класса полностью чувствительны к препаратам, принадлежащим другому классу [123]. В случае НИОТ и ННИОТ, ингибирующих один и тот же фермент, часто наблюдается синергизм *in vitro*, заключающийся в том, что вирусы, устойчивые к НИОТ, часто повышают чувствительность к ННИОТ [90, 72], а вирусы, устойчивые к ННИОТ, иногда повышают восприимчивость к НИОТ [79]. Перекрестная ЛУ ВИЧ-1 между ингибиторами обратной транскриптазы и ИИ отсутствует [113, 123].

При действии АРВП на вирус ЛУ развивается различными механизмами в зависимости от класса препарата.

#### *Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы*

Существует два механизма развития устойчивости к НИОТ [43, 120].

Первый механизм связан с возникновением дискриминирующих мутаций, которые позволяют обратной транскриптазе вируса различать терминаторы цепи дидезокси-НИОТ и собственные дезоксинуклеозидтрифосфаты и предотвращать встраивание НИОТ в провирусную ДНК, соответственно, останавливая рост цепи ДНК [123]. Наиболее распространенными мутациями, которые действуют по данному механизму, являются M184V/I, K65R, 70E/G, L74V и Y115F.

Второй механизм резистентности обусловлен появлением разблокирующих мутаций, которые способствуют «вырезанию» блокирующего аналога нуклеотида НИОТ из цепи ДНК посредством реакции пирофосфоролиза в присутствии пирофосфата или аденозинтрифосфата, которые служат акцепторным субстратом реакции [87]. Разблокирующие мутации также называются мутациями аналогов тимидина (Thymidine Analog Mutations (TAMs)), поскольку они появляются при



селективном действии аналогов тимидина - AZT и d4T, и впервые были описаны у пациентов, получающих монотерапию в виде AZT.

Вирусы с TAMs имеют относительно более высокую приспособленность, чем вирусы с дискриминирующими мутациями, что является причиной их более активной передачи. TAMs встречаются в двух различных, но перекрывающихся паттернах, обозначенных как тип I и тип II [123, 131]. TAMs типа I включают мутации M41L, L210W и T215Y и вызывают более высокие уровни фенотипической и клинической ЛУ к TDF, ABC, ddI и d4T, чем TAMs типа II (D67N, K70R, T215F и K219Q/E).

#### *Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы*

Механизм противовирусного действия препаратов класса ННИОТ заключается в инактивации каталитической активности фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1 путем связывания с определенным участком фермента, ННИОТ-связывающим карманом, который влияет на геометрию активного сайта фермента и препятствует синтезу вирусной ДНК. Механизм устойчивости к ННИОТ заключается в возникновении мутаций в аминокислотах, формирующих ННИОТ-связывающий карман и изменяющих его геометрию, что препятствует вхождению молекулы АРВП в него [80].

К таким мутациям относятся L100I, Y181C, G190S/A и M230L. Данные замены вызывают ЛУ ВИЧ-1 различного уровня ко всем ННИОТ.

Интересно, что одна из классических мутаций резистентности к ННИОТ- K103N имеет другой механизм развития устойчивости. Позиция 103 не является частью ННИОТ-связывающего кармана, однако располагается рядом с «входом» в карман, поэтому мутация не изменяет его геометрию. Вместо этого она создает водородную связь в обратной транскриптазе ВИЧ-1, что способствует закрытию «входа» в карман для молекулы АРВП [103].

#### *Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы*

Устойчивость к препаратам класса ИП опосредуется двумя механизмами. Мутации, возникающие в активном центре протеазы, субстрат-связывающем домене, или вблизи него, вносят конформационные изменения в фермент, в результате чего полость активного центра, связывающая субстрат (белок-предшественник) и АРВП, увеличивается, что снижает их сродство к ферменту [43, 91].

Данные мутации носят название первичных, и их классическими примерами являются D30N, G48V, I50L/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Ряд мутаций вызывает ЛУ ВИЧ-1 только к нескольким АРВП класса ИП. Например, мутация D30N ассоциирована со снижением восприимчивости вируса только к NFV, а G48V только к ATV, NFV и SQV. А ряд мутаций, например, V82A/F/T и I84V, являются основными причинами обширной перекрестной ЛУ ВИЧ-1, снижая восприимчивость вируса ко всем препаратам данного класса.

Поскольку первичные мутации снижают сродство протеазы ВИЧ-1 не только к АРВП, но и к субстрату, снижается ферментативная активность и жизнеспособность вируса. Однако под селективным действием ИП в протеазе возникают дополнительные, вторичные мутации, удаленные от активного сайта, которые компенсируют потерю ферментативной активности, а также способствуют развитию ЛУ ВИЧ-1. Примерами таких мутаций являются L10I/V, L24I/F/M, K43T. Самостоятельно вторичные мутации не вызывают ЛУ.

#### *Механизмы возникновения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы*

Механизмы развития ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторы интегразы (ИИ) являются наименее изученными. Так, известно, что ряд первичных (E138K/A, Y143C/R, Q148H/K/R/N) и вторичных (G140S, Q146P, S147G) замен возникает в петле каталитического корового домена интегразы, что снижает ее гибкость и вызывает конформационные изменения в активном центре. Эти изменения приводят к снижению сродства фермента к АРВП, а также

увеличивают скорость их выведения из организма [97]. Этот механизм особенно характерен для ИИ первого поколения RAL и EVG.

Интересно, что вторичные мутации к ИИ не только повышают жизнеспособность вируса, но значительно повышают ЛУ вируса.

Кроме того, ряд мутаций ЛУ ВИЧ-1, например, G118R, E138K и R263K, значительно повышают скорость диссоциации ИИ [50, 77]. Данный путь характерен также для ИИ второго поколения, DTG и BIC [77].

ИИ второго поколения имеют более высокий генетический барьер резистентности, чем ИИ первого поколения, поскольку они имеют гибкую структуру, что позволяет изменять свою конформацию с активным центром мутантной интегразы ВИЧ-1 [114].

### *1.2.2. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1*

ЛУ ВИЧ-1 формируется как у пациентов с опытом АРВТ из-за возникновения мутаций резистентности в результате селективного давления препаратов (приобретенная ЛУ ВИЧ-1), так и у пациентов без опыта терапии в результате передачи им ЛУ вариантов вируса, уже содержащих мутации резистентности (первичная или передаваемая ЛУ ВИЧ-1).

Первый случай ЛУ ВИЧ-1 был описан в США в 1989 г. [81]. С тех пор распространенность ЛУ-вариантов вируса стремительно увеличивается. Согласно современным оценкам, распространенность первичной ЛУ ВИЧ-1 в мире варьирует от 4% до 24% [8]. Распространенность первичной ЛУ ВИЧ-1 в США составляет 12-24%, в Европе не более 10% [68]. Около 5-19% пациентов сталкивается с ЛУ ВИЧ-1 в течение первого года АРВТ [10]. ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с неэффективной АРВТ наблюдается в 70-80% случаев [68].

В последние годы в странах с высоким уровнем дохода отмечается снижение уровня приобретенной ЛУ ВИЧ-1, что связано с оптимизацией лечения, исключением ННИОТ-содержащих схем с низким генетическим барьером к развитию ЛУ ВИЧ-1 и с проведением теста на ЛУ ВИЧ-1 перед назначением

лечения. В то же время наблюдается повышение уровня первичной ЛУ ВИЧ-1 в связи с длительным и широкомасштабным опытом приема АРВП и передачей ЛУ-вариантов вируса [34,68,85].

В странах с низким и средним уровнем дохода, в частности в РФ, наблюдается тенденция к росту приобретенной ЛУ ВИЧ-1 к препаратам классов НИОТ и ННИОТ, что связано с их широким применением, с низким генетическим барьером к развитию резистентности и с широким профилем перекрестной резистентности [9]. Уровень первичной ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРВТ в последние годы достиг 10% и отмечается тренд к дальнейшему росту [67].

Также можно отметить изменения в профилях ЛУ ВИЧ-1 в динамике в мире. На момент начала лечения до 2000 г. отмечался рост ЛУ ВИЧ-1 к НИОТ, что связано с монотерапией препаратами данного класса. В период с 2000 по 2005 гг. наблюдалось повышение ЛУ ВИЧ-1 к ННИОТ в связи с широким применением препаратов этого класса. Начиная с 2005 г. и по настоящее время отмечается снижение уровня ЛУ ВИЧ-1 к препаратам классов ИП, НИОТ и ННИОТ [135].

Особую угрозу эффективности АРВТ представляют собой варианты ВИЧ-1 резистентные одновременно к нескольким классам АРВП (мультирезистентность), значительно ограничивая выбор эффективных схем для лечения в будущем. В РФ до 57% пациентов с вирусологическим неуспехом терапии имеют вариант вируса, резистентный одновременно к двум классам препаратов НИОТ и ННИОТ, что связано с активным применением схем терапии, содержащей два НИОТ и один ННИОТ. ЛУ ВИЧ-1 к трем и четырем классам АРВП одновременно встречается у 5% и 1% пациентов с неуспехом терапии соответственно [9].

### *1.2.3. Методы определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1*

Существует два метода определения ЛУ ВИЧ-1: фенотипический и генотипический [6, 8, 71].

Фенотипический метод основан на прямом выявлении ЛУ ВИЧ-1 путем создания рекомбинантного вируса, в котором интересующие участки гена ВИЧ-1, кодирующие ферменты вируса, амплифицированные из плазмы пациента, вставляются в рекомбинантный вирус с удаленными генами соответствующих ферментов. Далее полученным вирусом заражают культуру клеток в присутствии различных, обычно градиентно повышающихся, концентраций АРВП. Затем определяется репликативная активность вируса и рассчитываются концентрации конкретных АРВП, угнетающих репликацию рекомбинантного ВИЧ-1 *in vitro* на 50%. Данный метод оценки является количественным и дает достоверный результат о снижении восприимчивости вируса к тому или иному АРВП. Несмотря на то, что фенотипический метод является «золотым стандартом» определения резистентности ВИЧ-1, в силу своей высокой стоимости, трудоемкости и необходимости в специальных условиях работы данный метод не нашел широкого применения в лабораторной практике [71]. Фенотипический метод применяется при разработке АРВП, в частности для оценки профиля резистентности, а также для сложных случаев в клинической практике [68].

В настоящее время в РФ ни один из фенотипических тестов не зарегистрирован и не применяется.

Генотипический метод основан на выявлении мутаций в участках генома ВИЧ-1, которые являются мишенями для АРВП, с помощью определения нуклеотидной последовательности (секвенирования) ВИЧ-1. Полученная нуклеотидная последовательность сравнивается с последовательностью вируса «дикого» типа, чувствительного ко всем АРВП, для выявления замен. Изменения в нуклеотидной последовательности приводят к изменению последовательности аминокислот в белках ВИЧ-1, что в свою очередь изменяет структуру и функцию

данных белков и влияет на скорость репликации вируса, изменяя его восприимчивость к АРВП.

До настоящего времени наиболее часто генотипические тесты были основаны на классическом капиллярном секвенировании по Сэнгеру. Данный метод вошел в рутинную практику благодаря относительной дешевизне и простоте выполнения. Однако были установлены его низкая пропускная способность и плохая масштабируемость. Кроме того, классическое секвенирование имеет ограниченную чувствительность, позволяя определять мажорные варианты вируса, представленные в вирусной популяции не менее чем в 20% [71].

В настоящий момент в практику активно внедряются генотипические тесты на основе секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing, NGS).

Данный метод гораздо более технологичный, позволяет автоматизировать значительную часть этапов, благодаря чему повышается пропускная способность анализа, и, тем самым, снижается трудоемкость. А также повысить чувствительность в отношении минорных вирусных популяций до 1% от общего пула вариантов вируса, циркулирующих в крови [7], что в ряде случаев имеет клиническую значимость [83, 84, 88, 89].

Также метод является более информативным, с его помощью можно одновременно определить нуклеотидную последовательность, составляющую ~ 92% генома, и покрывающую все кодирующие области, что позволит определить чувствительность вируса сразу ко всем используемым в настоящее время АРВП.

Далее полученную нуклеотидную последовательность вируса можно использовать для оценки прогностической устойчивости ВИЧ-1 к АРВП с помощью алгоритмов различных баз данных.

#### 1.2.4. Базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ-1

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить оценку ЛУ ВИЧ-1, используя базу данных Стэнфордского университета HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu/>) [148], разработанную в 1998 г., в которую экспортируются нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 от пациентов с известной историей лечения. На основании частоты встречаемости мутаций, данных о влиянии мутации на восприимчивость к АРВП *in vitro* и ассоциации мутации с вирусологическим ответом при приеме АРВП в составе новой схемы АРВТ был разработан алгоритм базы данных, который позволяет на основании обнаруженных мутаций сделать прогноз об изменении восприимчивости вируса к АРВП [25, 70]. Данный алгоритм обновляется с появлением релевантных результатов исследований и разработкой новых АРВП.

Помимо этого, база данных Стэнфордского университета позволяет проводить оценку передаваемой ЛУ ВИЧ-1 у пациентов без опыта АРВТ, используя инструмент CPR (Calibrated population resistance tool) (<http://cpr.stanford.edu/pages/releaseNotes.html>) и оценивать мутации из листов SDRM (Surveillance Drug Resistance Mutation). Данные листы включают в себя мутации, значимые для эпидемиологического надзора, которые являются неполиморфными (то есть встречаются с частотой менее 1% у пациентов без опыта АРВТ), вызывают или способствуют возникновению ЛУ ВИЧ-1, появляются на фоне неэффективной терапии и встречаются у вирусов с наиболее распространенными генетическими вариантами, в частности А, В, С, D, F, G, CRF01\_AE, CRF02\_AG [51].

Существуют и другие ресурсы для хранения и анализа нуклеотидных последовательностей вируса для оценки прогностической устойчивости к АРВП. К наиболее широко используемым относятся: HIV database Los Alamos national laboratory (<https://www.hiv.lanl.gov/content/index>), Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) (<http://www.hivfrenchresistance.org/>), Geno2pheno German

National Reference Center (<https://www.geno2pheno.org/>), European multidisciplinary network for the fight of HIV drug resistance (EuResist) (<https://www.euresist.org/>).

С учетом распространения разных генетических вариантов ВИЧ и применения разных АРВП в различных странах очень важно развивать не только общемировые открытые базы данных, но и национальные базы данных, которые, как правило, являются закрытыми. Количество загруженных нуклеотидных последовательностей в базах данных значительно варьирует и зависит от уровня экономического развития страны. Наиболее крупными страновыми базами являются национальные базы данных Швейцарии [45] и Великобритании [52], которые содержат информацию о более чем 50% ВИЧ-инфицированных граждан своей страны. База данных Бразилии (RENAGENO database) содержит нуклеотидные последовательности, полученные примерно от 5% ВИЧ-инфицированных в стране [69].

В РФ также существует база данных ЛУ ВИЧ к АРВП (<https://www.hivresist.ru/>), которая была создана в 2009 г. референс-центром по мониторингу и профилактике ВИЧ и ВИЧ-ассоциированных инфекций ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора во исполнение приказа Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней» [10]. По состоянию на конец 2022 г. Российская база данных содержала нуклеотидные последовательности и сопутствующую деперсонифицированную информацию от 1% ВИЧ-инфицированных граждан [21, 67].

До настоящего исследования функционал Российской базы данных заключался в сборе и хранении нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 совместно с клиническими, лабораторными и эпидемиологическими данными о пациентах, полученными в ходе проведения анализов на резистентность ВИЧ-1 в РФ. В базе данных отсутствовали инструменты, позволяющие анализировать загружаемые нуклеотидные последовательности и информацию, отсутствовала возможность визуализации и экспорта данных.



Существование баз данных позволяет централизованно собирать нуклеотидные последовательности и деперсонифицированную информацию о пациентах для проведения молекулярного мониторинга ВИЧ-инфекции и надзора за распространением ЛУ-вариантов вируса в отдельных регионах и стране в целом. В настоящее время базы данных используются также и для осуществления эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией [45].

### **1.3. Эпидемиологический надзор за распространением лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1**

#### *1.3.1. Осуществление надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 в мире*

Основные принципы организации и порядок осуществления эпидемиологического надзора в мире за распространением вариантов ВИЧ-1, резистентных к АРВП, изложены в Глобальном плане ВОЗ по борьбе с ЛУ ВИЧ-1 [141], а также в международных руководствах ВОЗ по оценке ЛУ ВИЧ-1 среди различных групп пациентов [140, 143-146].

Глобальный план действий по ЛУ ВИЧ-1 включает пять стратегических направлений работы [141]:

- Профилактика и ответные меры;
- Мониторинг и надзор;
- Исследования и инновации;
- Лабораторный потенциал;
- Механизмы управления и обеспечения.

В рамках реализации направления, связанного с мониторингом и надзором за ЛУ ВИЧ-1, в странах необходимо проводить мониторинг показателей качества помощи, связанных с ЛУ ВИЧ-1, и их прогнозирование (также известные как индикаторы раннего предупреждения), расширять охват и качество рутинного тестирования на ВН и ЛУ ВИЧ-1, осуществлять сбор и анализ данных о ЛУ ВИЧ-1.

Согласно руководствам ВОЗ по оценке ЛУ ВИЧ-1 от 2021 г. необходимо осуществлять надзор по четырем направлениям [143]:

- За приобретенной ЛУ ВИЧ-1 (Acquired drug resistance, ADR) среди взрослых и детей с диагнозом ВИЧ-инфекции, получающих АРВТ;
- За ЛУ ВИЧ-1 перед лечением (Pretreatment drug resistance, PDR) среди взрослых с диагнозом ВИЧ-инфекции, начинающих терапию впервые или после перерыва;
- За ЛУ ВИЧ-1 перед лечением (PDR) среди новорожденных с диагнозом ВИЧ-инфекции, ранее не получавших АРВП;
- За ЛУ ВИЧ-1 среди пользователей доконтактной профилактики (ДКП) с диагнозом ВИЧ-инфекции.

В период с 2004 по 2014 гг. ВОЗ рекомендовала проводить также надзорные исследования за передаваемой ЛУ ВИЧ-1 (Transmitted drug resistance, TDR) среди недавно инфицированных ВИЧ, не получавших АРВП [51]. В 2015 г. ВОЗ пересмотрела рекомендации и установила приоритетность надзора за ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих АРВТ, (PDR) независимо от длительности ВИЧ-инфекции или предшествующего воздействия АРВП.

#### *Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов, получающих АРВТ (ADR)*

Исследуемой когортой являются лица с вирусологической неэффективностью АРВТ ( $VH \geq 1000$  копий/мл), независимо от времени, в течение которого они получали лечение.

ВОЗ рекомендует два альтернативных метода формирования выборки для исследования. Странам, в которых охват тестированием на ВН ЛЖВ  $\geq 60\%$  необходимо осуществлять надзор за приобретенной ЛУ ВИЧ-1 на случайной выборке архивных образцов, которые собираются в рамках рутинного тестирования на ВН в каждой лаборатории, осуществляющей данный анализ [145]. А странам, в которых охват тестированием на ВН  $< 60\%$  на целевой

выборке образцов, собранной клиниками, предоставляющими АРВТ в стране [140].

Анализ ЛУ ВИЧ-1 у данной когорты пациентов необходимо проводить каждые 3 года.

В ходе анализа определяют генетические варианты ВИЧ-1, а также оценивают ЛУ ВИЧ-1 ко всем препаратам классов НИОТ, ННИОТ, ИП и ИИ с помощью алгоритма базы данных Стэнфорда.

Определение приобретенной ЛУ ВИЧ-1 предоставляет важную информацию для оценки эффективности применяемых схем АРВТ в стране, а также позволяет изучить профили резистентности у опытных пациентов для информирования о выборе схем второй или третьей линии терапии.

#### *Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди взрослых, начинающих АРВТ (PDR)*

Исследование проводят среди взрослых ВИЧ-инфицированных, которым в ближайшее время планируется назначение АРВТ первой линии. В том числе среди пациентов без опыта терапии, с опытом терапии первой линии с перерывом более 3 месяцев и с опытом приёма препаратов первой линии для до- и постконтактной профилактики (ДКП и ПКП) или профилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку [146].

Выборка для данного исследования включает рандомизированные образцы из 15-40 клиник, предоставляющих АРВТ в стране.

Оценку ЛУ ВИЧ-1 у пациентов перед лечением необходимо осуществлять каждые 3 года.

Собранные образцы подвергаются субтипированию, а также определению ЛУ ВИЧ-1 с помощью алгоритма базы данных Стэнфорда к определённым АРВП (ИП: DRV, LPV, ATV; НИОТ: ABC, AZT, d4T, ddI, FTC, 3TC, TDF; ННИОТ: NVP, EFV). В странах, в которых в состав АРВТ первой линии входит DTG, необходимо проводить анализ ЛУ ВИЧ-1 дополнительно к препаратам класса ИИ.

В случае, если ЛУ ВИЧ-1 к EFV/NVP в стране  $\geq 10\%$ , ВОЗ даёт рекомендацию не использовать в составе первой линии терапии АРВП класса ННИОТ.

Результаты исследования важны для принятия решений о выборе схем АРВТ первой линии, а также используемых АРВП для ДКП и ПКП ВИЧ-1.

#### *Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди детей, начинающих АРВТ (PDR)*

Исследование проводят среди ВИЧ-инфицированных детей младше 18 месяцев, начинающих АРВТ первой линии, независимо от наличия опыта профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку [147]. Оценку ЛУ ВИЧ-1 проводят ретроспективно на случайной выборке образцов, собранных для ранней диагностики ВИЧ у детей во всех клиниках страны, осуществляющих данную диагностику.

Проводить данный надзор необходимо каждые 3 года.

Образцы подвергаются субтипированию и определению ЛУ ВИЧ-1, как при надзоре PDR среди взрослых ВИЧ-инфицированных.

Результаты исследования предоставляют важную информацию для оптимального выбора схем педиатрического лечения первой и второй линии.

#### *Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди пользователей ДКП с диагнозом ВИЧ-инфекции*

Данное исследование проводится среди пользователей ДКП с диагнозом ВИЧ-инфекции, поставленным после, как минимум, трех месяцев приема АРВП в качестве профилактики [144]. Образцы для исследования собираются во всех центрах, предоставляющих услуги ДКП в стране.

Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди инфицированных на ДКП необходимо проводить ежегодно, если тест на ЛУ ВИЧ-1 применяется в стране рутинно и каждые 3-5 лет в противном случае.

В рамках данного надзора, необходимо определить ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса НИОТ с помощью алгоритма базы данных Стэнфорда.

Исследование ЛУ ВИЧ-1 среди пользователей ДКП, у которых диагностирована ВИЧ-инфекция, актуально в странах, расширяющих программы ДКП, для информирования о выборе максимально эффективной комбинации АРВП первой линии для пользователей ДКП, инфицированных ВИЧ-1.

### *1.3.2. Осуществление надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 в Российской Федерации*

Надзор за распространением вариантов ВИЧ, резистентных к АРВП, в РФ регламентируется Санитарными правилами и нормами от 28 января 2021 г. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», Методическими указаниями от 26 февраля 2016 г. МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» и Методическими рекомендациями от 20 августа 2013 г. МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам».

Основным документом, в котором определены принципы организации и порядок осуществления эпидемиологического надзора за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к АРВП, является МР 3.1.5.0075/1-13, которые были разработаны на основе руководства ВОЗ от 2012 г. [149], поэтому существует ряд несоответствий современным международным рекомендациям.

Согласно МР, надзор за распространением вариантов ВИЧ-1, резистентных к АРВП, в РФ включает три направления:

- За первичной (передаваемой) резистентностью среди недавних случаев инфицирования ВИЧ-1;
- За приобретенной ЛУ ВИЧ-1 среди взрослых и детей, получающих АРВТ более 12 месяцев;
- За распространением ЛУ-вариантов ВИЧ-1 среди взрослых и детей, начинающих АРВТ;

Таким образом, разница между российскими и международными рекомендациями заключается в присутствии в первых надзора за первичной

(передаваемой) резистентностью, что в настоящий момент не рекомендовано международными руководствами, а в качестве альтернативы предложен анализ ЛУ ВИЧ-1 у пациентов перед АРВТ. А также в отсутствии в российских рекомендациях надзора ЛУ ВИЧ-1 среди пользователей ДКП, в отличие от международных рекомендаций.

#### *Надзор за первичной ЛУ ВИЧ-1*

Надзор за первичной ЛУ ВИЧ-1 рекомендован для проведения выборочно, в тех регионах, где терапия широко применяется на протяжении более 3 последних лет. Осуществляется среди недавно инфицированных пациентов с давностью заражения 0,5-1,5 лет.

В ходе данного анализа оцениваются мутации ЛУ ВИЧ-1 из списка SDRM 2009 г. [51] с помощью инструмента CPR (Calibrated Population Resistance). Дополнительной задачей является определение распространенности генетических вариантов ВИЧ-1.

Данный надзор осуществляют с целью определения масштабов передачи и распространения первичной ЛУ ВИЧ-1 к АРВП среди недавно инфицированных пациентов без опыта приема АРВП.

#### *Надзор за приобретенной ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов, получающих АРВТ*

Исследуемой когортой для данного надзорного исследования являются пациенты, получающие АРВТ 1 линии в течение 12, 24 и 36 месяцев с ВН  $\geq 1000$  копий/мл, в том числе дети в возрасте менее 18 месяцев. Исследование является кросс-секционным выборочным, проводимым в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ.

В ходе исследования определяют ВН, ЛУ и генетические варианты ВИЧ-1 на 12, 24 и 36 месяцев после начала АРВТ. Помимо этого, в рамках надзора определяют долю пациентов с неэффективностью АРВТ первой линии через 12 месяцев после ее начала.

Исследование проводится с целью мониторинга эффективности программы лечения ВИЧ-инфекции и оценки частоты возникновения ЛУ у пациентов, получающих АРВТ первой линии.

*Надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих АРВТ (PDR)*

Исследуемой группой являются пациенты, начинающие АРВТ первой линии, в том числе дети в возрасте менее 18 месяцев, независимо от наличия опыта приема АРВП с целью профилактики заражения ВИЧ. Исследование является кросс-секционным выборочным, проводимым в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, которые осуществляют лечение не менее 500 пациентам с ВИЧ-инфекцией.

В рамках исследования определяется доля пациентов с ЛУ ВИЧ-1 перед началом АРВТ первой линии, структура ЛУ и генетические варианты ВИЧ-1. Исследование проводится с целью оценки эффективности программы лечения на уровне популяции ВИЧ-инфицированных пациентов и оценки распространенности ЛУ ВИЧ-1 у пациентов перед началом АРВТ первой линии.

Таким образом, целью эпидемиологического надзора за ЛУ ВИЧ-1 является минимизация возникновения и дальнейшего распространения ЛУ-вариантов вируса, и ограничение последствий их распространения для улучшения здоровья населения в стране. Дополнительной задачей, проводимой в рамках надзора, является оценка распространенности генетических вариантов ВИЧ-1, что представляет важную информацию для разработки/ внедрения новых АРВП, тест-систем и вакцин.

В РФ надзор за ЛУ ВИЧ-1 среди различных групп пациентов осуществляется в ограниченных масштабах. Это связано с большим количеством ВИЧ-инфицированных в стране, недостаточным оснащением лабораторий центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, дороговизной и трудоемкостью исследования, использованием секвенирования по Сэнгеру с низкой пропускной способностью.

Тест на ЛУ ВИЧ-1 проводится, как правило, для клинических целей на индивидуальном уровне, пациентам, столкнувшимся с неудачей АРВТ. Надзорные исследования на популяционном уровне проводятся в единичных случаях за первичной ЛУ ВИЧ-1 [78] и среди взрослых, начинающих АРВТ [108].

#### **1.4. Применение молекулярно-биологических и биоинформатических методов при изучении эпидемии ВИЧ-инфекции**

По мере расширения применения молекулярно-биологических методов и, как следствие, накопления нуклеотидных последовательностей вируса, биоинформатические методы приобретают все большее значение в эпидемиологии, позволяя уточнить данные, получаемые с помощью классических эпидемиологических методов, и повысить эффективность противоэпидемических мероприятий.

Биоинформатические методы, применяемые для изучения эпидемиологии ВИЧ-инфекции, основаны на определении генетического сходства вирусов. Сразу после заражения донор и реципиент имеют генетически идентичные варианты ВИЧ, однако вскоре, ввиду высокой изменчивости вируса, возникает генетическое различие, которое увеличивается с течением времени. Поэтому высокое генетическое сходство вирусов указывает на то, что ВИЧ-инфицированные являются звеньями одной эпидемиологической цепи. Так, у большинства эпидемиологически связанных ВИЧ-инфицированных пациентов генетическое сходство вирусов составляет >98% [121].

Группа людей с диагностированной ВИЧ-инфекцией, имеющих схожие варианты вирусов, носит название кластера передачи ВИЧ-1 [39]. Выявление кластеров вируса с помощью биоинформатических методов, в том числе филогенетического анализа, позволяет установить эпидемиологические цепи передачи ВИЧ. Помимо этого, благодаря филодинамическим и филогеографическим методам, удастся оценить особенности распространения вируса во времени и в пространстве, соответственно.



Использование молекулярно-биологических и биоинформатических методов в сочетании с эпидемиологическими данными позволяет:

- определить происхождение вируса, наиболее близкого общего предка (MRCA, most recent common ancestor) и его время существования (TMRCА, time to most recent common ancestor) [127, 138]
- изучить особенности распространения ВИЧ в определенных группах пациентов (в зависимости от пути передачи, возраста, опыта терапии, стадии заболевания, географических характеристик) и определить уязвимые группы населения и территории, в которых вирус передается наиболее активно [32, 33, 49, 58, 96, 122, 128, 130]
- изучить особенности распространения ЛУ-вариантов вируса (определить источник ЛУ-вариантов ВИЧ, профиль передаваемых мутаций резистентности, а также выявить группы пациентов и регионы, в которых наиболее широко и быстро распространяются ЛУ-варианты вируса) [47, 127, 129]
- уточнить эпидемиологические характеристики (пораженность, заболеваемость, время между заражением и постановкой диагноза, базовое репродуктивное число ( $R_0$ ), эффективное репродуктивное число ( $R_e$ )) [98, 124]
- расследовать очаги ВИЧ-инфекции, предположительно связанные с оказанием медицинской помощи [46, 92, 124]
- оценить эффективность проводимых профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий [64, 101, 124].

В настоящее время этот подход используется для осуществления контроля и принятия мер в практическом здравоохранении в США и Канаде. Так, центр по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) выпустил руководство, согласно которому необходимо собирать нуклеотидные последовательности ВИЧ, а также эпидемиологические данные о

пациентах и анализировать кластеры передачи вируса для определения особенностей распространения ВИЧ с целью предотвращения эпидемии [39].

При регулярном пополнении баз данных нуклеотидными последовательностями и сопутствующими эпидемиологическими данными можно проводить биоинформатические исследования в «реальном времени», что позволит своевременно обнаружить быстрорастущие кластеры вируса, выявить кто в настоящее время является источником новых случаев инфекции, а также обнаружить районы с повышенной заболеваемостью. Противоэпидемические мероприятия, направленные на выявленные группы пациентов, позволяют снизить появление новых случаев инфекции [99].

Применение биоинформатических методов в эпидемиологическом надзоре является экономически эффективным, поскольку используются нуклеотидные последовательности, полученные в рамках рутинного тестирования на ЛУ ВИЧ-1 [99].

Биоинформатические методы широко применяются также для уточнения особенностей распространения ЛУ-вариантов вируса, в частности с помощью анализа кластеров передачи вируса исследователи определяют источники резистентных вариантов ВИЧ-1 и факторы, влияющие на их распространение [106, 129].

Следует отметить, что для проведения биоинформатических исследований ключевым фактором является «плотность выборки» ВИЧ-инфицированных, для которых известны нуклеотидные последовательности ВИЧ. Так, при «плотности выборки» менее 10% достоверность и точность получаемых результатов значительно снижается. При «плотности выборки» 10% и выше кластеризация последовательностей начинает возрастать и достоверность результатов увеличивается [75].

На сегодняшний день в РФ молекулярно-биологические и биоинформатические методы совместно с эпидемиологическими данными широко используются только в эпидемиологическом расследовании очагов с целью обеспечения дополнительной доказательной базы при определении

связанности лиц-участников цепи передачи ВИЧ-инфекции [12]. Ограниченное применение биоинформатических методов в РФ для других целей преимущественно связано с низким охватом тестированием на ЛУ ВИЧ.

Таким образом, в связи с постоянным увеличением охвата пациентов АРВТ, можно ожидать повышения уровня распространения ЛУ ВИЧ-1, что ставит под угрозу достижения в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции в РФ и свидетельствует о необходимости усиления системы эпидемиологического надзора за распространением ЛУ-вариантов вируса.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Оценка развития эпидемии ВИЧ-инфекции путем секвенирования ВИЧ-1 и биоинформатического анализа молекулярных и эпидемиологических данных в отдельно взятом регионе Российской Федерации».

Исследование являлось поперечным, неинтервенционным, эпидемиологическим, с включением ретроспективной модели и вторичным анализом информации, находящейся в базе данных БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД» (далее - центр СПИД).

Настоящая работа проводилась в период с 2018 по 2021 гг. В исследование были включены ВИЧ-инфицированные пациенты, состоящие на диспансерном учете и получающие помощь в центре СПИДа, для которых была известна информация о наличии или отсутствии опыта приема АРВП, пола пациента и года первого положительного результата иммунного блоттинга. А также пациенты, для которых были получены нуклеотидные последовательности в ходе рутинного тестирования на ЛУ ВИЧ-1 в период с 2016 по 2021 гг. в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Запланированный объем выборки должен был составить не менее 25% от количества лиц, живущих с ВИЧ в данном регионе на момент начала проведения исследования для получения достоверных результатов кластерного анализа [75].

Исследование носило комплексный многоэтапный характер и включало в себя эпидемиологические, молекулярно-биологические, биоинформатические и статистические методы, кратко представленные в таблице 1.

Таблица 1 – Материалы и методы исследования

| Направление исследования                                                                                                                 | Характеристика материалов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Количество               | Типы и методы исследования                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оценка динамики уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией и охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ в Орловской области | Анализ официальных статистических форм: форма №61 Министерства здравоохранения «Сведения о ВИЧ-инфекции», форма №4 Роспотребнадзора «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», отчеты и аналитические справки о работе эпидемиологического отдела БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», информационные бюллетени Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом. | 2635 случаев заболевания | Эпидемиологический (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel) |

Продолжение таблицы 1

| Направление исследования                             | Характеристика материалов                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Количество             | Типы и методы исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов  | Медицинские карты амбулаторного больного, электронная база данных БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД»                                                                                                                                                                                                      | 899 ВИЧ-инфицированных | Эпидемиологический (описательный методический прием); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Секвенирование значимой доли ЛЖВ в Орловской области | Биологический материал – плазма крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном учете в БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», для которых была известна информация о наличии или отсутствии опыта приема АРВП, пола пациента и года первого положительного результата иммунного блоттинга. | 901 образец            | Молекулярно-биологические (ПЦР в режиме реального времени, секвенирование); биоинформатические («ДЕОНА» (версии 1.2.3, 1.7.0), WHO BCCfE HIVDR QC ( <a href="http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/">http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/</a> ), CPR (Calibrated population resistance tool) ( <a href="https://hivdb.stanford.edu/cpr/">https://hivdb.stanford.edu/cpr/</a> )) |

## Продолжение таблицы 1

| Направление исследования                                                                   | Характеристика материалов                                                                                     | Количество                           | Типы и методы исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Характеристика генетических вариантов ВИЧ-1                                                | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные в ходе настоящего исследования, прошедшие контроль качества | 899 нуклеотидных последовательностей | Биоинформатические (HIVdb (v. 9.1) ( <a href="https://hivdb.stanford.edu">https://hivdb.stanford.edu</a> )), REGA HIV-1 Subtyping Tool (v. 3.0) ( <a href="http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/">http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/</a> ), HIV BLAST ( <a href="https://www.hiv.lanl.gov">https://www.hiv.lanl.gov</a> )); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel) |
| Распространенность ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта приема АРВП | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные в ходе настоящего исследования, прошедшие контроль качества | 545 нуклеотидных последовательностей | Биоинформатические (HIVdb (v. 9.1) ( <a href="https://hivdb.stanford.edu">https://hivdb.stanford.edu</a> )), CPR (Calibrated population resistance tool) ( <a href="https://hivdb.stanford.edu/cpr/">https://hivdb.stanford.edu/cpr/</a> ); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel)                                                                                                                                                              |

Продолжение таблицы 1

| Направление исследования                                                                  | Характеристика материалов                                                                                     | Количество                           | Типы и методы исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Распространенность ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов с опытом приема АРВП | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные в ходе настоящего исследования, прошедшие контроль качества | 354 нуклеотидных последовательностей | Биоинформатический (HIVdb (v. 9.1) ( <a href="https://hivdb.stanford.edu/">https://hivdb.stanford.edu/</a> )); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel)                                                                                                                                            |
| Факторы риска, ассоциированные с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1                    | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные в ходе настоящего исследования, прошедшие контроль качества | 899 нуклеотидных последовательностей | Статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel)                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Анализ кластеров передачи ВИЧ-1 в Орловской области                                       | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, полученные в ходе настоящего исследования, прошедшие контроль качества | 899 нуклеотидных последовательностей | Биоинформатические (HMMR-метод выравнивания последовательностей ( <a href="https://www.hiv.lanl.gov/">https://www.hiv.lanl.gov/</a> ), BioEdit 7.0.9.0, MEGA6, iTOL ( <a href="https://itol.embl.de/">https://itol.embl.de/</a> ), Cluster Picker 1.2.3); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel) |



Продолжение таблицы 1

| Направление исследования             | Характеристика материалов                                                                                                                                                                                                                                                  | Количество                            | Типы и методы исследования                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анализ кластеров передачи ВИЧ-1 в РФ | Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, выгруженные из Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП ( <a href="http://www.hivresist.ru/">http://www.hivresist.ru/</a> ) от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в различных регионах РФ, прошедшие контроль качества | 1410 нуклеотидных последовательностей | Биоинформатические (HMMR метод выравнивания последовательностей ( <a href="https://www.hiv.lanl.gov/">https://www.hiv.lanl.gov/</a> ), BioEdit 7.0.9.0, MEGA6, iTOL ( <a href="https://itol.embl.de/">https://itol.embl.de/</a> ), Cluster Picker 1.2.3); статистические (IBM SPSS Statistics v. 21.0, Microsoft Excel) |

### Эпидемиологический метод

*Сбор и анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и Орловской области.* Изучены закономерности развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции за период исследования (с 2018 по 2021 гг.). Оценка параметров эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ и Орловской области включала ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

В качестве источников данных о качественных и количественных показателях эпидемического процесса, а также показателях охвата оказанием

медицинской помощи и лечением ЛЖВ были использованы официальные статистические формы: форма №61 Министерства здравоохранения «Сведения о ВИЧ-инфекции», форма №4 Роспотребнадзора «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», отчеты и аналитические справки о работе эпидемиологического отдела БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД», информационные бюллетени Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Для каждого года исследования производился сбор следующих данных:

- Общая численность населения;
- Количество обследованных на ВИЧ;
- Число впервые выявленных случаев заболевания;
- Удельный вес путей инфицирования ВИЧ-позитивных лиц;
- Поло-возрастная и социальная структура ВИЧ-инфицированных;
- Кумулятивное количество ЛЖВ;
- Смертность среди ВИЧ-инфицированных;
- Количество ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учете;
- Количество ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ;
- Количество ВИЧ-инфицированных с подавленной ВН;
- Основные схемы АРВТ, применяемые для лечения ВИЧ-инфекции.

*Формирование выборочной совокупности.* Пациенты были включены в исследование последовательно, во время выполнения рутинных визитов в центр СПИД. Набор пациентов производился исполняющим обязанности главного врача центра СПИД Абашиной Наталией Дмитриевной и заведующей отделением

профилактики, врачом-эпидемиологом центра СПИД Сидориной Юлией Николаевной.

Исследуемая популяция включала следующие группы:

- Пациенты, которым был поставлен диагноз ВИЧ-инфекции в период проведения исследования
- Пациенты с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, находящиеся на диспансерном наблюдении в период проведения исследования
- Пациенты с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, сдавшие кровь до начала проведения данного исследования для тестирования ЛУ ВИЧ-1 в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Общее количество пациентов составило 901.

Критерии включения

- Диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный в соответствии с национальными клиническими протоколами.
- Наличие, либо возможность сбора обязательного перечня данных о пациенте (пол, дата первого положительного результата иммунного блоттинга, опыт приема АРВП).

Критерии невключения:

- Концентрация РНК ВИЧ-1  $< 500$  копий/мл. В случае отсутствия информации о концентрации РНК ВИЧ на момент взятия крови, рекомендовалось ориентироваться на предыдущий результат измерения вирусной нагрузки. В случае отсутствия результатов предыдущих измерений концентрации РНК ВИЧ и отсутствия у пациента опыта приема АРВП в течение последнего месяца, рекомендовалось включение пациента в исследование.

Критерии исключения:

- Концентрация РНК ВИЧ-1  $< 500$  копий/мл, полученная в образце плазмы крови, собранном для проведения исследования.

Каждому пациенту, подписавшему форму информированного согласия, был присвоен индивидуальный регистрационный номер. Информированное согласие было получено для всех пациентов или их законных представителей (если пациенту на момент исследования было менее 18 лет) на скрининге ВИЧ до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием (Приложение 1).

*Этические вопросы.* Настоящее неинтервенционное эпидемиологическое исследование было проведено в соответствии с законами РФ. На исследование было получено одобрение локального этического комитета ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Исследование было проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации [150], Федерального закона от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» [15], руководства по надлежащей эпидемиологической практике (GEP) и «Международного этического руководства по проведению эпидемиологических исследований» СММНО.

На настоящее исследование не распространяются требования о соответствии правилам надлежащей клинической практики (GCP).

Для сохранения конфиденциальности участников, данные, способные идентифицировать участников (ФИО, паспортные данные, точное место жительства), не собирались. С целью защиты персональных данных каждому пациенту и связанным с ним записям исследования в центре СПИД был присвоен уникальный номер.

*Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов.* Для оценки соответствия пациентов критериям включения/невключения производилась проверка наличия обязательных данных о пациенте (пол, дата первого положительного результата иммунного блоттинга, опыт приема АРВП), либо возможность их получения путем опроса пациента, а также из медицинских карт пациентов. В случае если все обязательные параметры известны, производился сбор следующих данных:

- Пол,

- Дата рождения,
- Место проживания (регион, город),
- Регион, в котором предположительно произошло заражение ВИЧ (страна, административно-территориальная единица),
- Дата первого положительного результата иммунного блоттинга,
- Стадия ВИЧ-инфекции,
- Код обследования на ВИЧ,
- Код заражения ВИЧ,
- Путь инфицирования,
- Опыт приема АРВП («да/нет»). При наличии опыта - схема терапии, дата назначения и приверженность лечению,
- Вирусная нагрузка на момент взятия крови для исследования,
- Количество CD4+ Т-лимфоцитов,
- Дата забора крови образца, использованного для исследования,
- Дата включения пациента в исследование.

Сбор клинических и эпидемиологических данных о пациентах производился исполняющим обязанности главного врача центра СПИД Абашиной Наталией Дмитриевной и заведующей отделением профилактики, врачом-эпидемиологом центра СПИД Сидориной Юлией Николаевной.

После сбора клинические и эпидемиологические данные о пациентах были внесены в электронную базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (<https://ruhiv.ru/>) в деперсонифицированном виде.

Исследуемая группа включала 901 ВИЧ-инфицированного пациента, состоящего на диспансерном учете в центре СПИД. Для всех пациентов были

получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1. Контроль качества прошли нуклеотидные последовательности от 899 ВИЧ-инфицированных. Все дальнейшие исследования были выполнены для этих пациентов, в частности анализ клинических и эпидемиологических данных.

На момент забора крови 354 (39,4%) участника исследования получали АРВП и 545 (60,6%) не имели опыта приема АРВП.

В таблице 2 представлена клинико-эпидемиологическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, а также отдельно в зависимости от наличия опыта приема АРВП.

Образцы от пациентов были забраны в период с 2016 по 2021 гг. Основная часть (78,2%) в 2018-2019 гг. (таблица 2).

Медиана возраста пациентов на момент забора крови для проведения исследования была схожей для обеих выборок и составила 37 (33-42) и 36 (31-42) лет для пациентов с опытом терапии и без него, соответственно. Выборка пациентов с опытом терапии включала, в том числе 6 (1,7%) ВИЧ-инфицированных менее 18 лет.

Большая часть ВИЧ-инфицированных в обеих группах была мужского пола (57,0%), 196 (55,4%) пациентов из группы с опытом терапии и 316 (58,0%) ВИЧ-инфицированных без опыта АРВТ.

Для основной части пациентов (97,2%) был известен предполагаемый путь передачи ВИЧ. В обеих группах преобладал половой путь передачи (65,0%: 56,4% — гетеросексуальный, 0,8% — гомосексуальный, 7,8% — без уточнения). У 31,5% пациентов был установлен парентеральный путь заражения ВИЧ-1 при внутривенном введении наркотиков. У 7 пациентов в группе с опытом АРВТ был установлен вертикальный путь передачи ВИЧ-1. В целом распределение по предполагаемым путям передачи среди пациентов с опытом и без опыта АРВТ было равномерным, за исключением вертикального пути передачи (таблица 2).

Таблица 2 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов

| <b>Характеристика</b>                                             | <b>Пациенты с опытом АРВТ</b> | <b>Пациенты без опыта АРВТ</b> | <b>Все</b>    |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|
| <b>Количество пациентов</b>                                       | 354                           | 545                            | 899           |
| <b>Средний возраст, лет (IQR)</b>                                 | 37 (33-42)                    | 36 (31-42)                     | 37 (32-42)    |
| <b>Пол, n (%)</b>                                                 |                               |                                |               |
| <b>Мужской</b>                                                    | 196 (55,4)                    | 316 (58,0)                     | 512 (57,0)    |
| <b>Женский</b>                                                    | 158 (44,6)                    | 229 (42,0)                     | 387 (43,0)    |
| <b>Путь передачи, n (%)</b>                                       |                               |                                |               |
| <b>Половой (гетеросексуальный)</b>                                | 177 (50,0)                    | 330 (60,6)                     | 507 (56,4)    |
| <b>Половой (гомосексуальный)</b>                                  | 1 (0,3)                       | 6 (1,1)                        | 7 (0,8)       |
| <b>Половой (без уточнения)</b>                                    | 46 (13,0)                     | 24 (4,4)                       | 70 (7,8)      |
| <b>Парентеральный (наркотический)</b>                             | 116 (32,8)                    | 167 (30,6)                     | 283 (31,5)    |
| <b>Вертикальный</b>                                               | 7 (2,0)                       | 0                              | 7 (0,8)       |
| <b>Нет данных</b>                                                 | 7 (2,0)                       | 18 (3,3)                       | 25 (2,8)      |
| <b>Вирусная нагрузка (log<sub>10</sub> коп/мл), медиана (IQR)</b> | 4,2 (3,7-4,9)                 | 4,6 (4,0-5,2)                  | 4,5 (3,9-5,1) |
| <b>Год забора крови, n (%)</b>                                    |                               |                                |               |
| <b>2016</b>                                                       | 22 (6,2)                      | 0                              | 22 (2,4)      |
| <b>2017</b>                                                       | 35 (9,9)                      | 0                              | 35 (3,9)      |
| <b>2018</b>                                                       | 139 (39,3)                    | 341 (62,6)                     | 480 (53,4)    |
| <b>2019</b>                                                       | 110 (31,1)                    | 113 (20,7)                     | 223 (24,8)    |
| <b>2020</b>                                                       | 6 (1,7)                       | 0                              | 6 (0,7)       |
| <b>2021</b>                                                       | 42 (11,9)                     | 91 (16,7)                      | 133 (14,8)    |

При стратификации пациентов по полу (рисунок 6) было установлено, что среди мужчин преобладали парентеральный (43,4%) и гетеросексуальный (36,7%) пути передачи ВИЧ-1. В 13,7% случаев пациенты мужского пола не уточнили реализацию гомо- или гетеросексуального контакта при половом пути передачи. Среди женщин доминирующим путем передачи был установлен половой (гетеросексуальный) (82,4%) и лишь в 15,8% заражение произошло в результате внутривенного введения наркотиков. Таким образом, половой

(гетеросексуальный) путь передачи чаще был установлен у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского ( $p < 0,001$ ), а парентеральный путь передачи, наоборот, у пациентов мужского пола, чем у женского ( $p < 0,001$ ).

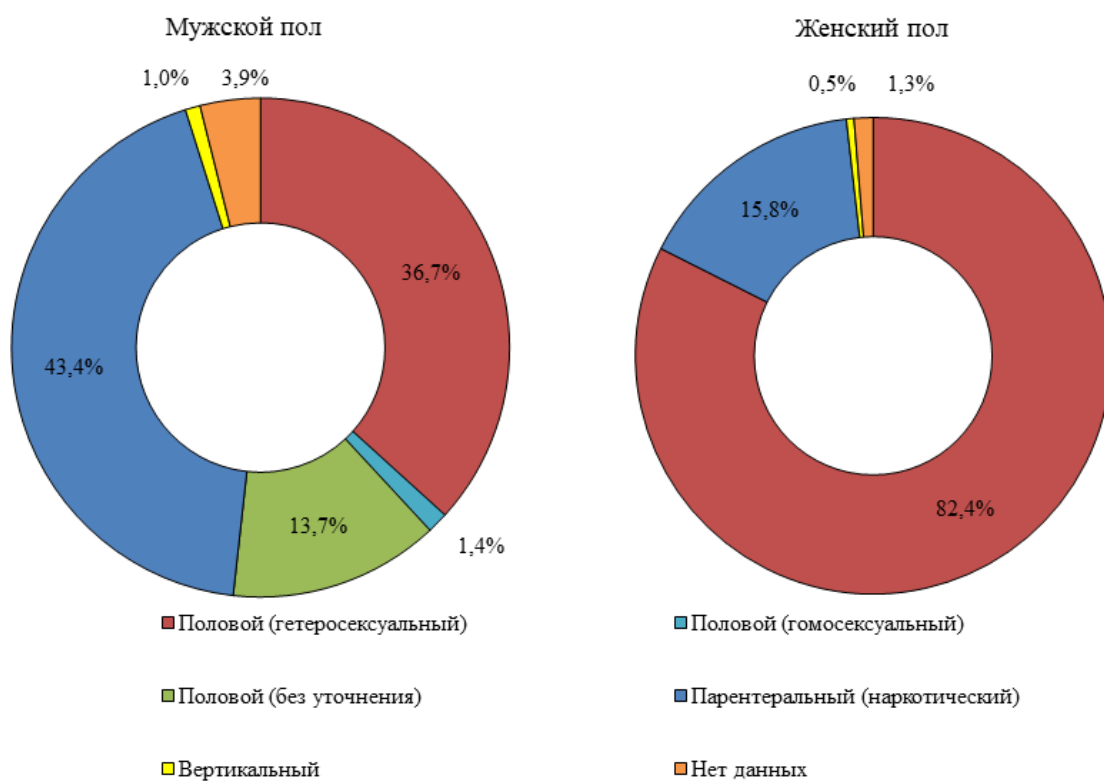


Рисунок 6 – Распределение путей передачи по полу пациентов

В исследуемой группе средний возраст выявления ВИЧ-инфекции (согласно данным первого положительного результата иммунного блоттинга) составил 32,9 лет: 32,1 у женщин и 33,4 у мужчин.

Диагноз ВИЧ-инфекции у пациентов был получен в период с 1999 по 2021 гг., преимущественно для пациентов с опытом терапии в 2015-2017 гг., и для пациентов без опыта АРВТ в 2015-2019 гг. и 2021 г. (рисунок 7).



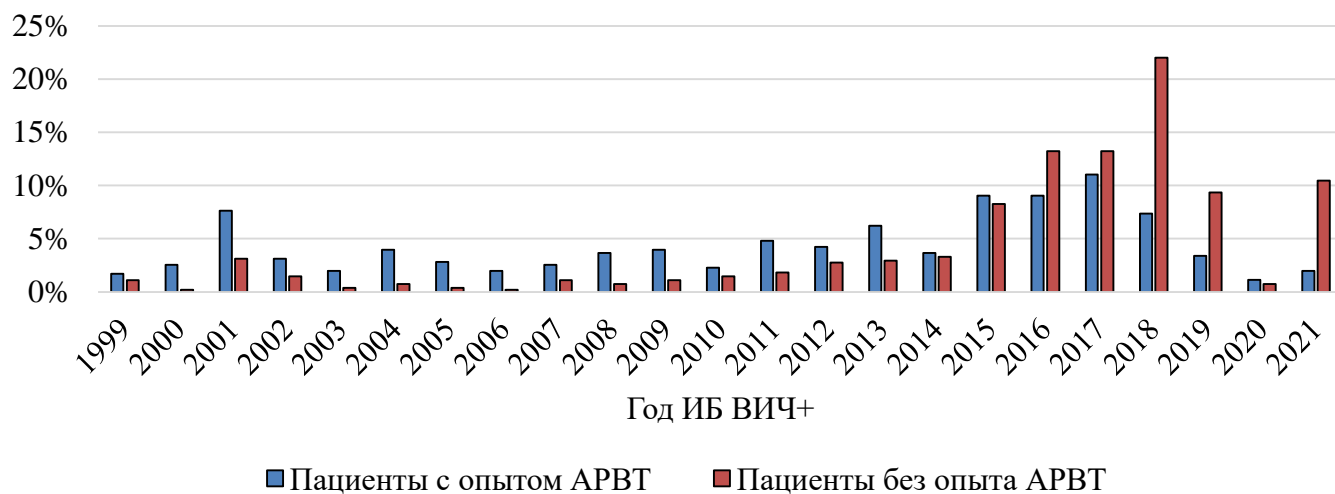


Рисунок 7 – Распределение пациентов по году первого положительного иммунного блоттинга

У основной доли пациентов с первыми положительными результатами иммунного блоттинга, полученными в период с 1999 по 2002 гг. был установлен парентеральный путь передачи при внутривенном введении наркотиков (рисунок 8). У пациентов с положительными результатами иммунного блоттинга, полученными, начиная с 2003 г., доминирующим путём передачи был половой (гетеросексуальный), за исключением 2015 г., где у значимой доли пациентов (50,6%) был установлен парентеральный (наркотический) путь заражения.

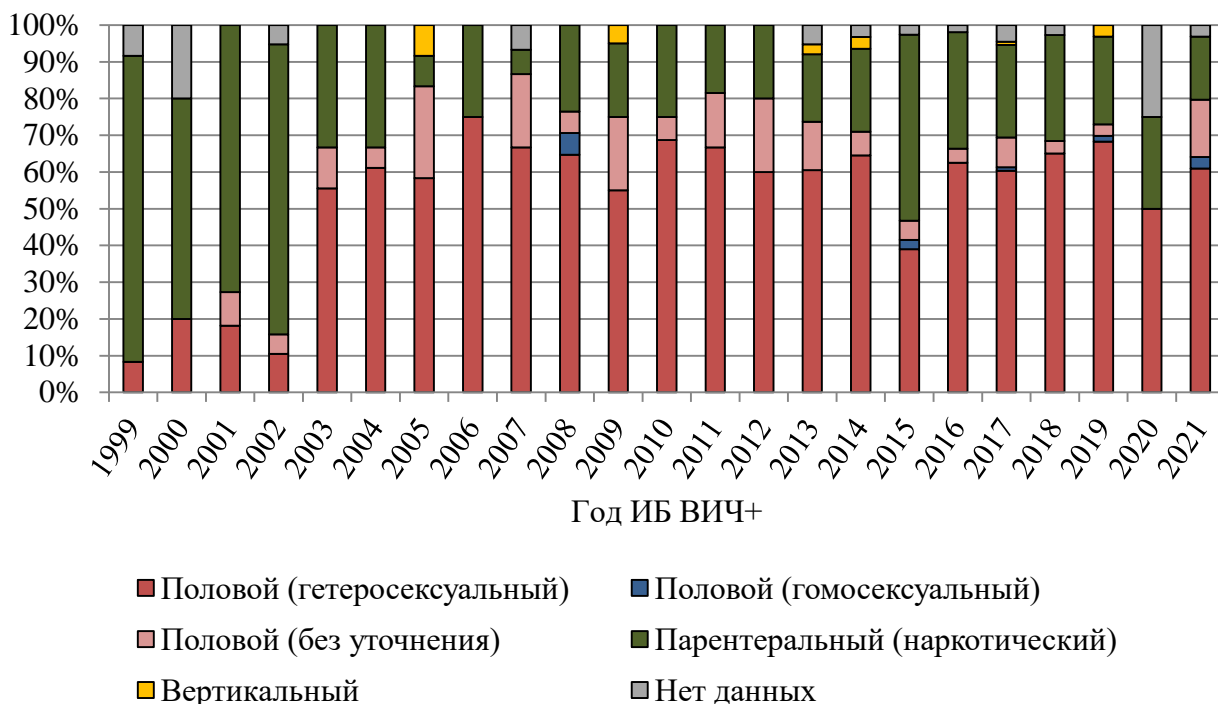


Рисунок 8 – Распределение путей передачи по году первого положительного иммунного блоттинга

Таким образом, по основным эпидемиологическим характеристикам выборка пациентов, включенных в исследование, соответствовала популяции ЛЖВ в РФ и Орловской области.

### Молекулярно-биологические методы исследования

*Взятие и подготовка биологического материала для ПЦР-исследования и секвенирования.* Забор крови для исследования и преаналитический этап выполнялись в соответствии со следующими рекомендациями:

- в направлении и на этикетке пробирки указывать индивидуальный регистрационный номер пациента,
- производить забор крови в вакуумные пробирки с К2/К3 ЭДТА (крышка пробирки фиолетовая). Не позднее 2 минут от момента заполнения пробирки перемешать содержимое пробирки аккуратным переворачиванием,

- хранение образцов крови в первичных пробирках проводить вертикально в штативе при комнатной температуре не более 2 часов, при температуре 2-8 градусов не более 24 часов,
- для отбора плазмы крови провести центрифугирование в течение 15 минут при 1.500g,
- перенос плазмы крови осуществлять в пробирки типа эппендорф объемом 1,5 мл,
- хранение образцов плазмы осуществлять при температуре не выше - 70 градусов Цельсия,
- транспортировку плазмы осуществлять при отрицательной температуре не допуская размораживания,
- требуемый объем плазмы для исследования – не менее 0,5 мл.

В исследовании также использовали ранее собранные клинические образцы плазмы или сыворотки крови. В этом случае минимально допустимый объем плазмы/сыворотки крови составлял 0,2 мл.

*Измерение концентрации РНК ВИЧ-1.* В случае отсутствия информации о концентрации РНК ВИЧ-1 в образце, собранном от пациента, принимающего АРВП, образец подвергался исследованию по оценке вирусной нагрузки в соответствии с клиническими протоколами. Данное исследование проводилось с использованием набора реагентов на основе метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени «АмплиСенс® ВИЧ-монитор-FRT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) согласно инструкции производителя.

Пациенты, в образцах которых была обнаружена концентрация РНК ВИЧ менее 500 копий/мл, были исключены из исследования.

*Исследование генома ВИЧ-1 методом секвенирования.* Клинические образцы плазмы/сыворотки крови, собранные от пациентов во время исследования для проведения рутинных диагностических исследований (измерение концентрации CD4-лимфоцитов, измерение концентрации РНК ВИЧ-1), либо собранных ранее (для проведения ИФА, ИБ, ПЦР) были использованы для определения нуклеотидной последовательности (секвенирования) ВИЧ-1.

Экстракцию РНК ВИЧ-1 из плазмы/сыворотки крови и секвенирование амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253-3368 н.п. относительно референсного штамма HXB2, GenBank #K03455) осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США) согласно инструкции производителя, либо с помощью высокопроизводительного метода секвенирования с использованием секвенатора следующего поколения MiSeq (Illumina, США).

Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версии 1.2.3, 1.7.0) (ООО РМБит).

Все нуклеотидные последовательности подвергались контролю качества, который проводили с использованием инструментов WHO BCCfE HIVDR QC ([http://pssm.cfenet.ubc.ca/who\\_qc/](http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/)) и CPR (Calibrated population resistance tool) (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>).

### **Биоинформатические методы исследования**

*Определение ЛУ ВИЧ-1.* Для выявления мутаций резистентности и определения прогностической ЛУ ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 9.1) (<https://hivdb.stanford.edu/>), согласно которой каждой мутации и комбинации мутаций присваиваются баллы (drug

penalty score), характеризующие вероятность возникновения резистентности вируса к АРВП:

- 0-9 баллов – вирус чувствителен. Чаще всего это вирус «дикого» типа;
- 10-14 баллов – вирус имеет устойчивость потенциально-низкого уровня. Обнаружены мутации, вероятно свидетельствующие о применении АРВП в прошлом, но заметно не влияющие на эффективность АРВТ. Данный уровень учитывается как чувствительный согласно рекомендациям ВОЗ по оценке и интерпретации ЛУ ВИЧ-1 [148];
- 15-29 баллов – вирус имеет устойчивость низкого уровня. Вирусы имеют сниженную чувствительность к препаратам в экспериментах *in vitro* или пациенты, инфицированные данным вирусом, имеют субоптимальный вирусологический ответ на АРВТ;
- 30-59 баллов – вирус имеет средний уровень устойчивости. Чувствительность вируса к АРВП снижена, однако значительная противовирусная активность АРВП сохранена;
- более 60 баллов – вирус имеет высокий уровень устойчивости. Максимальное снижение чувствительности вируса в экспериментах *in vitro* или пациенты, инфицированные данным вирусом, не отвечают/слабо отвечают на лечение данным препаратом.

С помощью данного алгоритма была проведена оценка прогностической ЛУ ВИЧ-1 к:

- ингибиторам протеазы (ИП): атазанавиру (ATV), дарунавиру (DRV), фосампренавиру (FPV), индинавиру (IDV), лопинавиру (LPV), нелфинавиру (NFV), ритонавиру (RTV), саквинавиру (SQV), типранавиру (TPV);
- нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ): абакавиру (ABC), зидовудину (ZDV), ставудину (d4T), диданозину (ddI), эмтрицитабину (FTC), ламивудину (3TC), тенофовиру (TDF);

– нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ): доравирину (DOR), эфавирензу (EFV), этравирину (ETR), невирапину (NVP), рилпивирину (RPV).

Мутации резистентности и прогностическую ЛУ ВИЧ-1 к отечественному НИОТ фосфазиду (PhAZT) оценивали по ZDV.

Мутации резистентности к отечественному ННИОТ элсульфавирину (ESV) оценивали по результатам исследования [17] и согласно инструкции по применению препарата.

Для оценки надзорных мутаций из листов SDRM 2009 и 2014 гг. [51] использовали инструмент CPR (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>).

ЛУ ВИЧ-1 перед лечением (PDR), согласно руководству ВОЗ [146], считали как резистентность с баллами 15 и более к ННИОТ: EFV и NVP, ко всем препаратам НИОТ и к ИП: ATV, DRV и LPV.

*Определение генетических вариантов ВИЧ-1.* Для субтипирования ВИЧ-1 были использованы ресурсы HIVdb (v. 9.1) (<https://hivdb.stanford.edu/>) и REGA HIV-1 Subtyping Tool (v. 3.0) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>).

Для выявления суб-субтипа А6, а также в случае получения дискордантных результатов между двумя указанными инструментами, нуклеотидные последовательности дополнительно анализировали с помощью ресурса HIV BLAST международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>).

*Филогенетический анализ.* Выравнивание нуклеотидных последовательностей выполнялось с использованием онлайн инструмента международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>) HMMR методом, основанным на скрытой марковской модели.

Редактирование и обрезку выравненных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы BioEdit 7.0.9.0.

Филогенетический анализ проводили методом максимального правдоподобия (Maximum likelihood, ML) с bootstrap 100 и общей реверсивной

моделью (General Time Reversible, GTR) с инвариантными сайтами и гамма распределением (G+I) с использованием референсных последовательностей в программе MEGA6.

Подбор референсных нуклеотидных последовательностей был осуществлен с помощью ресурсов международной базы данных института Лос-Аламос (<https://www.hiv.lanl.gov>) и Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП (<http://www.hivresist.ru/>).

Визуализация результатов филогенетического анализа была проведена с помощью он-лайн инструмента iTOL (<https://itol.embl.de/>).

*Анализ кластеров передачи ВИЧ-1.* Кластеры передачи ВИЧ-1 были выявлены с помощью программного обеспечения Cluster Picker 1.2.3 [35] с порогом bootstrap 0,9 и порогом генетической дистанции 0,045 нуклеотидных замен на позицию (4,5%).

#### **Статистические методы исследования**

Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 21.0 и Microsoft Excel. Достоверность различий частот для несвязанных групп рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистическую значимость различий между количественными показателями оценивали с использованием двухстороннего точного теста Фишера (fisher exact test two-tailed). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ОХВАТ ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ЛЕЧЕНИЕМ ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

#### **3.1. Динамика уровня и структуры заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и Орловской области**

В рамках проведенной работы описана динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией (число новых выявленных случаев в пересчете на численность населения) на территории РФ и Орловской области за исследуемый период с 2018 по 2021 гг., продемонстрированная на рисунке 9.

По данным статистического наблюдения за исследуемый период с 2018 по 2021 гг. отмечается тенденция к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории РФ и Орловской области.

Так, с 2018 по 2021 гг. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ снизился в 1,4 раза с 102563 случаев до 71595 ( $p < 0,0001$ ) [4, 5]. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Орловской области за весь период исследования снизился схожим образом в 1,5 раза с 297 случаев до 196 ( $p < 0,0001$ ) [4, 5].



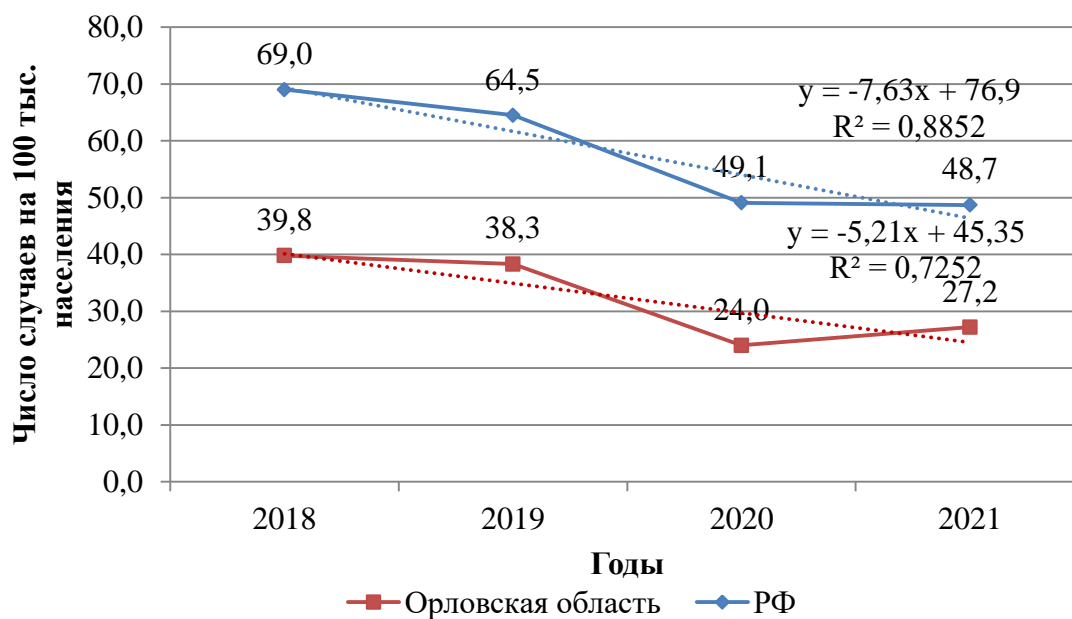


Рисунок 9 – Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации и Орловской области с 2018 по 2021 гг.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ снижалась на протяжении всего периода наблюдения с 2018 по 2021 гг. (таблица 3). В 2020 г. выявлена наиболее значительная абсолютная убыль - 15,4 случаев на 100 тыс. населения, при этом показатель темпа убыли составил - 23,9%. В период с 2020 по 2021 гг. заболеваемость в РФ значительно не изменилась.

Таблица 3 – Анализ динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации с 2018 по 2021 гг.

| Годы         | Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, на 100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль, на 100 тыс. населения | Темп роста/снижения, % | Темп прироста/убыли, % |
|--------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 2018         | 69,0                                                |                                                 |                        |                        |
| 2019         | 64,5                                                | -4,5                                            | 93,5                   | -6,5                   |
| 2020         | 49,1                                                | -15,4                                           | 76,1                   | -23,9                  |
| 2021         | 48,7                                                | -0,4                                            | 99,2                   | -0,8                   |
| среднее      | 57,8                                                | -6,8                                            | 89,0                   | -11,0                  |
| максимальное | 69,0                                                | -0,4                                            | 99,2                   | -0,8                   |
| минимальное  | 48,7                                                | -15,4                                           | 76,1                   | -23,9                  |

Основное снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Орловской области приходится на период с 2018 по 2020 гг. Так, заболеваемость снизилась в 1,7 раз ( $p < 0,0001$ ) с темпом убыли 37,3% (Таблица 4). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Орловской области незначительно увеличилась с 24,0 случаев на 100 тыс. населения в 2020 г. до 27,2 в 2021 г. с максимальным темпом прироста 13,3%. Однако показатель заболеваемости в 2021 г. не превысил значение в 2019 г.

Таблица 4 – Анализ динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Орловской области с 2018 по 2021 гг.

| Годы         | Заболеваемость ВИЧ-инфекцией, на 100 тыс. населения | Абсолютный прирост/убыль, на 100 тыс. населения | Темп роста/снижения, % | Темп прироста/убыли, % |
|--------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 2018         | 39,8                                                |                                                 |                        |                        |
| 2019         | 38,3                                                | -1,5                                            | 96,2                   | -3,8                   |
| 2020         | 24,0                                                | -14,3                                           | 62,7                   | -37,3                  |
| 2021         | 27,2                                                | 3,2                                             | 113,3                  | 13,3                   |
| среднее      | 32,3                                                | -4,2                                            | 88,1                   | -11,9                  |
| максимальное | 39,8                                                | 3,2                                             | 113,3                  | 13,3                   |
| минимальное  | 24,0                                                | -14,3                                           | 62,7                   | -37,3                  |

Обнаруженная тенденция к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией, как в РФ, так и в Орловской области, вероятно, не отражает реальную ситуацию и связано с сокращением объема обследований на ВИЧ и снижением обращаемости пациентов в медицинские организации в период эпидемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией [5].

Поскольку ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, а число новых случаев заболевания превышает число умерших, продолжает расти пораженность населения ВИЧ-инфекцией.

Пораженность ВИЧ-инфекцией в РФ увеличилась в 1,1 раз с 686,2 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. до 782,0 в 2021 г., что составляет 0,8% от всего населения страны (147,2 млн в 2021 г.) [4, 5, 22].

Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в Орловской области так же имел тенденцию к повышению. Так, пораженность ВИЧ-инфекцией в исследуемом регионе увеличилась в 1,2 раза с 300,6 случаев на 100 тыс. населения в 2018 г. до 373,2 в 2021 г., что составляет 0,4% от всего населения Орловской области (714094 в 2021 г.) [4, 5, 22].

В результате оценки динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди пациентов с различными путями передачи ВИЧ, было установлено, что в РФ и Орловской области в исследуемый период основным путем передачи ВИЧ среди впервые выявленных больных был половой путь, реализуемый посредством гетеросексуальных контактов.

Согласно статистическим формам, в РФ отмечено увеличение доли лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах с 57,5% в 2018 г. до 67,8% в 2021 г. (рисунок 10). Доля лиц, инфицированных парентеральным путем в результате внутривенного введения наркотиков, в исследуемый период, напротив, уменьшилась с 39,0% в 2018 г. до 27,8% в 2021 г. Доля инфицированных ВИЧ при гомосексуальных контактах увеличилась с 2,5% в 2018 г. до 3,0% в 2021 г.

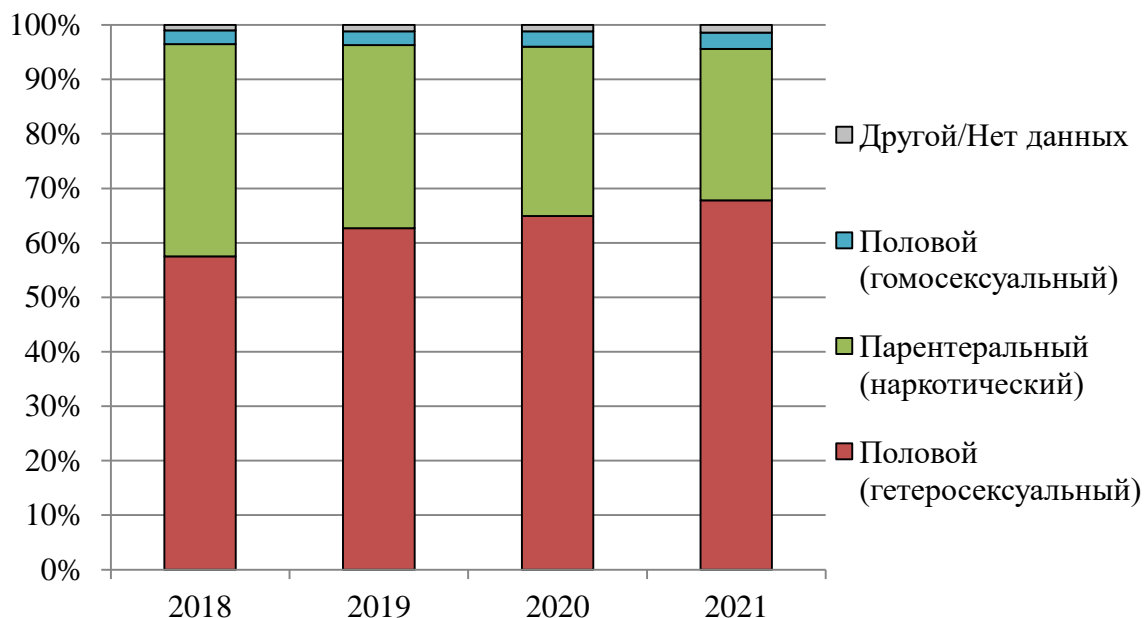


Рисунок 10 – Распределение новых случаев ВИЧ-инфекции по основным путям передачи ВИЧ в Российской Федерации

Согласно данным полицевого учета пациентов с ВИЧ-инфекцией в Орловской области, среди впервые выявленных в 2021 г. преобладающим путем заражения являлся половой путь, реализуемый посредством гетеросексуальных контактов (60,6%), а доля пациентов, инфицированных при внутривенном введении наркотиков, составила лишь 8,1% (рисунок 11). В то время как в 2018 г. доля впервые выявленных пациентов, инфицированных при гетеросексуальных контактах, была ниже и составила 45,6%, а доля пациентов, инфицированных путем внутривенного введения наркотиков, была значительно выше и составила 37,0%. Доля пациентов, инфицированных при гомосексуальных контактах, не изменилась и составила 1,3% в 2018 и 1,5% в 2021 г. среди впервые выявленных больных.

Таким образом, в настоящее время ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и стала активно распространяться в общей популяции путем половой (гетеросексуальной) передачи.

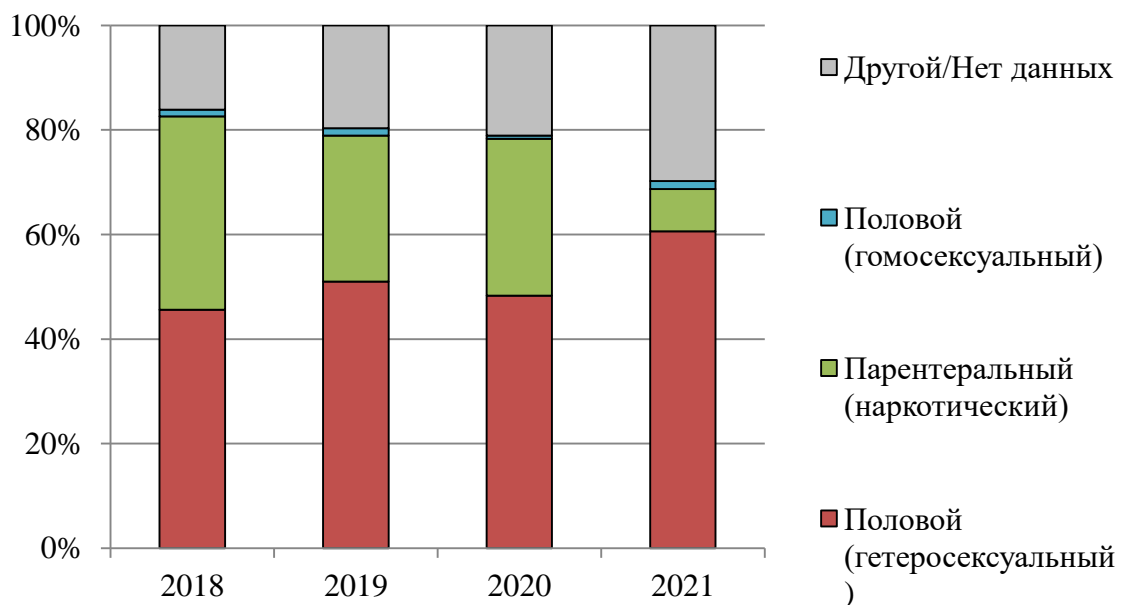


Рисунок 11 – Распределение новых случаев ВИЧ-инфекции по основным путям передачи ВИЧ в Орловской области

Среди общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в 2018 г., мужчины составили 62,7% в РФ и 70,9% в Орловской области. В 2021 г. доля ВИЧ-инфицированных лиц мужского пола снизилась до 56,7% в РФ и 58,9% в Орловской области [4, 5].

В соответствии с данными, предоставленными ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, в 2021 г. показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных составил 0,35%, таким образом, эпидемия ВИЧ-инфекции в Орловской области находится в концентрированной стадии.

В результате оценки кумулятивного числа зарегистрированных/выявленных ВИЧ-позитивных и кумулятивного числа умерших среди ВИЧ-инфицированных за исследуемый период было установлено, что доля умерших ВИЧ-инфицированных от разных причин увеличилась с 2018 по 2021 гг. в РФ на 3,1%. Данный показатель также увеличился и в Орловской области на 4,8% (рисунок 12).



Рисунок 12 – Кумулятивное число зарегистрированных/выявленных ВИЧ-позитивных и кумулятивное число умерших среди ВИЧ-инфицированных Орловской области с 2018 по 2021 гг.

Таким образом, в результате оценки динамики заболеваемости в РФ и Орловской области в исследуемый период с 2018 по 2021 гг. отмечено снижение показателя. При этом основное снижение заболеваемости приходится на период с 2018 по 2020 гг., как в РФ (в 1,4 раза с темпом убыли 23,9%), так и в Орловской области (в 1,7 раз с темпом убыли 37,3%).

Пораженность ВИЧ-инфекцией в исследуемый период увеличилась в РФ в 1,1 раз и в Орловской области в 1,2 раза за счет ежегодного выявления новых случаев инфицирования.

В РФ и Орловской области отмечено схожее изменение в структуре путей передачи ВИЧ среди вновь выявленных пациентов: увеличилась доля лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах и, напротив, уменьшилась при внутривенном введении психоактивных веществ.

В период исследования в Орловской области и в целом по стране снизилась доля мужчин среди общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции, что свидетельствует об активном вовлечении женщин в эпидемический процесс.

Несмотря на то, что заболеваемость и пораженность населения ВИЧ-инфекцией в Орловской области ниже в среднем в 1,8 и 2,2 раза, чем в РФ, соответственно, отмечены схожие тренды в динамике основных показателей эпидемического процесса, заболеваемости, пораженности, смертности, схожее изменение в структуре основных путей передачи ВИЧ.

Принимая во внимание тот факт, что для достоверных результатов анализа кластеров передачи ВИЧ-1 необходимо получить нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 от значимой доли ЛЖВ, Орловская область является оптимальной моделью для проведения пилотного исследования в РФ.

### **3.2. Охват оказанием медицинской помощи и лечением лиц, живущих с ВИЧ, в Российской Федерации и Орловской области**

Доля обследованных на антитела к ВИЧ в РФ в 2018 г. составила 25,8% от среднегодовой численности постоянного населения страны (37940086 человек), в

2021 г. доля обследованных увеличилась и составила 28,8% (41927340 человек) [4, 5].

В Орловской области отмечен охват тестированием населения на ВИЧ ниже среднероссийского. Так, в 2018 г. было обследовано на ВИЧ 173331 человек, проживающих в исследуемом регионе, что составляет 23,4% населения региона, в 2021 г. охват тестированием практически не изменился и составил 23,9% (172045 человек) [4, 5]. Кроме того, согласно данным центра СПИД, в 2021 г. отмечалась высокая доля пациентов, выявленных на последних стадиях заболевания (38,8%), что свидетельствует о поздней диагностике ВИЧ-инфекции в регионе.

В результате оценки охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ в РФ в исследуемый период было установлено, что на диспансерном учете состояло 751712 ЛЖВ (74,6%) в 2018 г. и 803796 ЛЖВ (70,7%) в 2021 г. (рисунок 13). Отмечено увеличение охвата АРВТ ЛЖВ с 44,0% в 2018 г. до 58,1% в 2021 г. и увеличение доли ЛЖВ с подавленной вирусной нагрузкой с 34,3% в 2018 г. до 46,4% в 2021 г.

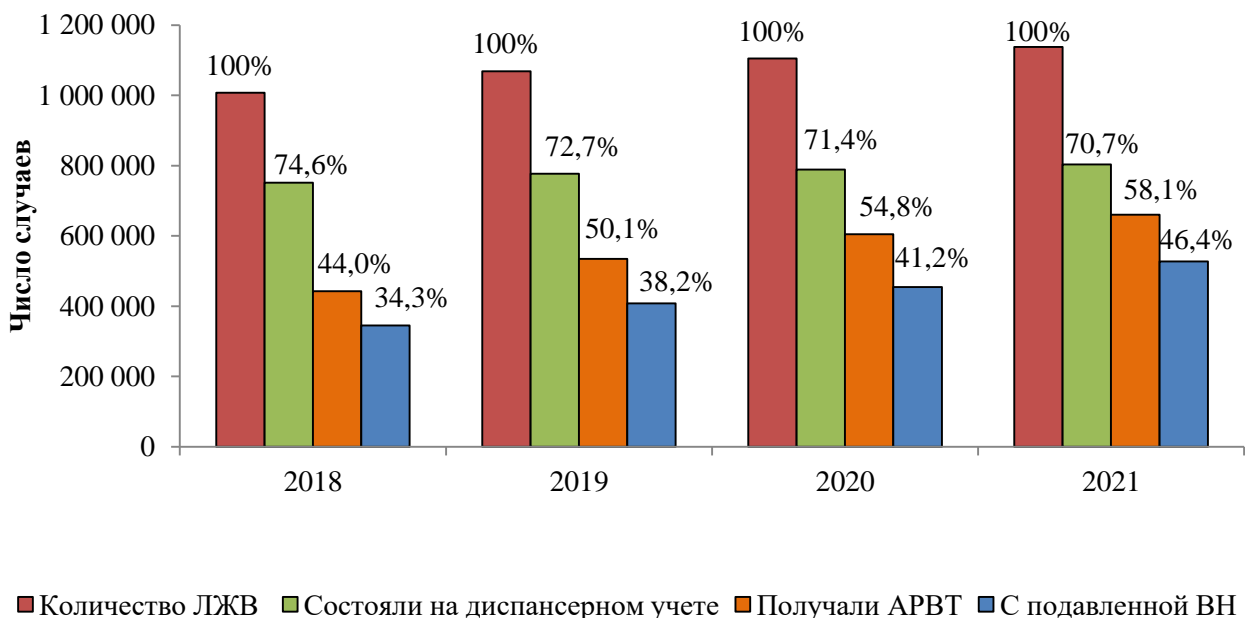


Рисунок 13 – Охват оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ в Российской Федерации с 2018 по 2021 гг.

По данным Минздрава РФ (форма федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека») в Орловской области в 2018 г. на диспансерном учете состояло 2012 ВИЧ-инфицированных, что составляет 86,9% от количества ЛЖВ в регионе. В 2021 г. данный показатель составил 89,9%. Получали АРВТ 1299 ВИЧ-инфицированных в 2018 г. и 1667 в 2021 г. Таким образом, охват терапией в 2018 г. составлял 64,6% от числа ВИЧ-инфицированных на диспансерном учете и 56,1% от числа ЛЖВ. Охват лечением в 2021 г. составил 69,6% от числа ВИЧ-инфицированных, состоявших на диспансерном учете, и 62,6% от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция. Подавленная ВН в 2018 г. была зарегистрирована у 78,9% пациентов на терапии и 44,3% от числа ЛЖВ. В 2021 г. неопределяемая ВН была достигнута у 1472 ВИЧ-инфицированных, то есть у 88,3% получавших АРВТ, и 55,2% от числа ЛЖВ в регионе.

Охват оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ в Орловской области, за весь период исследования представлен на рисунке 14.

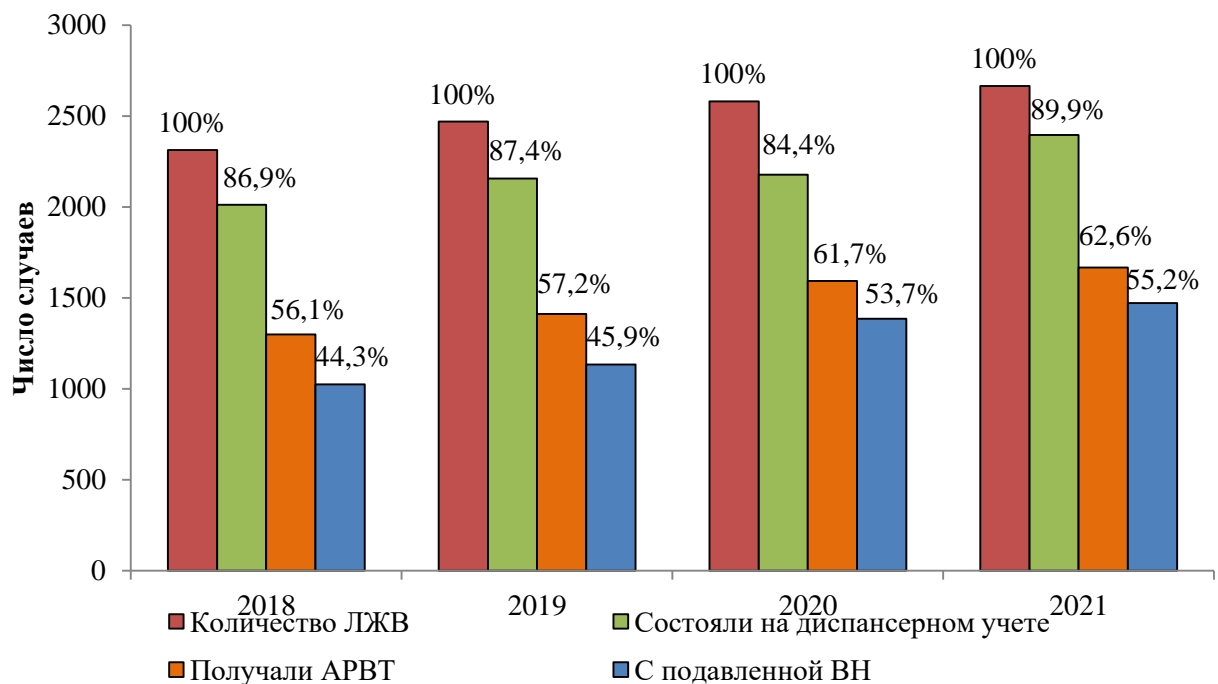


Рисунок 14 – Охват оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ в Орловской области с 2018 по 2021 гг.



Таким образом, в Орловской области охват населения тестированием на ВИЧ был ниже среднероссийского. Отмечена высокая доля пациентов, выявленных на последних стадиях заболевания.

За весь период исследования в Орловской области были достигнуты более высокие показатели охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ, чем в среднем по стране. Так, в начале исследования, в 2018 году на диспансерном учете состояло 74,6% и 86,9% ЛЖВ, получали АРВТ 44,0% и 56,1% ЛЖВ, подавленная вирусная нагрузка была у 34,3% и 44,3% ЛЖВ в РФ и Орловской области соответственно. В 2021 году данные показатели составили 70,7%-58,1%-46,4% в РФ и 89,9%-62,6%-55,2% в Орловской области.

В РФ отмечено ухудшение первого показателя охвата - постановка на диспансерный учет и улучшение всех остальных показателей. При этом в Орловской области за исследуемый период отмечено улучшение всех показателей охвата оказанием медицинской помощи и лечением ЛЖВ.

Однако, несмотря на увеличение числа ЛЖВ, получающих АРВТ, охват терапией и эффективность подавления ВН оставались недостаточными.

## ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1

В результате субтипирования было установлено, что на территории Орловской области наблюдается высокое разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1 (рисунок 15).

Доминирующим вариантом ВИЧ-1 был суб-субтип А6 (770; 85,7%). Вторым по распространенности генетическим вариантом была циркулирующая рекомбинантная форма CRF63\_02А6, которая встречалась с частотой 10,6%. Вирусы субтипа В встречались у пациентов исследуемой группы с частотой 2,4%. У 9 пациентов (1,0%) были обнаружены варианты вируса CRF02\_AG. В единичных случаях были определены циркулирующая рекомбинантная форма CRF03\_А6В (2; 0,2%) и субтип F (1; 0,1%).

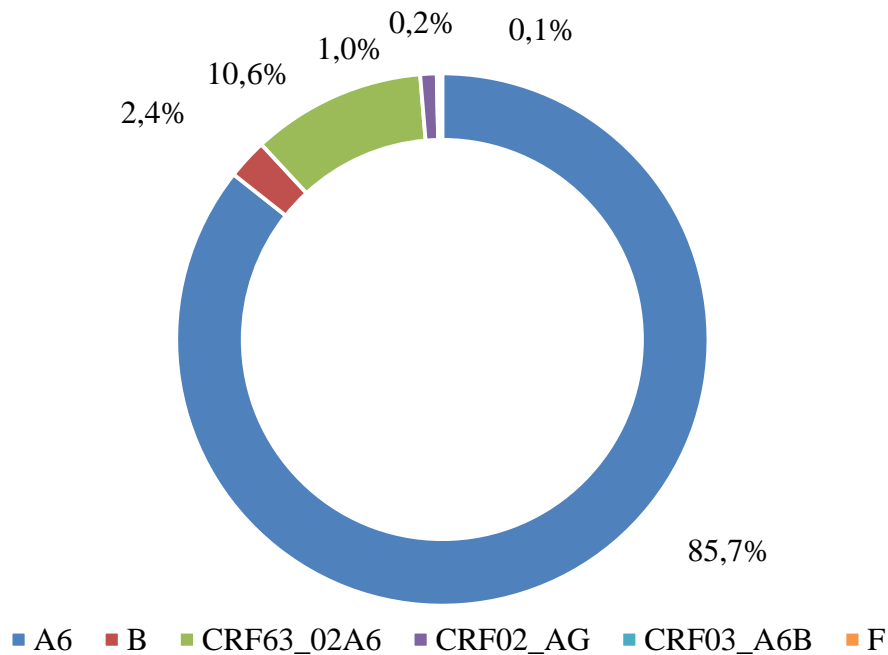


Рисунок 15 – Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Орловской области

В результате поиска близкородственных последовательностей с помощью инструмента BLAST было установлено, что вирусы, принадлежавшие к доминирующему генетическому варианту А6, были близки с вирусами из РФ и из

других стран постсоветского пространства – Украины, Киргизии, Таджикистана, Казахстана и Узбекистана. Все последовательности CRF63\_02A6 были близки с последовательностями вирусов, циркулирующих в РФ. Вирусы субтипа В преимущественно (17/22; 77,3%) были связаны с вирусами из Америки и Европы и лишь в 22,7% случаев относились к FSU-B, генетическому варианту, впервые выявленному среди парентеральных наркоманов в Украине [119]. Вирусы, относящиеся к варианту CRF02\_AG, в 77,8% случаев были генетически близки с вирусами из Узбекистана и в 22,2% с вирусами из РФ. Две последовательности, классифицирующиеся как CRF03\_A6B, были близкородственными с последовательностями из Беларуси. Вирус субтипа F был генетически близким с вирусами из Бразилии.

Не было выявлено ассоциаций между генетическим вариантом ВИЧ-1 и полом пациента, за исключением субтипа В, который почти в 5 раз чаще выявлялся у пациентов мужского пола (3,7%), чем у пациентов женского пола (0,8%) ( $p=0,0041$ ) (таблица 5).

Среди пациентов с половым (гетеросексуальным) путем передачи преобладал суб-субтип А6 (89,9%). Среди ВИЧ-инфицированных с половым (гомосексуальным) путем передачи доминирующим генетическим вариантом был субтип В. Он выявлен у 71,4% пациентов. Реже, у 28,6% пациентов с половым (гомосексуальным) путем передачи был выявлен суб-субтип А6. Среди пациентов с парентеральным (наркотическим) путем передачи наиболее часто были обнаружены вирусы суб-субтипа А6 (79,5%) и CRF63\_02A6 (19,4%).

Таблица 5 – Распространенность генетических вариантов ВИЧ-1 по полу и предполагаемым путям передачи

| Характеристика                    | Распространенность генетических вариантов, n (%*) |             |                |              |               |         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|----------------|--------------|---------------|---------|
|                                   | A6                                                | B           | CRF63_02<br>A6 | CRF02_<br>AG | CRF03_<br>A6B | F       |
| <b>Пол</b>                        |                                                   |             |                |              |               |         |
| Женский                           | 342 (88,4)                                        | 3<br>(0,8)  | 35 (9,0)       | 5 (1,3)      | 1 (0,3)       | 1 (0,3) |
| Мужской                           | 428 (83,6)                                        | 19<br>(3,7) | 60 (11,7)      | 4 (0,8)      | 1 (0,2)       | 0       |
| <b>Путь передачи</b>              |                                                   |             |                |              |               |         |
| Половой<br>(гетеросексуальный)    | 456 (89,9)                                        | 8<br>(1,6)  | 34 (6,7)       | 7 (1,4)      | 1 (0,2)       | 1 (0,2) |
| Половой<br>(гомосексуальный)      | 2 (28,6)                                          | 5<br>(71,4) | 0              | 0            | 0             | 0       |
| Половой (без<br>уточнения)        | 60 (85,7)                                         | 6<br>(8,6)  | 4 (5,7)        | 0            | 0             | 0       |
| Парентеральный<br>(наркотический) | 225 (79,5)                                        | 1<br>(0,4)  | 55 (19,4)      | 2 (0,7)      | 0             | 0       |
| Вертикальный                      | 7 (100,0)                                         | 0           | 0              | 0            | 0             | 0       |
| Нет данных                        | 20 (80,0)                                         | 2<br>(8,0)  | 2 (8,0)        | 0            | 1 (4,0)       | 0       |

\* Расчет распространенности генетических вариантов был произведен относительно каждой характеристики.

Отмечался рост распространения циркулирующей рекомбинантной формы CRF63\_02A6 и уменьшение доли суб-субтипа A6 у пациентов в зависимости от даты постановки диагноза ВИЧ-инфекции, начиная с 2015 г. (рисунок 16).

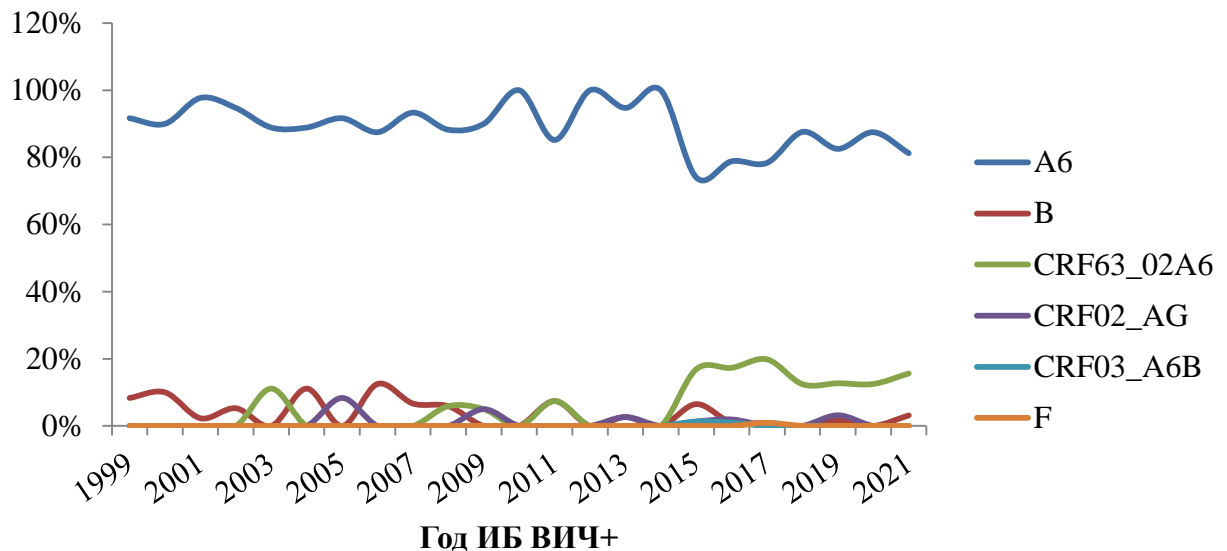


Рисунок 16 – Распределение генетических вариантов по году первого положительного иммунного блоттинга

Таким образом, в изучаемом регионе наблюдается высокое разнообразие генетических вариантов ВИЧ-1. Среди пациентов исследуемой группы наиболее распространенным генетическим вариантом был суб-субтип А6, который, согласно результатам анализа с помощью инструмента BLAST, был генетически близок с последовательностями из РФ.

Также с высокой частотой были обнаружены субтип В (преимущественно западноевропейский вариант (HXB2)) и CRF63\_02A6, генетически близкие с последовательностями ВИЧ-1 из Сибирского федерального округа. При этом доля циркулирующей рекомбинантной формы CRF63\_02A6 в структуре генетических вариантов ВИЧ-1 начала увеличиваться, что отражает текущую ситуацию в РФ.

Реже были обнаружены CRF02\_AG, генетически близкие с вирусами из Узбекистана, CRF03\_A6B, близкородственные с последовательностями из Беларуси и субтип F, схожий с вирусами из Бразилии.

В результате оценки распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 среди пациентов с различными путями передачи ВИЧ было установлено, что среди всех ВИЧ-инфицированных доминировал суб-субтип А6, за исключением пациентов, инфицированных при гомосексуальных контактах, у которых

наиболее часто был обнаружен субтип В. Среди пациентов с парентеральным (наркотическим) путем передачи ВИЧ, помимо суб-субтипа А6, с высокой частотой была обнаружена CRF63\_02A6.

Оценка распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 среди пациентов мужского и женского пола продемонстрировала одну значимую зависимость - субтип В был чаще выявлен среди пациентов мужского пола, чем женского.

Отмечалось, что чаще всего пациенты мужского пола, инфицированные субтипом В, сообщали о половом пути передачи без уточнения гетеро- или гомосексуальный, что позволяет предположить о сокрытии пациентами особенностей своей сексуальной ориентации и, соответственно, необъективной характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории региона.

## ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 И МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

### 5.1. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов

В результате анализа прогностической ЛУ ВИЧ-1 среди 545 пациентов без опыта АРВТ было установлено, что ЛУ ВИЧ-1 (низкого, среднего или высокого уровней) хотя бы к одному АРВП была обнаружена у 74 (13,6%) ВИЧ-инфицированных. Наиболее часто прогностическая ЛУ ВИЧ-1 была определена к препаратам класса ННИОТ (62; 11,4%), значительно реже к ИП (15; 2,8%) и в единичных случаях к НИОТ (4; 0,7%).

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была выявлена ко всем препаратам (рисунок 17). Чаще всего к RPV (40; 7,3%), препарату, редко применявшемуся на территории РФ. Однако преимущественно (31; 5,7%) ЛУ ВИЧ-1 была установлена низкого уровня. Чуть менее часто, однако более высокого уровня, была обнаружена ЛУ ВИЧ-1 к EFV (33; 6,1%) и NVP (35; 6,4%), что объясняется их низким генетическим барьером к развитию устойчивости ВИЧ-1. Так, ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к NVP и EFV была определена у 29 (5,3%) пациентов. ЛУ ВИЧ-1 к этим двум препаратам обнаруживалась у одних и тех же пациентов, что связано с широкой перекрестной резистентностью препаратов. ЛУ ВИЧ-1 к DOR и ETR была выявлена довольно редко, у 13 (2,4%) и 9 (1,7%) пациентов, соответственно.

ЛУ ВИЧ-1 к ИП была обнаружена редко (рисунок 17), однако выявлена ко всем препаратам данного класса. Устойчивость ВИЧ-1 высокого уровня встречалась нечасто, что объясняется высоким генетическим барьером бустированных ИП. Чаще всего вирусы были резистентны к NFV (14; 2,6%). В большинстве случаев (10; 1,8%) была установлена ЛУ ВИЧ-1 к препарату низкого уровня. У 4 (0,7%) пациентов была выявлена ЛУ ВИЧ-1 к TPV и FPV, и в единичных случаях (0,2%) к SQV, LPV, IDV, DRV и ATV.

Наиболее редко ЛУ ВИЧ-1 была установлена к препаратам класса НИОТ. Примечательно, что прогностическая ЛУ ВИЧ-1 не была обнаружена лишь к ZDV и PhAZT. Чаще всего ЛУ ВИЧ-1 была определена к ЗТС и FTC, причем преимущественно высокого уровня. Так, ЛУ ВИЧ-1 к этим препаратам была определена у 4 (0,7%) пациентов, и у 3 из них она была высокого уровня. У этих же 4 пациентов резистентность ВИЧ-1 была установлена к ABC, однако у 3 пациентов она была уже низкого уровня. У 2 (0,4%) пациентов определена ЛУ к ddI и у 1 (0,2%) к d4T и TDF.

ЛУ ВИЧ-1 у основной доли исследуемых пациентов с резистентностью (55; 10,1%) была определена только к одному классу препаратов - ННИОТ. Резистентность только к НИОТ не была выявлена ни у одного пациента. Устойчивость только к препаратам класса ИП была обнаружена у 12 пациентов, что составило 2,2% от всей исследуемой когорты. Мультирезистентность, т.е. резистентность вируса одновременно к нескольким классам АРВП, была зарегистрирована редко. ЛУ ВИЧ-1 одновременно к двум классам препаратов ИП+ННИОТ и НИОТ+ННИОТ была установлена у 3 (0,6%) и 4 (0,7%) пациентов, соответственно. ЛУ ВИЧ-1 одновременно к трем классам АРВП не была выявлена.

При оценке распространенности ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРВТ по году забора крови не было установлено достоверных тенденций. Так, у пациентов с датой забора крови в 2018 г., 2019 г. и 2021 г. резистентность хотя бы к одному АРВП была выявлена в 12,9% (95% ДИ, 9,7%-16,9%), 15,9% (95% ДИ, 10,2%-23,9%) и 13,2% (95% ДИ, 7,6%-21,8%) случаев, соответственно.



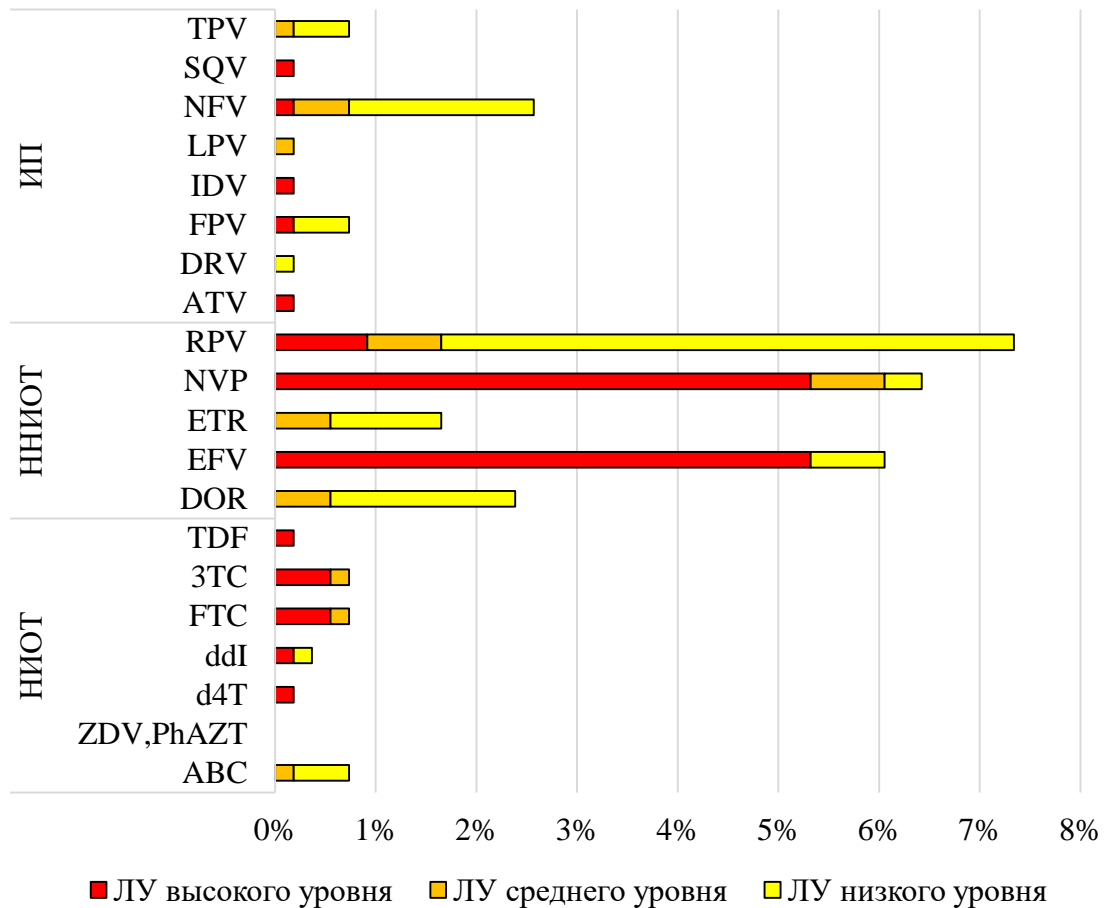


Рисунок 17 – Распространенность и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРВТ

При применении иного метода оценки для анализа ЛУ ВИЧ-1 перед лечением (PDR), согласно руководству ВОЗ [146], уровень резистентности был значительно ниже. Так, ЛУ ВИЧ-1 к любому АРВП из перечисленных в руководстве была установлена у 36 пациентов, что составляет 6,6% от изучаемых ВИЧ-инфицированных без опыта АРВТ. ЛУ ВИЧ-1 к ИП была установлена у 1 (0,2%) пациента, к ННИОТ у 35 пациентов (6,4%). Такое различие объясняется тем, что в данном подходе не учитывается уровень распространенности ЛУ ВИЧ-1 к препарату класса ИП - NFV и препарату класса ННИОТ - RPV. Распространенность ЛУ ВИЧ-1 к НИОТ была установлена на том же уровне, поскольку перечень оцениваемых препаратов тот же, что и в первом методе.

В результате анализа паттернов прогностической ЛУ ВИЧ-1 у пациентов без опыта АРВТ, было установлено, что хотя бы одна мутация резистентности

была обнаружена у 273 (50,1%) ВИЧ-инфицированных. Следует отметить, что такая высокая распространенность мутаций связана с тем, что в анализе учитывались также полиморфные мутации. Так, у 215 (39,4%) пациентов была выявлена мутация A62V, являющаяся высокополиморфной, поскольку встречается более, чем у 20% пациентов без опыта терапии, и характеристической, т.к. это полиморфизм только для определенного генетического варианта, для суб-субтипа А6. Самостоятельно она не вызывает ЛУ ВИЧ-1, однако в сочетании с основной мутацией Q151M снижает восприимчивость вируса к ЗТС, FTC и TDF. У 178 (32,7%) ВИЧ-инфицированных A62V была единственной обнаруженной мутацией. A62V в сочетании с Q151M не была выявлена ни у одного пациента.

Если не учитывать полиморфизм A62V, то наиболее часто мутации были обнаружены к препаратам класса ННИОТ (13,8%). Самой распространенной мутацией была K103N, она встречалась у 25 ВИЧ-инфицированных, что составляет 4,6% от всей выборки пациентов без опыта АРВТ (таблица 6). Данная мутация является важной как с клинической точки зрения, поскольку вызывает резистентность высокого уровня к EFV и NVP, так и с точки зрения надзора, поскольку варианты вируса, содержащие данную мутацию, могут длительно персистировать в организме ВИЧ-инфицированного [103].

Следующей по распространенности мутацией к ННИОТ была E138A (4,2%), которая тоже является полиморфной для суб-субтипа А6. Данная мутация снижает восприимчивость к ETR в 2 раза и RPV [53, 54, 61]. Согласно инструкции к RPV, присутствие E138A до начала терапии может снижать противовирусную активность к препарату. А применять комбинацию CAB/RPV таким пациентам следует с осторожностью.

У 2,5% пациентов были выявлены различные замены в позиции 179 гена обратной транскриптазы ВИЧ-1: V179D (0,6%), V179E (1,3%) и V179T (0,6%). Описанные мутации ассоциированы с небольшим снижением восприимчивости вируса ко всем препаратам класса ННИОТ, за исключением DOR.

Довольно часто (1,5%) была определена мутация G190S, которая находится в ННИОТ-связывающем кармане и изменяет его конфигурацию, за счет чего молекулам ННИОТ сложно с ним взаимодействовать [120].

У 6 (1,1%) пациентов была обнаружена мутация K101E, которая придает вирусу устойчивость среднего уровня к NVP и RPV и незначительно снижает восприимчивость ВИЧ-1 ко всем остальными ННИОТ. Использование комбинации САВ/RPV у пациентов с этой мутацией противопоказано.

Для данной работы представляли научный и клинический интерес проведение анализа наличия мутаций резистентности отдельно к ESV, поскольку препарат отсутствует в базе данных Стэнфордского университета. Из профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV [17] были определены 4 мутации A98G, V106I, V108I и E138K у 6 (1,1%) пациентов. Следует также отметить, что не было выявлено комбинаций этих мутаций, что, согласно результатам доклинических исследований, не приводит к возникновению ЛУ ВИЧ-1 к препарату.

Таблица 6 – Распространенность мутаций к препаратам класса ННИОТ среди пациентов без опыта АРВТ

| Мутация       | Частота встречаемости мутации, n (%) |
|---------------|--------------------------------------|
| A98G          | 1 (0,2)                              |
| <b>K101E*</b> | 6 (1,1)                              |
| <b>K103N</b>  | 25 (4,6)                             |
| V106I         | 1 (0,2)                              |
| V108I         | 3 (0,6)                              |
| E138A         | 23 (4,2)                             |
| E138G         | 5 (0,9)                              |
| E138K         | 1 (0,2)                              |
| V179D         | 3 (0,6)                              |
| V179E         | 7 (1,3)                              |
| V179T         | 3 (0,6)                              |
| <b>G190S</b>  | 8 (1,5)                              |

\* Мутации из списка SDRM выделены жирным шрифтом

Реже были выявлены мутации резистентности к препаратам класса ИП. К этому классу препаратов мутации обнаруживались у 21 (3,8%) пациента. Наиболее распространенной мутацией в протеазе была дополнительная замена L33F, которая встречалась с частотой 1,1%. Она способствует снижению чувствительности вируса к FPV, NFV и TPV в присутствии основных мутаций. Остальные мутации к ИП были обнаружены с частотой менее 1% (таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность мутаций к препаратам класса ИП среди пациентов без опыта АРВТ

| Тип мутации                           | Мутация      | Частота встречаемости мутации, n (%) |
|---------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
| <b>Основные<br/>(Major)</b>           | <b>M46I*</b> | 3 (0,6)                              |
|                                       | M46V         | 2 (0,4)                              |
|                                       | <b>M46L</b>  | 1 (0,2)                              |
|                                       | <b>I84V</b>  | 1 (0,2)                              |
| <b>Дополнительные<br/>(Accessory)</b> | L10F         | 3 (0,6)                              |
|                                       | K20T         | 2 (0,4)                              |
|                                       | K20I         | 1 (0,2)                              |
|                                       | L33F         | 6 (1,1)                              |
|                                       | K43T         | 3 (0,6)                              |
|                                       | Q58E         | 1 (0,2)                              |
|                                       | L89V         | 1 (0,2)                              |

\* Мутации из списка SDRM выделены жирным шрифтом

Наиболее редко, у 7 (1,3%) пациентов были выявлены мутации к препаратам класса НИОТ (без учета A62V). Все мутации встречались с частотой менее 1% (таблица 8).

В результате изучения распространенности мутаций ЛУ ВИЧ-1 из списка SDRM, было установлено, что хотя бы одна замена выявлена у 37 (6,8%) пациентов. Чаще всего такие мутации были обнаружены к препаратам класса ННИОТ: K101E (1,1%), K103N (4,6%) и G190S (1,5%). Среди обнаруженных мутаций к ИП три принадлежали к списку надзорных: M46I (0,6%), M46L (0,2%) и I84V (0,2%). И также три мутации, значимые для эпидемиологического надзора,

были выявлены к препаратам класса НИОТ: K65R (0,2%), M184I (0,2%) и M184V (0,4%).

Таблица 8 – Распространенность мутаций к препаратам класса НИОТ среди пациентов без опыта АРВТ

| Мутация      | Частота встречаемости мутации, n (%) |
|--------------|--------------------------------------|
| E44D         | 3 (0,6)                              |
| A62V         | 215 (39,4)                           |
| <b>K65R*</b> | 1 (0,2)                              |
| <b>M184I</b> | 1 (0,2)                              |
| <b>M184V</b> | 2 (0,4)                              |

\* Мутации из списка SDRM выделены жирным шрифтом

Таким образом, в результате анализа ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема АРВТ отмечена тенденция к увеличению доли ВИЧ-инфицированных с мутациями ЛУ ВИЧ-1 из списка SDRM по году забора крови.

В результате оценки ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов без опыта АРВТ ЛУ хотя бы к одному АРВП была выявлена в 13,6% случаев. Наиболее часто к препаратам класса ННИОТ (11,4%), значительно реже к ИП (2,8%) и НИОТ (0,7%).

Чаще всего ЛУ была обнаружена к препаратам класса ННИОТ RPV, NVP и EFV, причем к последним двум препаратам преимущественно высокого уровня, что свидетельствует о том, что у пациентов применение препарата будет неэффективно. Среди ИП ЛУ ВИЧ-1 чаще всего была выявлена к NFV. Среди класса НИОТ ЛУ ВИЧ-1 была определена наиболее часто к ЗТС, FTC и ABC.

Мультирезистентность к трем классам препаратов среди пациентов без опыта АРВТ не была обнаружена.

Наиболее часто встречаемыми мутациями были к ННИОТ: K103N (4,6%), G190S (1,5%), V179E (1,3%) и K101E (1,1%); к ИП: L33F (1,1%), M46V (0,6%), M46I (0,6%), L10F (0,6%) и K43T (0,6%); к НИОТ: E44D (0,6%).

## 5.2. Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди пациентов с опытом приема антиретровирусных препаратов

При оценке прогностической ЛУ ВИЧ-1 среди 354 пациентов с опытом АРВТ у 184 (52,0%) из них была определена резистентность вируса хотя бы к одному АРВП.

Наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была выявлена к препаратам классов ННИОТ (158; 44,6%) и НИОТ (128; 36,2%) и, значительно реже, к АРВП класса ИП (19; 5,4%).

При анализе распространенности мультирезистентных вариантов ВИЧ-1 среди исследуемой выборки, было установлено, что ЛУ ВИЧ-1 ко всем трем классам (ИП+НИОТ+ННИОТ) встречалась редко, у 11 (3,1%) пациентов (таблица 9). Чаще всего ЛУ ВИЧ-1 была выявлена одновременно к двум классам АРВП: НИОТ и ННИОТ (96; 27,1%). Варианты вируса с устойчивостью к ИП в комбинации с НИОТ или ННИОТ встречались менее чем у 1% пациентов с опытом АРВТ. Резистентность только к одному классу АРВП чаще всего была выявлена к ННИОТ, у 50 (14,1%) пациентов.

Таблица 9 – Распространенность мультирезистентности ВИЧ-1 к АРВП среди пациентов с опытом АРВТ

| Класс АРВП                        | ЛУ ВИЧ-1 к 1 классу |          |           | ЛУ ВИЧ-1 к 2 классам |            |              | ЛУ ВИЧ-1 к 3 классам |
|-----------------------------------|---------------------|----------|-----------|----------------------|------------|--------------|----------------------|
|                                   | ИП                  | НИОТ     | ННИОТ     | ИП + НИОТ            | ИП + ННИОТ | НИОТ + ННИОТ | ИП + НИОТ + ННИОТ    |
| <b>Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%)</b> | 5 (1,4)             | 19 (5,4) | 50 (14,1) | 2 (0,6)              | 1 (0,3)    | 96 (27,1)    | 11 (3,1)             |

При анализе распространенности резистентных вариантов ВИЧ-1 к АРВП отдельно, было выявлено, что ЛУ ВИЧ-1 чаще всего, у 143 (40,4%) исследуемых, встречалась к препаратам класса ННИОТ - EFV и NVP (рисунок 18). Важно отметить, что ЛУ ВИЧ-1 была установлена преимущественно высокого уровня, что свидетельствует об отсутствии противовирусной активности EFV и NVP. Так, резистентность ВИЧ-1 высокого уровня была обнаружена у 139 (39,3%) и 132 (37,3%) ВИЧ-инфицированных к NVP и EFV соответственно. Также среди препаратов класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 часто была выявлена к RPV (116; 32,8%) и DOR (94; 26,6%), в большинстве случаев среднего и низкого уровней.

ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса НИОТ так же отмечалась часто. Наибольшая распространенность ЛУ ВИЧ-1 была выявлена к ABC (125; 35,3%), FTC (108; 30,5%), 3ТС (108; 30,5%) и ddI (92; 26,0%). Резистентность ВИЧ-1 высокого уровня к препаратам данного класса отмечалась редко, за исключением FTC и 3ТС.

ЛУ ВИЧ-1 ко всем препаратам класса ИП не превышала 5%, что объясняется высоким барьером к развитию резистентности АРВП данного класса, бустированных RTV.

Для пациентов с опытом АРВТ особенно важно выделить те препараты, к которым ЛУ ВИЧ-1 была выявлена редко. Так, помимо всех ИП, чувствительность вариантов вируса к которым варьировала от 96% до 98,9%, можно отметить четыре препарата класса НИОТ: ZDV, PhAZT, TDF и d4T (рисунок 18). Восприимчивость ВИЧ-1 к первым двум препаратам отмечалась у 94,4% пациентов, и у 85% и 83,9% к TDF и d4T соответственно. Среди препаратов класса ННИОТ можно выделить только ETR, к которому были восприимчивы 80,5% пациентов из исследуемой группы.

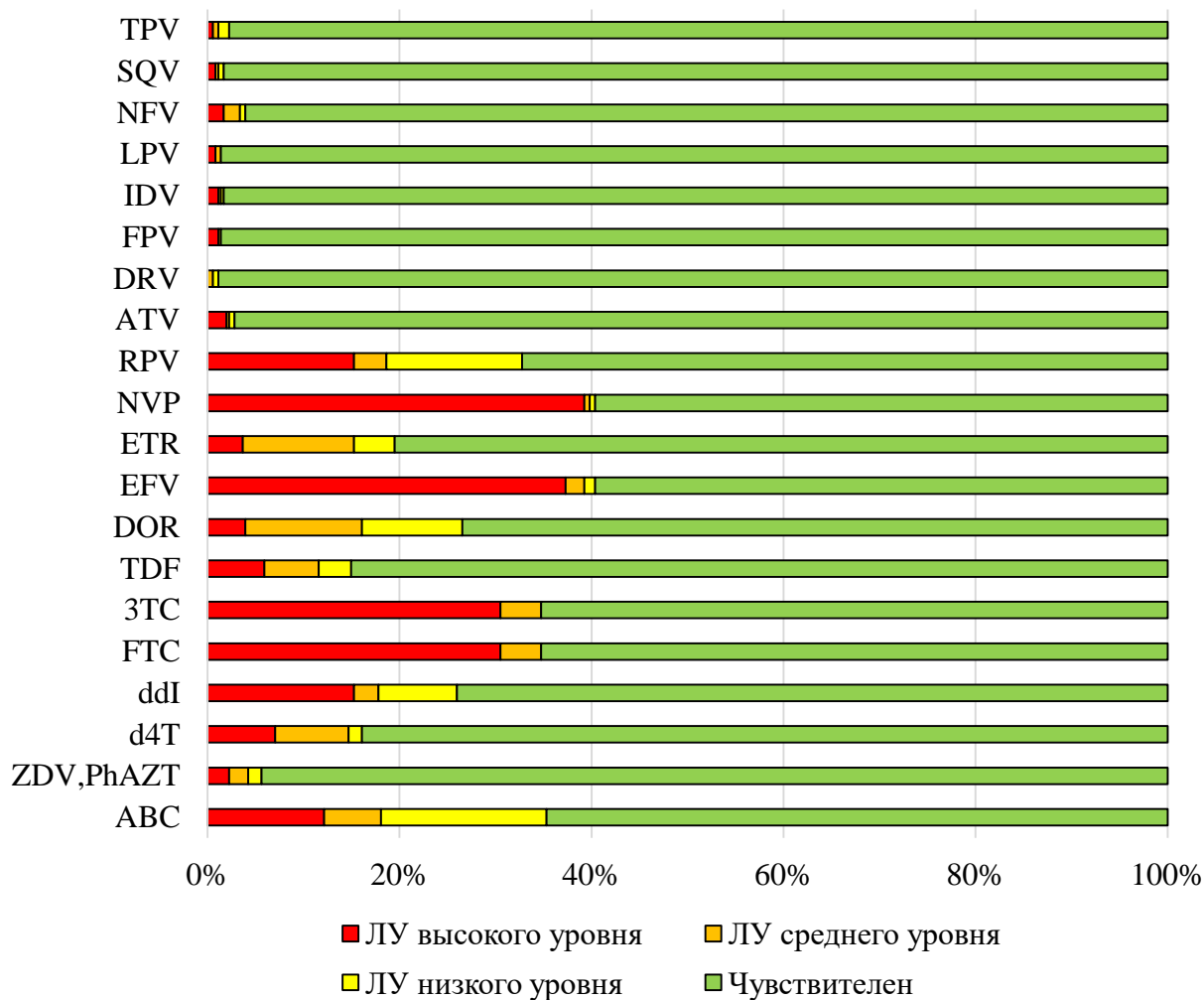


Рисунок 18 – Распространенность и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом АРВТ

Представляло интерес изучить выявленные паттерны ЛУ ВИЧ-1 в контексте истории лечения пациентов. Для этого были проанализированы медицинские карты пациентов. Принимаемые схемы АРВТ были известны для 203 пациентов (57,3%). Наиболее часто пациенты принимали следующие препараты из класса НИОТ: 3ТС (203; 100%), TDF (129; 63,5%), ZDV (116; 57,1%), ABC (43; 21,2%) и PhAZT (34; 16,7%); среди класса ННИОТ: EFV (134; 66,0%) и NVP (43; 21,2%); среди класса ИП: LPV (96; 47,3%) и ATV (44; 21,7%). Полный перечень препаратов и частота их применения представлены в таблице 10.



Таблица 10 – Частота приема АРВП среди пациентов с известной историей лечения

| Класс АРВП | АРВП  | Частота приема АРВП, n (%) |
|------------|-------|----------------------------|
| НИОТ       | ABC   | 43 (21,2)                  |
|            | ZDV   | 116 (57,1)                 |
|            | PhAZT | 34 (16,7)                  |
|            | d4T   | 13 (6,4)                   |
|            | ddI   | 12 (5,9)                   |
|            | FTC   | 2 (1,0)                    |
|            | 3TC   | 203 (100)                  |
|            | TDF   | 129 (63,5)                 |
| ННИОТ      | DOR   | 0                          |
|            | EFV   | 134 (66,0)                 |
|            | ETR   | 8 (3,9)                    |
|            | NVP   | 43 (21,2)                  |
|            | RPV   | 2 (1,0)                    |
|            | ESV   | 0                          |
| ИП         | ATV   | 44 (21,7)                  |
|            | DRV   | 12 (5,9)                   |
|            | FPV   | 2 (1,0)                    |
|            | IDV   | 1 (0,5)                    |
|            | LPV   | 96 (47,3)                  |
|            | NFV   | 1 (0,5)                    |
|            | SQV   | 1 (0,5)                    |
|            | TPV   | 0                          |

К препаратам класса ННИОТ высокая частота возникновения ЛУ ВИЧ-1 установлена у пациентов, как при приеме препаратов данного класса, так и при отсутствии приема. При приеме препаратов наиболее часто резистентность установлена к ННИОТ 1 поколения, EFV и NVP, у 39,9% и 16,3% пациентов с опытом АРВТ (рисунок 19). Особый интерес представляли случаи определения ЛУ ВИЧ-1 к АРВП при отсутствии их приема. Чаще всего в таких случаях ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена к RPV (43,3%) и NVP (36,0%). Резистентность к препарату DOR была выявлена у 36,9% пациентов, хотя ни один из них не принимал данный препарат.

К препаратам класса НИОТ (ЗТС и ТДФ) ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена в основном у пациентов с опытом приема данных препаратов, у 51,2% и 19,7% пациентов с опытом АРВТ соответственно. Однако чаще ЛУ ВИЧ-1 была установлена при отсутствии приема данных АРВП: к АВС, ddI и FTC у 40,4%, 36,5% и 50,2% пациентов, соответственно.

ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ИП была обнаружена редко и чаще всего пациенты не имели опыта приема препаратов данного класса. Наиболее часто к NFV (5,9%), однако ни один пациент из исследуемой группы не принимал данный препарат. При приеме ИП чаще всего резистентность была обнаружена к ATV, у 3,4% пациентов с опытом АРВТ.

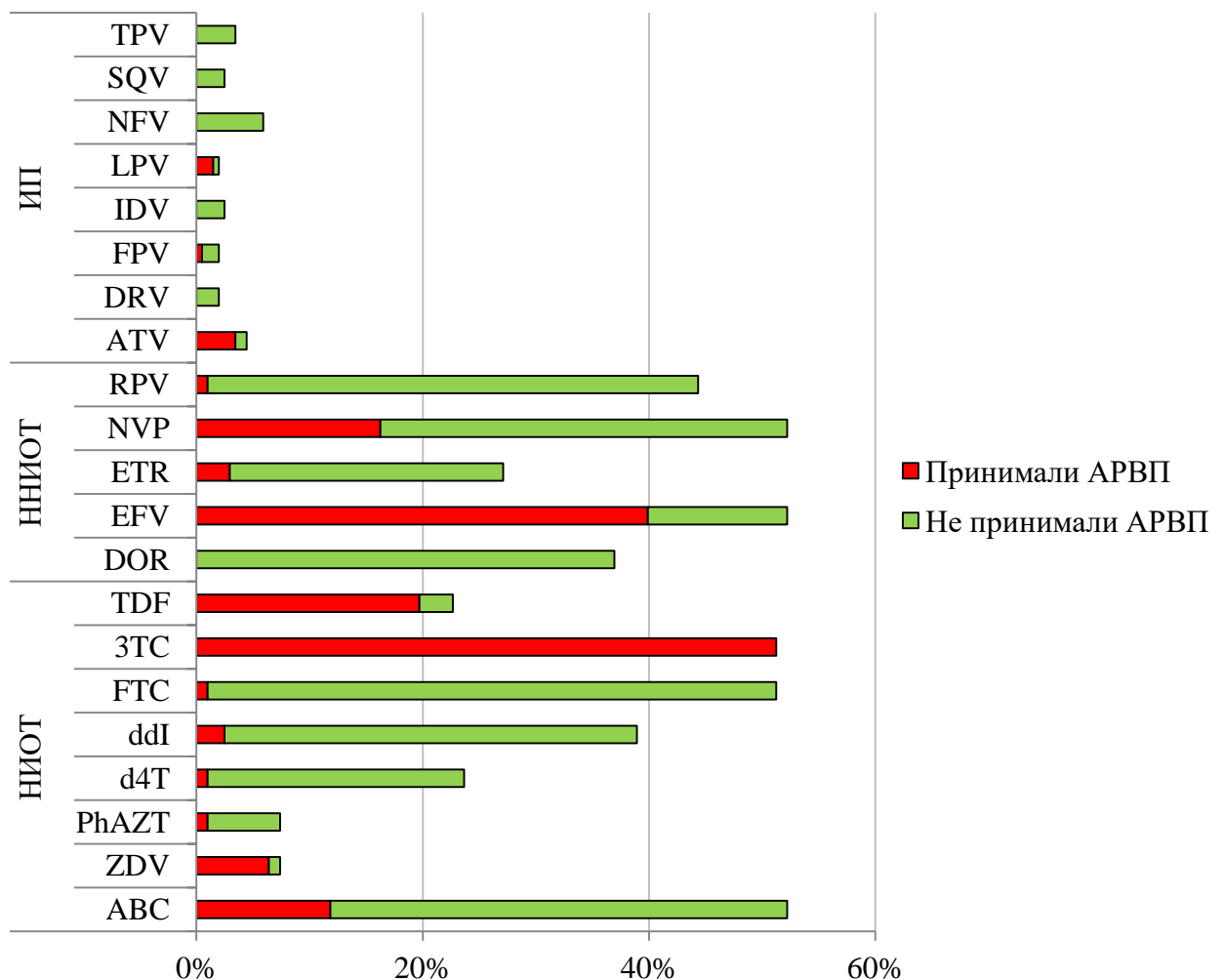


Рисунок 19 – Корреляция между опытом приема АРВП и возникновением ЛУ ВИЧ-1

В результате анализа распространенности мутаций ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с опытом АРВТ, хотя бы одна мутация резистентности была обнаружена у 255 (72,0%) ВИЧ-инфицированных. Следует отметить, что у 60 (16,9%) из них была обнаружена только высокополиморфная мутация А62V.

При исключении из учета А62V наиболее часто мутации были обнаружены к препаратам группы ННИОТ (164/354; 46,3%).

Среди мутаций к препаратам данного класса наиболее часто была выявлена замена G190S (20,1%), возникающая при приеме NVP и EFV и вызывающая ЛУ ВИЧ-1 к ним (таблица 11). Для формирования мутации G190S в геноме вируса суб-субтипа А6 достаточно замены лишь одного нуклеотида, поэтому данный генетический вариант предрасположен к появлению этой мутации [29].

У 12,7% опытных пациентов была выявлена мутация K103N, возникающая под действием NVP и EFV и значительно снижающая чувствительность вируса к этим препаратам. Ранее было описано, что данная мутация важна не только с клинической точки зрения, но и с точки зрения надзора за ней, поскольку она длительное время сохраняется у пациента и эффективно передается.

Следующие по распространенности мутации к ННИОТ, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ним различного уровня в зависимости от замены, были в положении 101 (K101E/H/Q). Наиболее часто встречаемой из них была замена K101E, она была обнаружена у 10,2% пациентов. Данная мутация способствует возникновению ЛУ ВИЧ-1 среднего уровня к NVP и RPV, а также низкого уровня к EFV, ETR и DOR, когда она возникает в сочетании с другими мутациями устойчивости к ННИОТ.

У 6,8% пациентов с опытом терапии была выявлена неполиморфная мутация ВИЧ-1 Y181C, формирующаяся в геноме вируса у пациентов, принимавших NVP, ETR и RPV. Мутация ассоциирована с высокой устойчивостью ВИЧ-1 к NVP, средней устойчивостью к ETR и RPV и низкой устойчивостью к EFV.

У 22 (6,2%) пациентов была обнаружена полиморфная мутация E138A, которая снижает восприимчивость вируса к ETR и RPV примерно в 2 раза.

Также следует отметить частоту встречаемости мутаций резистентности отдельно к отечественному препарату ESV, отсутствующему в стандартном алгоритме интерпретации прогностической ЛУ ВИЧ-1 [17].

Таблица 11 – Распространенность мутаций ВИЧ-1 к препаратам класса ННИОТ среди пациентов с опытом АРВТ

| <b>Мутация</b> | <b>Частота встречаемости мутации, n (%)</b> |
|----------------|---------------------------------------------|
| A98G           | 3 (0,8)                                     |
| L100I          | 4 (1,1)                                     |
| K101E          | 36 (10,2)                                   |
| K101H          | 2 (0,6)                                     |
| K101Q          | 2 (0,6)                                     |
| K103N          | 45 (12,7)                                   |
| K103S          | 2 (0,6)                                     |
| V106A          | 1 (0,3)                                     |
| V106I          | 8 (2,3)                                     |
| V108I          | 7 (2,0)                                     |
| E138A          | 22 (6,2)                                    |
| E138G          | 8 (2,3)                                     |
| E138K          | 3 (0,8)                                     |
| E138Q          | 1 (0,3)                                     |
| V179D          | 6 (1,7)                                     |
| V179E          | 7 (2,0)                                     |
| V179T          | 4 (1,1)                                     |
| V179L          | 1 (0,3)                                     |
| Y181C          | 24 (6,8)                                    |
| Y181I          | 2 (0,6)                                     |
| Y188L          | 1 (0,3)                                     |
| G190A          | 3 (0,8)                                     |
| G190S          | 71 (20,1)                                   |
| H221Y          | 5 (1,4)                                     |
| P225H          | 9 (2,5)                                     |
| K238T          | 2 (0,6)                                     |

Хотя бы одна мутация, описанная в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, была обнаружена у 47 (13,3%) пациентов с опытом АРВТ. Мутации V106A/I были выявлены у 9 (2,5%) пациентов, но преимущественно в комбинации с K101E

и/или G190S, что не вызывает ЛУ ВИЧ-1 к препарату, согласно результатам доклинических исследований. Мутации Y181C, V108I и L100I были идентифицированы у 6,8%, 2,0% и 1,1% пациентов соответственно. Распространенность остальных мутаций, описанных в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, не превышала 1%.

Частота встречаемости мутаций к препаратам класса НИОТ (без учета полиморфной мутации A62V) была немного ниже, чем к ННИОТ и составила 36,4% (129/354).

Была определена высокая частота возникновения мутаций M184V/I, возникающих в результате селективного воздействия на вирус препаратов ЗТС, FTC, ABC и ddI и вызывающих ЛУ ВИЧ-1 к ним. Суммарно они были обнаружены у 26,8% пациентов с опытом терапии. Кроме того, мутации M184V/I повышают восприимчивость вируса к ZDV/PhAZT, d4T и TDF, а также замедляют появление других мутаций ЛУ ВИЧ-1 к ним, что при обнаружении таких замен в профиле резистентности позволяет рекомендовать сохранение схемы АРВТ, включающей ЗТС и близкородственный ему FTC [103]. Мутация M184V является часто передаваемой от пациентов с вирусологической неэффективностью пациентам без опыта терапии, поэтому является важной для мониторинга распространения ЛУ-вариантов вируса [132].

В 10,5% случаев у пациентов с опытом терапии была обнаружена мутация K65R, которая возникает при селективном воздействии на вирус препаратов TDF, ABC, d4T, ddI, ассоциируется со снижением восприимчивости вируса к ним и повышает чувствительность вируса к ZDV и PhAZT. Данная мутация, как и мутации M184V/I значительно снижает фитнес вируса, что позволяет сохранять текущую схему терапии при ее наличии [8].

Полный перечень выявленных мутаций ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом терапии представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Распространенность мутаций ВИЧ-1 к препаратам класса НИОТ среди пациентов с опытом АРВТ

| Мутация | Частота встречаемости мутации, n (%) |
|---------|--------------------------------------|
| A62V    | 136 (38,4)                           |
| K65R    | 37 (10,5)                            |
| D67G    | 2 (0,6)                              |
| D67N    | 13 (3,7)                             |
| K70G    | 1 (0,3)                              |
| K70R    | 10 (2,8)                             |
| K70E    | 4 (1,1)                              |
| L74I    | 6 (1,7)                              |
| L74V    | 13 (3,7)                             |
| M184I   | 19 (5,4)                             |
| M184V   | 76 (21,5)                            |
| T215I   | 2 (0,6)                              |
| T215F   | 3 (0,8)                              |
| T215Y   | 4 (1,1)                              |
| K219N   | 3 (0,8)                              |
| K219E   | 4 (1,1)                              |
| K219Q   | 7 (2,0)                              |

Самая низкая распространенность мутаций ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена к препаратам класса ИП, у 28 (7,9%) опытных пациентов.

Наиболее часто встречаемой основной мутацией в протеазе была M46I, которая была обнаружена у 2,5% пациентов. Согласно базе данных Стэнфорда, M46I встречаются у 20% пациентов, принимавших ИП, и снижает восприимчивость вируса к ATV, FPV, IDV, LPV и NFV.

Из основных мутаций к ИП можно также отметить I50L с частотой встречаемости 1,1% у исследуемых пациентов. Данная неполиморфная мутация возникает под селективным воздействием ATV и вызывает резистентность высокого уровня к этому препарату, а также повышает восприимчивость вируса к LPV и DRV.

Среди дополнительных мутаций в протеазе ВИЧ можно отметить мутацию Q58E, выявленную у 1,4% пациентов с опытом терапии, и ассоциированную со снижением восприимчивости вируса к ATV.

Полный перечень выявленных мутаций ВИЧ-1 к ИП представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Распространенность мутаций ВИЧ-1 к препаратам класса ИП среди пациентов с опытом АРВТ

| Тип мутации                | Мутация | Частота встречаемости мутации, n (%) |
|----------------------------|---------|--------------------------------------|
| Основные (Major)           | M46I    | 9 (2,5)                              |
|                            | M46L    | 1 (0,3)                              |
|                            | I47V    | 2 (0,6)                              |
|                            | I50L    | 4 (1,1)                              |
|                            | I54V    | 1 (0,3)                              |
|                            | L76V    | 2 (0,6)                              |
|                            | V82A    | 1 (0,3)                              |
|                            | I84V    | 3 (0,8)                              |
|                            | N88S    | 1 (0,3)                              |
|                            | N88T    | 1 (0,3)                              |
| Дополнительные (Accessory) | L10F    | 3 (0,8)                              |
|                            | K20T    | 3 (0,8)                              |
|                            | V32A    | 1 (0,3)                              |
|                            | L33F    | 2 (0,6)                              |
|                            | K43T    | 2 (0,6)                              |
|                            | G48E    | 1 (0,3)                              |
|                            | F53L    | 1 (0,3)                              |
|                            | Q58E    | 5 (1,4)                              |
|                            | G73D    | 1 (0,3)                              |
|                            | T74P    | 1 (0,3)                              |
| I84R                       | 1 (0,3) |                                      |
| L89T                       | 7 (2,0) |                                      |

Таким образом, у половины пациентов исследуемой выборки, имеющих опыт приема АРВТ, выявлена резистентность хотя бы к одному препарату. Наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена к препаратам класса ННИОТ (44,6%) и НИОТ (36,2%). При этом ЛУ ВИЧ-1 к ИП была обнаружена редко, у 5,4%

пациентов. Мультирезистентность к трем классам препаратов была обнаружена у 3,1% пациентов.

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена наиболее часто к EFV, NVP, RPV и DOR. Среди НИОТ – к ABC, FTC, 3TC и ddI. ЛУ ВИЧ-1 ко всем препаратам класса ИП не превышала 5%.

Наиболее часто встречаемыми мутациями были к ННИОТ: G190S (20,1%), K103N (12,7%), K101E (10,2%), Y181C (6,8%); к ИП: M46I (2,5%); к НИОТ: M184V/I (26,8%), K65R (10,5%).



## ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1

Для выявления факторов риска, ассоциированных с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, был проведен анализ зависимости между наличием резистентных вариантов вируса и различными характеристиками пациентов: возраст, пол, предполагаемый путь инфицирования, длительность инфицирования, генетические варианты ВИЧ-1 и наличие опыта терапии (таблица 14). Под длительностью инфицирования в настоящем исследовании понимали время после получения первого положительного результата ИБ до забора крови у пациента в ходе настоящего исследования.

Таблица 14 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ЛУ ВИЧ-1

| Характеристика                 | Общее количество, n | Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%) | Достоверность различий (p)* |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Возраст на момент забора крови |                     |                            |                             |
| <18 лет                        | 27                  | 14 (51,8)                  | <b>0,0153</b>               |
| 18-30 лет                      | 109                 | 14 (12,8)                  | <b>&lt;0,0001</b>           |
| 30-39 лет                      | 446                 | 134 (30,0)                 | 0,3776                      |
| 40-49 лет                      | 222                 | 70 (31,5)                  | 0,305                       |
| 50-59                          | 73                  | 19 (26,0)                  | 0,6861                      |
| > 59 лет                       | 22                  | 7 (31,8)                   | 0,8118                      |
| Пол                            |                     |                            |                             |
| Мужской                        | 512                 | 164 (32,0)                 | <b>0,0114</b>               |
| Женский                        | 387                 | 94 (24,3)                  |                             |
| Путь передачи                  |                     |                            |                             |
| Половой (гетеросексуальный)    | 507                 | 127 (25,0)                 | <b>0,0074</b>               |
| Половой (гомосексуальный)      | 7                   | 3 (42,9)                   | 0,4161                      |
| Половой (без уточнения)        | 70                  | 38 (54,3)                  | <b>&lt;0,0001</b>           |
| Парентеральный (наркотический) | 283                 | 77 (27,2)                  | 0,5261                      |

Продолжение таблицы 14

| Характеристика             | Общее количество, n | Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%) | Достоверность различий (p)* |
|----------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Путь передачи              |                     |                            |                             |
| Вертикальный               | 7                   | 5 (71,4)                   | <b>0,0233</b>               |
| Нет данных                 | 25                  | 8 (32,0)                   | 0,6613                      |
| Длительность инфицирования |                     |                            |                             |
| <1 года                    | 229                 | 37 (16,2)                  | <b>&lt;0.0001</b>           |
| 1-5 лет                    | 401                 | 99 (24,7)                  | <b>0.0177</b>               |
| 5-10 лет                   | 125                 | 49 (39,2)                  | <b>0.0075</b>               |
| > 10 лет                   | 144                 | 73 (50,7)                  | <b>&lt;0.0001</b>           |
| Генетические варианты      |                     |                            |                             |
| A6                         | 770                 | 225 (29,2)                 | 0,4617                      |
| B                          | 22                  | 14 (63,6)                  | <b>0,0006</b>               |
| CRF63_02A6                 | 95                  | 16 (16,8)                  | <b>0,0058</b>               |
| CRF02_AG                   | 9                   | 3 (33,3)                   | 0,7213                      |
| CRF03_AB                   | 2                   | 0                          | 1                           |
| F                          | 1                   | 0                          | 1                           |
| Опыт терапии               |                     |                            |                             |
| Да                         | 354                 | 184 (52,0)                 | <b>&lt;0,0001</b>           |
| Нет                        | 545                 | 74 (13,6)                  |                             |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия ( $p < 0,05$ )

Всего 258 пациентов имели ЛУ-варианты вируса. ЛУ ВИЧ-1 чаще была выявлена у детей ( $p=0,0153$ ). Достоверно чаще пациенты с ЛУ ВИЧ-1 были мужского пола, чем женского (32,0% vs 24,3%,  $p=0,0114$ ). Наиболее часто ЛУ-варианты вируса были обнаружены у мужчин с половым путем передачи ВИЧ (без уточнения) (54,3%) и у пациентов с вертикальным путем передачи (71,4%). Достоверно чаще ЛУ была обнаружена у пациентов, инфицированных более 10 лет (50,7%) ( $p < 0,0001$ ). Распространенность ЛУ ВИЧ-1 была выше среди пациентов, инфицированных вирусом субтипа В (63,6%) ( $p=0,0006$ ).

Основным фактором, связанным с наличием ЛУ ВИЧ-1, являлся опыт приема АРВП (52,0% vs 13,6%,  $p < 0,0001$ ).

В связи с этим представляло интерес проанализировать факторы, ассоциирующиеся с ЛУ ВИЧ-1, среди групп в зависимости от наличия опыта приема АРВП отдельно.

В результате оценки факторов риска, ассоциированных с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, у пациентов без опыта АРВТ, была выявлена только одна достоверная ассоциация с ЛУ ВИЧ-1 (таблица 15). Пациенты с половым (гомосексуальным) путем передачи достоверно чаще (50,0%) имели ЛУ ВИЧ-1, чем пациенты с другими путями инфицирования ( $p=0,0355$ ). Какие-либо другие достоверные ассоциации не отмечались.

Таблица 15 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ЛУ ВИЧ-1 без опыта приема АРВП

| Характеристика                 | Общее количество, n | Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%) | Достоверность различий (p)* |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Возраст на момент забора крови |                     |                            |                             |
| <18 лет                        | 5                   | 2 (40,0)                   | 0,1385                      |
| 18-30 лет                      | 85                  | 7 (8,2)                    | 0,1661                      |
| 30-39 лет                      | 267                 | 42 (15,7)                  | 0,1694                      |
| 40-49 лет                      | 129                 | 16 (12,4)                  | 0,7689                      |
| 50-59                          | 47                  | 5 (10,6)                   | 0,6598                      |
| > 59 лет                       | 12                  | 2 (16,7)                   | 0,6713                      |
| Пол                            |                     |                            |                             |
| Мужской                        | 316                 | 45 (14,2)                  |                             |
| Женский                        | 229                 | 29 (12,7)                  | 0,6150                      |
| Путь передачи                  |                     |                            |                             |
| Половой                        |                     |                            |                             |
| (гетеросексуальный)            | 330                 | 40 (12,1)                  | 0,2497                      |
| Половой                        |                     |                            |                             |
| (гомосексуальный)              | 6                   | 3 (50,0)                   | <b>0,0355</b>               |
| Половой (без уточнения)        | 24                  | 6 (25,0)                   | 0,1198                      |
| Парентеральный                 |                     |                            |                             |
| (наркотический)                | 167                 | 21 (12,6)                  | 0,6865                      |
| Вертикальный                   | 0                   | 0                          | -                           |
| Нет данных                     | 18                  | 4 (22,2)                   | 0,2877                      |
| Длительность инфицирования     |                     |                            |                             |
| <1 года                        | 197                 | 25 (12,7)                  | 0,6976                      |
| 1-5 лет                        | 251                 | 30 (12,0)                  | 0,3185                      |

Продолжение таблицы 15

| <b>Характеристика</b>      | <b>Общее количество, n</b> | <b>Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%)</b> | <b>Достоверность различий (p)*</b> |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Длительность инфицирования |                            |                                   |                                    |
| 5-10 лет                   | 50                         | 11 (22,0)                         | 0,0816                             |
| > 10 лет                   | 47                         | 8 (17,0)                          | 0,5024                             |
| Генетические варианты      |                            |                                   |                                    |
| A6                         | 451                        | 59 (13,1)                         | 0,5074                             |
| B                          | 9                          | 3 (33,3)                          | 0,1102                             |
| CRF63_02A6                 | 78                         | 11 (14,1)                         | 0,8591                             |
| CRF02_AG                   | 5                          | 1 (20,0)                          | 0,5193                             |
| CRF03_AB                   | 1                          | 0                                 | 1                                  |
| F                          | 1                          | 0                                 | 1                                  |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия ( $p < 0,05$ )

В результате проведенного анализа у пациентов с опытом АРВТ (таблица 16), были обнаружены схожие факторы риска, ассоциированные с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, как и во всей исследуемой выборке. Так, ЛУ-варианты вируса достоверно чаще имели пациенты мужского пола (60,7% vs 41,1%,  $p=0,0003$ ). Пациенты мужского пола с половым путем передачи ВИЧ без уточнения достоверно чаще (69,6%) имели ЛУ ВИЧ-1, чем пациенты с другими путями инфицирования ( $p=0,0114$ ). Кроме того, распространенность ЛУ ВИЧ-1 была выше среди пациентов, инфицированных вирусом субтипа В (84,6%) ( $p=0,0214$ ), а также более 10 лет (67,0%) ( $p=0,0005$ ).

Таблица 16 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ЛУ ВИЧ-1 с опытом приема АРВП

| Характеристика                 | Общее количество, n | Пациенты с ЛУ ВИЧ-1, n (%) | Достоверность различий (p)* |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Возраст на момент забора крови |                     |                            |                             |
| <18 лет                        | 22                  | 12 (54,5)                  | 1                           |
| 18-30 лет                      | 24                  | 9 (37,5)                   | 0,1422                      |
| 30-39 лет                      | 179                 | 92 (51,4)                  | 0,8323                      |
| 40-49 лет                      | 93                  | 54 (58,1)                  | 0,185                       |
| 50-59                          | 26                  | 14 (53,8)                  | 1                           |
| > 59 лет                       | 10                  | 5 (50,0)                   | 1                           |
| Пол                            |                     |                            |                             |
| Мужской                        | 196                 | 119 (60,7)                 | <b>0,0003</b>               |
| Женский                        | 158                 | 65 (41,1)                  |                             |
| Путь передачи                  |                     |                            |                             |
| Половой (гетеросексуальный)    | 177                 | 87 (49,2)                  | 0,3384                      |
| Половой (гомосексуальный)      | 1                   | 0                          | 0,4802                      |
| Половой (без уточнения)        | 46                  | 32 (69,6)                  | <b>0,0114</b>               |
| Парентеральный (наркотический) | 116                 | 56 (48,3)                  | 0,3652                      |
| Вертикальный                   | 7                   | 5 (71,4)                   | 0,4511                      |
| Нет данных                     | 7                   | 4 (57,1)                   | 1                           |
| Длительность инфицирования     |                     |                            |                             |
| <1 года                        | 32                  | 12 (37,5)                  | 0,0968                      |
| 1-5 лет                        | 150                 | 69 (46,0)                  | 0,0671                      |
| 5-10 лет                       | 75                  | 38 (50,7)                  | 0,8965                      |
| > 10 лет                       | 97                  | 65 (67,0)                  | <b>0,0005</b>               |
| Генетические варианты          |                     |                            |                             |
| A6                             | 319                 | 166 (52,0)                 | 1                           |
| B                              | 13                  | 11 (84,6)                  | <b>0,0214</b>               |
| CRF63_02A6                     | 17                  | 5 (29,4)                   | 0,0799                      |
| CRF02_AG                       | 4                   | 2 (50,0)                   | 1                           |
| CRF03_AB                       | 1                   | 0                          | 0,4802                      |
| F                              | 0                   | 0                          | 1                           |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия (p<0,05)

Таким образом, на основании полученных результатов ЛУ ВИЧ-1 были установлены факторы риска, ассоциированные с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1 в исследуемом регионе.

В результате анализа, проведенного среди всех исследуемых пациентов, независимо от наличия опыта приема АРВП, было установлено, что наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена у детей (51,8%,  $p=0,0153$ ), пациентов мужского пола (32,0%,  $p=0,0114$ ), у пациентов с вертикальным путем передачи ВИЧ (71,4%,  $p=0,0233$ ), у мужчин с половым путем передачи ВИЧ (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) (54,3%), с длительностью инфицирования более 10 лет (50,7%,  $p<0,0001$ ), инфицированных вирусом субтипа В (63,6%,  $p=0,0006$ ), с опытом приема АРВП (52,0%,  $p<0,0001$ ).

При оценке распространенности ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема АРВП, был установлен только один фактор риска, ассоциированный с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, а именно половой (гомосексуальный) путь передачи ВИЧ (50,0%,  $p=0,0355$ ).

В результате оценки распространенности ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом приема АРВП, были установлены такие факторы риска, ассоциированные с наличием ЛУ-вариантов ВИЧ-1, как: мужской пол (60,7%,  $p=0,0003$ ), половой (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) путь передачи (69,6%,  $p=0,0114$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ) и длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ).

## ГЛАВА 7. АНАЛИЗ КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-1

Всего 243/899 (27,1%) нуклеотидные последовательности образовали 91 кластер (рисунок 20).

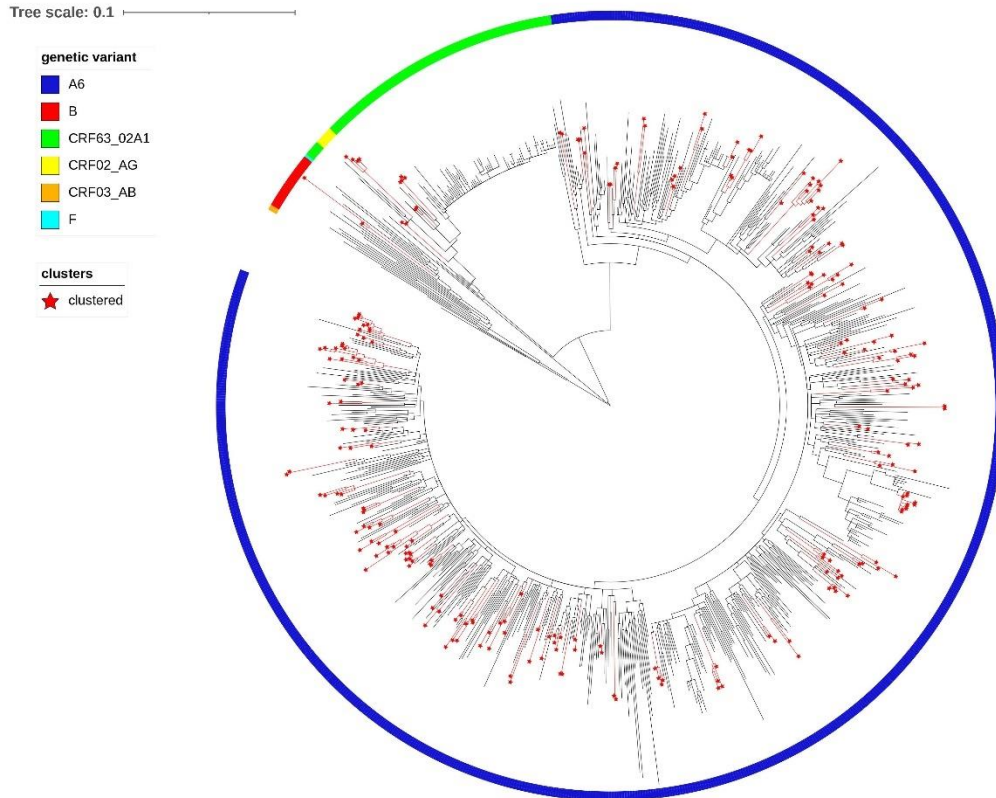


Рисунок 20 – Филогенетическое дерево, построенное методом максимального правдоподобия с bootstrap 100 и общей реверсивной моделью с инвариантными сайтами и гамма распределением с использованием всех исследуемых последовательностей

Кластеризовавшиеся последовательности отмечены красной звездочкой

Размер кластеров варьировал от 2 до 10 нуклеотидных последовательностей (таблица 17). Наиболее часто были обнаружены кластеры, образованные двумя последовательностями. Всего было обнаружено 13 больших кластеров, содержащих 4 и более нуклеотидных последовательностей. Размеры всех обнаруженных кластеров представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Размеры выявленных кластеров

| Количество нуклеотидных последовательностей в кластере | Количество кластеров |
|--------------------------------------------------------|----------------------|
| 2                                                      | 65                   |
| 3                                                      | 13                   |
| 4                                                      | 8                    |
| 5                                                      | 1                    |
| 8                                                      | 1                    |
| 9                                                      | 1                    |
| 10                                                     | 2                    |

Нами были проанализированы характеристики пациентов, нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 которых ассоциировались с попаданием в кластеры. Полная характеристика пациентов, нуклеотидные последовательности которых были внутри и вне кластеров, представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов внутри и вне кластеров

| Характеристика                      | Внутри кластеров (n=243), n (%) | Вне кластеров (n=656), n (%) | Достоверность различий (p)* |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Возраст на момент забора крови      |                                 |                              |                             |
| <30 лет (n=136)                     | 45 (18,5)                       | 91 (13,9)                    | 0,0936                      |
| 30-39 лет (n=446)                   | 120 (49,4)                      | 326 (49,7)                   | 0,9403                      |
| 40-49 лет (n=222)                   | 52 (21,4)                       | 170 (25,9)                   | 0,1914                      |
| 50-59 лет (n=73)                    | 23 (9,5)                        | 50 (7,6)                     | 0,4093                      |
| >59 лет (n=22)                      | 3 (1,2)                         | 19 (2,9)                     | 0,2230                      |
| Пол                                 |                                 |                              |                             |
| Мужской (n=512)                     | 135 (55,6)                      | 377 (57,5)                   | 0,6492                      |
| Женский (n=387)                     | 108 (44,4)                      | 279 (42,5)                   |                             |
| Путь передачи                       |                                 |                              |                             |
| Половой (гетеросексуальный) (n=507) | 164 (67,5)                      | 343 (52,3)                   | <b>&lt;0,0001</b>           |
| Половой (гомосексуальный) (n=7)     | 0                               | 7 (1,1)                      | 0,1992                      |
| Половой (без уточнения) (n=70)      | 14 (5,8)                        | 56 (8,5)                     | 0,2069                      |



Продолжение таблицы 18

| Характеристика                               | Внутри<br>кластеров<br>(n=243), n (%) | Вне<br>кластеров<br>(n=656), n (%) | Достоверность<br>различий (p)* |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Путь передачи                                |                                       |                                    |                                |
| Парентеральный<br>(наркотический)<br>(n=283) | 57 (23,5)                             | 226 (34,5)                         | <b>0,0016</b>                  |
| Вертикальный (n=7)                           | 4 (1,6)                               | 3 (0,5)                            | 0,0900                         |
| Нет данных (n=25)                            | 4 (1,6)                               | 21 (3,2)                           | 0,2581                         |
| Год первого<br>положительного ИБ             |                                       |                                    |                                |
| 1999 (n=12)                                  | 0                                     | 12 (1,8)                           | <b>0,0434</b>                  |
| 2000 (n=10)                                  | 1 (0,4)                               | 9 (1,4)                            | 0,3027                         |
| 2001 (n=44)                                  | 3 (1,2)                               | 41 (6,3)                           | <b>0,0014</b>                  |
| 2002 (n=19)                                  | 1 (0,4)                               | 18 (2,7)                           | <b>0,0340</b>                  |
| 2003 (n=9)                                   | 1 (0,4)                               | 8 (1,2)                            | 0,4575                         |
| 2004 (n=18)                                  | 1 (0,4)                               | 17 (2,6)                           | 0,0557                         |
| 2005 (n=12)                                  | 1 (0,4)                               | 11 (1,7)                           | 0,1975                         |
| 2006 (n=8)                                   | 0                                     | 8 (1,2)                            | 0,1166                         |
| 2007 (n=15)                                  | 1 (0,4)                               | 14 (2,1)                           | 0,0831                         |
| 2008 (n=17)                                  | 3 (1,2)                               | 14 (2,1)                           | 0,5817                         |
| 2009 (n=20)                                  | 3 (1,2)                               | 17 (2,6)                           | 0,3100                         |
| 2010 (n=16)                                  | 5 (2,1)                               | 11 (1,7)                           | 0,7768                         |
| 2011 (n=27)                                  | 5 (2,1)                               | 22 (3,4)                           | 0,3838                         |
| 2012 (n=30)                                  | 5 (2,1)                               | 25 (3,8)                           | 0,2174                         |
| 2013 (n=38)                                  | 6 (2,5)                               | 32 (4,9)                           | 0,1356                         |
| 2014 (n=31)                                  | 6 (2,5)                               | 25 (3,8)                           | 0,4129                         |
| 2015 (n=77)                                  | 21 (8,6)                              | 56 (8,5)                           | 1,0000                         |
| 2016 (n=104)                                 | 32 (13,2)                             | 72 (11,0)                          | 0,3505                         |
| 2017 (n=111)                                 | 39 (16,0)                             | 72 (11,0)                          | 0,0517                         |
| 2018 (n=146)                                 | 55 (22,6)                             | 91 (13,9)                          | <b>0,0022</b>                  |
| 2019 (n=63)                                  | 27 (11,1)                             | 36 (5,5)                           | <b>0,0049</b>                  |
| 2020 (n=8)                                   | 2 (0,8)                               | 6 (0,9)                            | 1,0000                         |
| 2021 (n=64)                                  | 25 (10,3)                             | 39 (5,9)                           | <b>0,0286</b>                  |
| Длительность<br>инфицирования                |                                       |                                    |                                |
| <1 года                                      | 88 (36,2)                             | 141 (21,5)                         | <b>&lt;0,0001</b>              |
| 1-5 лет                                      | 124 (51,0)                            | 277 (42,2)                         | <b>0,0193</b>                  |
| 5-10 лет                                     | 20 (8,2)                              | 105 (16,0)                         | <b>0,0023</b>                  |
| > 10 лет                                     | 11 (4,5)                              | 133 (20,3)                         | <b>&lt;0,0001</b>              |
| Год забора крови                             |                                       |                                    |                                |
| 2016 (n=22)                                  | 0                                     | 22 (3,4)                           | <b>0,0012</b>                  |
| 2017 (n=35)                                  | 7 (2,9)                               | 28 (4,3)                           | 0,4384                         |

Продолжение таблицы 18

| Характеристика        | Внутри кластеров (n=243), n (%) | Вне кластеров (n=656), n (%) | Достоверность различий (p)* |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Год забора крови      |                                 |                              |                             |
| 2018 (n=480)          | 122 (50,2)                      | 358 (54,6)                   | 0,2592                      |
| 2019 (n=223)          | 65 (26,7)                       | 158 (24,1)                   | 0,4342                      |
| 2020 (n=6)            | 3 (1,2)                         | 3 (0,5)                      | 0,3522                      |
| 2021 (n=133)          | 46 (18,9)                       | 87 (13,3)                    | <b>0,0440</b>               |
| Генетические варианты |                                 |                              |                             |
| A6 (n=770)            | 227 (93,4)                      | 543 (82,8)                   | <b>&lt;0,0001</b>           |
| B (n=22)              | 2 (0,8)                         | 20 (3,0)                     | 0,0551                      |
| CRF63_02A6 (n=95)     | 10 (4,1)                        | 85 (13,0)                    | <b>&lt;0,0001</b>           |
| CRF02_AG (n=9)        | 4 (1,6)                         | 5 (0,8)                      | 0,2625                      |
| CRF03_AB (n=2)        | 0                               | 2 (0,3)                      | 1,0000                      |
| F (n=1)               | 0                               | 1 (0,2)                      | 1,0000                      |
| Наличие ЛУ ВИЧ-1      |                                 |                              |                             |
| да (n=258)            | 49 (20,2)                       | 209 (31,9)                   | <b>0,0005</b>               |
| нет (n=641)           | 194 (79,8)                      | 447 (68,1)                   | 1,0000                      |
| Наличие SDRM          |                                 |                              |                             |
| да (n=206)            | 36 (14,8)                       | 170 (25,9)                   | <b>0,0003</b>               |
| нет (n=693)           | 207 (85,2)                      | 486 (74,1)                   |                             |
| Опыт терапии          |                                 |                              |                             |
| да (n=354)            | 74 (30,5)                       | 280 (42,7)                   | <b>0,0009</b>               |
| нет (n=545)           | 169 (69,5)                      | 376 (57,3)                   |                             |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия (p<0,05)

Достоверно чаще внутри кластеров были обнаружены нуклеотидные последовательности от пациентов с полоавым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ (67,5% vs 52,3%, p<0,0001), от ВИЧ-инфицированных с первым положительным результатом ИБ, полученным в период с 2016 по 2021 гг. (74,1% vs 48,2%, p<0,0001), с длительностью инфицирования до 5 лет (87,2% vs 63,7%, p<0,0001), с датой забора крови в период с 2019 по 2021 гг. (46,9% vs 37,8%,

$p=0,0144$ ), инфицированных вирусом суб-субтипа А6 (93,4% vs 82,8,  $p<0,0001$ ), без опыта АРВТ (69,5% vs 57,3%,  $p=0,0009$ ).

Напротив, реже кластеризовались нуклеотидные последовательности, полученные от пациентов, инфицированных в результате внутривенного введения наркотиков (23,5% vs 34,5%,  $p=0,0016$ ), с первым положительным результатом ИБ, полученным в период с 1999 по 2014 гг. (43,3% vs 17,3%,  $p<0,0001$ ), с длительностью инфицирования более 5 лет (22,2% vs 12,8%,  $p<0,0001$ ), с датой забора крови в период с 2016 по 2018 гг. (62,2% vs 53,1%,  $p=0,0144$ ), инфицированные генетическим вариантом вируса CRF63\_02A6 (13,0% vs 4,1%,  $p<0,0001$ ), с опытом приема АРВП (42,7% vs 30,5%,  $p=0,0009$ ).

Не было установлено достоверных различий в распределении пациентов по возрасту и полу внутри и вне кластеров.

Был проведен анализ встречаемости различных путей передачи ВИЧ внутри одних и тех же кластеров и в результате установлено, что внутривенное употребление наркотиков и гетеросексуальные контакты часто пересекались. Так, всего было выявлено 37 кластеров, в которых хотя бы один пациент был инфицирован в результате внутривенного употребления наркотиков, в 34 (91,9%) из них были также пациенты с половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ. Интересно отметить, что в 29 из 34 кластеров (85,3%) пациент с более ранним годом выявления ВИЧ-1 был инфицирован парентеральным (наркотическим) путем.

При оценке кластеризовавшихся последовательностей по полу пациентов было установлено, что основная часть кластеров (68/91; 74,7%) содержала нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 от пациентов как мужского, так и женского пола. Преобладающее количество однополых кластеров (20/23; 87,0%) содержало только 2 пациентов. При оценке однополых кластеров было установлено, что в двух случаях это были родители и их дети; четыре женских кластера содержали нуклеотидные последовательности от пациентов с половым (гетеросексуальным) путем передачи или без указания причины инфицирования; 4 мужских кластера содержали последовательности от пациентов с половым

(гетеросексуальным) путем передачи или с половым без уточнения; 1 мужской кластер был образован лицами, инфицированными путем внутривенного введения наркотиков. Примечательно, что в 12 мужских кластерах по крайней мере один из пациентов сообщил об инфицировании при употреблении инъекционных наркотиков, а другой (другие) пациенты указали половой (гетеросексуальный) путь передачи, половой без уточнения или не указали причину инфицирования вообще.

Количество активных (растущих) кластеров передачи ВИЧ-1, т.е. таких, которые в том числе содержали последовательности от пациентов с первым положительным результатом иммунного блота, полученным в 2021 г., помимо более раннего года, составило 15 (59 пациентов), 5 из которых классифицировались как большие кластеры (4 и более последовательностей). Интересно отметить, что пациентов женского пола в активных кластерах было больше, чем пациентов мужского (52,5% vs 47,5%), в то время как в общей популяции (43,0% vs 57,0%) и внутри неактивных кластеров (41,6% vs 58,4%) было больше мужчин (таблица 19). Однако данные различия оказались статистически недостоверными. В работе была проведена оценка таких характеристик, как пол, возраст, путь передачи ВИЧ, генетический вариант вируса, опыт терапии, наличие ЛУ ВИЧ-1 и надзорных мутаций. Внутри активных и неактивных кластеров не было выявлено достоверных различий, за исключением более низкой распространенности вариантов вируса с ЛУ и надзорными мутациями в активных кластерах. Так, в активных кластерах распространенность ЛУ-вариантов вируса составила 8,5%, а внутри неактивных 24,7% ( $p=0,0087$ ). Активные кластеры также содержали достоверно меньше надзорных мутаций по сравнению с неактивными (6,8% vs 18,0%,  $p=0,0379$ ).

Таблица 19 – Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов внутри активных и неактивных кластеров

| Характеристика                 | Внутри активных кластеров (n=59), n (%) | Внутри неактивных кластеров (n=178), n (%) | Достоверность различий (p)* |
|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| Возраст на момент забора крови |                                         |                                            |                             |
| <30 лет                        | 10 (16,9)                               | 35 (19,7)                                  | 0,7059                      |
| 30-39 лет                      | 26 (44,1)                               | 93 (52,2)                                  | 0,2960                      |
| 40-49 лет                      | 16 (27,1)                               | 34 (19,1)                                  | 0,2009                      |
| 50-59                          | 4 (6,8)                                 | 16 (9,0)                                   | 0,7886                      |
| > 59 лет                       | 3 (5,1)                                 | 0                                          | <b>0,0148</b>               |
| Пол                            |                                         |                                            |                             |
| Мужской                        | 28 (47,5)                               | 104 (58,4)                                 | 0,1736                      |
| Женский                        | 31 (52,5)                               | 74 (41,6)                                  |                             |
| Путь передачи                  |                                         |                                            |                             |
| Половой (гетеросексуальный)    | 35 (59,3)                               | 123 (69,1)                                 | 0,2024                      |
| Половой (гомосексуальный)      | 0                                       | 0                                          |                             |
| Половой (без уточнения)        | 3 (5,1)                                 | 11 (6,2)                                   | 1,0000                      |
| Парентеральный (наркотический) | 19 (32,2)                               | 38 (21,3)                                  | 0,1133                      |
| Вертикальный                   | 0                                       | 4 (2,2)                                    | 0,5745                      |
| Нет данных                     | 0                                       | 4 (2,2)                                    | 0,5745                      |
| Генетические варианты          |                                         |                                            |                             |
| A6                             | 57 (96,6)                               | 164 (92,1)                                 | 0,3698                      |
| B                              | 2 (3,4)                                 | 0                                          | 0,0612                      |
| CRF63_02A6                     | 0                                       | 10 (5,6)                                   | 0,0706                      |
| CRF02_AG                       | 0                                       | 4 (2,2)                                    | 0,5745                      |
| CRF03_A6B                      | 0                                       | 0                                          |                             |
| F                              | 0                                       | 0                                          |                             |
| Наличие ЛУ ВИЧ-1               |                                         |                                            |                             |
| Да                             | 5 (8,5)                                 | 44 (24,7)                                  | <b>0,0087</b>               |
| Нет                            | 54 (91,5)                               | 134 (75,3)                                 |                             |
| Наличие SDRM                   |                                         |                                            |                             |
| Да                             | 4 (6,8)                                 | 32 (18,0)                                  | <b>0,0379</b>               |
| Нет                            | 55 (93,2)                               | 146 (82,0)                                 |                             |
| Опыт терапии                   |                                         |                                            |                             |
| Да                             | 14 (23,7)                               | 59 (33,1)                                  | 0,1958                      |
| Нет                            | 45 (76,3)                               | 119 (66,9)                                 |                             |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия (p<0,05)

Представляло интерес проанализировать закономерности территориального распространения ВИЧ-инфекции в Орловской области и в других регионах РФ. Для этого был проведен кластерный анализ с использованием исследуемых в работе ранее 899 последовательностей из Орловской области, а также всех доступных в национальной базе данных ЛУ ВИЧ охарактеризованных нуклеотидных последовательностей от пациентов из других регионов РФ с тем же периодом забора крови 2016-2022 г. Количество нуклеотидных последовательностей от пациентов из других регионов РФ, удовлетворяющих критериям отбора, составило 1410.

В результате анализа кластеров передачи ВИЧ-1 было обнаружено 182 кластера, из которых 90 были сформированы только образцами из Орловской области, 86 сформированы образцами из различных регионов РФ, исключая Орловскую область, и только 6 кластеров были смешанными, то есть сформированными как образцами из Орловской области, так и образцами из других регионов страны (рисунок 21).

Характеристика смешанных кластеров представлена в таблице 20. Пациенты из Орловской области, попавшие в смешанные кластеры, были преимущественно мужского пола (6/10, 60,0%), с половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ-инфекции (7/10, 70,0%), без опыта приема АРВП (7/10, 70,0%). Пациенты из других регионов РФ, попавшие в смешанные кластеры, характеризовались также преобладанием мужского пола (5/7; 71,4%), полового (гетеросексуального) пути передачи (3/7; 42,9%) и отсутствием опыта приема АРВП (5/7; 71,4%).

Три кластера были сформированы нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1 от пациентов, инфицированных вирусами суб-субтипа А6, и так же три кластера были образованы нуклеотидными последовательностями от пациентов, инфицированными другим генетическим вариантом вируса- субтипом В.

Все кластеры субтипа В содержали нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, выделенные только от мужчин, однако о характерном для данного

генетического варианта гомосексуальном контакте сообщили только 2 пациента из одного кластера, остальные пациенты указали половой (гетеросексуальный) или половой (без уточнения) путь передачи. Интересно отметить, что пациенты, которые образовали мужские кластеры, инфицированные субтипом В были моложе (28,6 лет), чем общая выборка (40,2 лет) и пациенты из других смешанных кластеров (42,3 лет).

При оценке первых положительных результатов иммунного блоттинга в каждом смешанном кластере было установлено, что в четырех кластерах более ранний результат был получен у пациентов из г. Орел и в двух случаях у пациентов из других регионов (Липецкая и Ивановская области).

При оценке ЛУ ВИЧ-1 в смешанных кластерах было установлено, что у 5 пациентов в четырех кластерах обнаружены мутации резистентности ВИЧ-1, однако лишь у двух пациентов в кластере 54 мутации были одинаковыми. Данный кластер был образован пациентами мужского пола, инфицированными половым (гомосексуальным) путем с ЛУ-вариантами вируса с мутацией K103N (таблица 20).

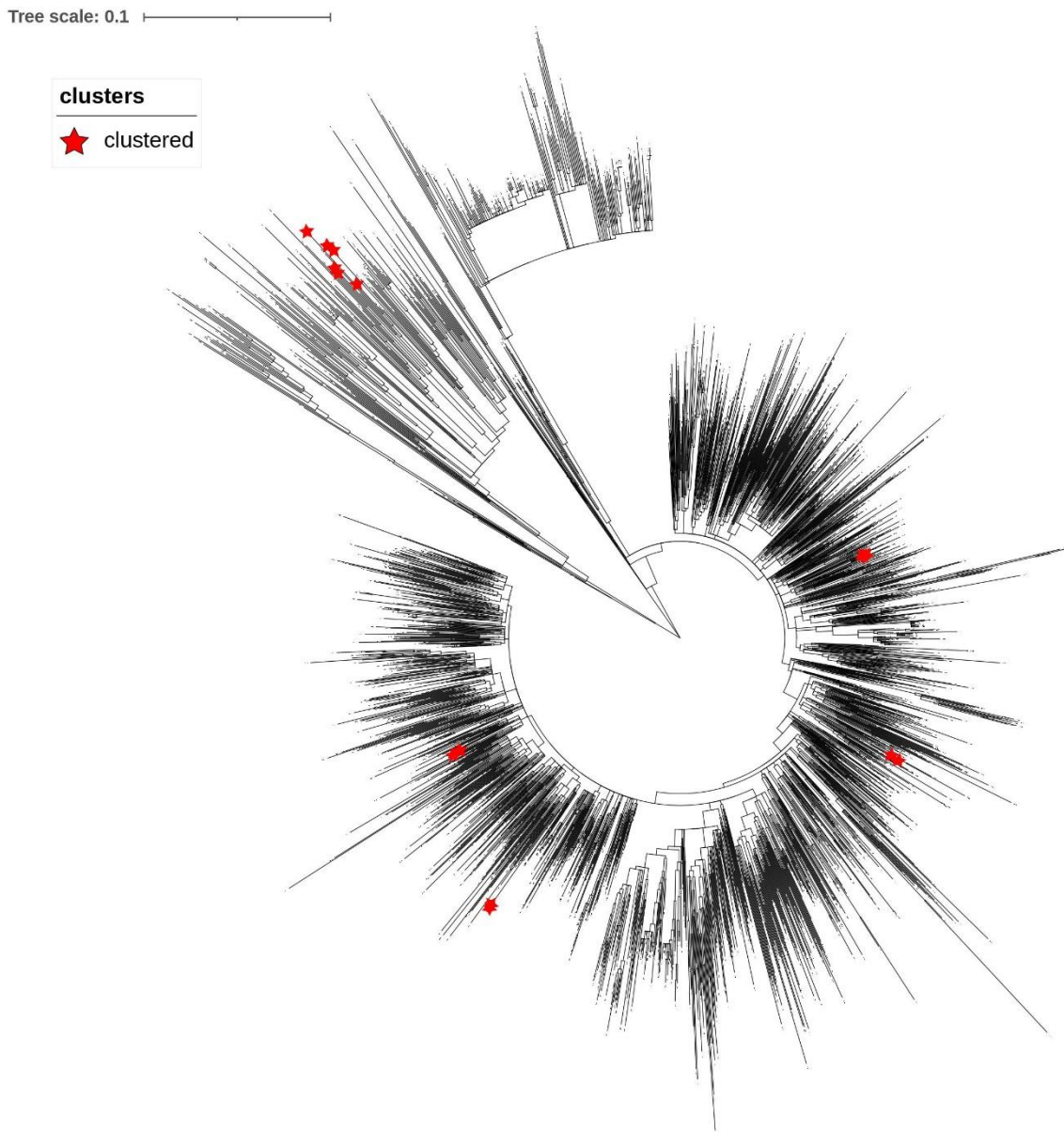


Рисунок 21 – Филогенетическое дерево, построенное методом максимального правдоподобия с bootstrap 100 и общей реверсивной моделью с инвариантными сайтами и гамма распределением с использованием последовательностей из Орловской области и других регионов РФ  
Кластеризовавшиеся последовательности отмечены красной звездочкой



Таблица 20 – Характеристика смешанных кластеров

| Номер кластера | Пол     | Путь передачи                  | Регион проживания  | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 43             | мужской | нет данных                     | Орловская область  |            |              |               | Да           | A6                    |
|                | мужской | парентеральный (наркотический) | Липецкая область   |            | M184V        |               | Да           | A6                    |
| 129            | женский | половой (гетеросексуальный)    | Орловская область  |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | парентеральный (наркотический) | Орловская область  |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | половой (гетеросексуальный)    | Курская область    |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
| 54             | мужской | половой (гомосексуальный)      | Орловская область  |            |              | K103N         | Нет          | B                     |
|                | мужской | половой (гомосексуальный)      | Ивановская область |            |              | K103N         | Нет          | B                     |
| 109            | мужской | половой (без уточнения)        | Краснодарский край |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | половой (гетеросексуальный)    | Орловская область  |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | половой (гетеросексуальный)    | Орловская область  |            |              | E138G         | Нет          | A6                    |

Продолжение таблицы 20

| Номер кластера | Пол     | Путь передачи               | Регион проживания  | Мутации ИП       | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|-----------------------------|--------------------|------------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 109            | женский | половой (гетеросексуальной) | Орловская область  |                  |              |               | Нет          | А6                    |
| 53             | мужской | половой (гетеросексуальной) | Орловская область  |                  |              |               | Да           | В                     |
|                | мужской | половой (гетеросексуальной) | Краснодарский край |                  |              |               | Нет          | В                     |
| 69             | мужской | половой (гетеросексуальной) | Орловская область  |                  |              |               | Нет          | В                     |
|                | мужской | половой (без уточнения)     | Тульская область   | I50L, V82M, L90M | K70E, M184V  | V106I         | Да           | В                     |

На следующем этапе исследования была проведена оценка распространенности ЛУ ВИЧ-1 и мутаций резистентности среди всех нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, попавших в кластеры. Распространенность ЛУ ВИЧ-1 (низкого, среднего и высокого уровней), так же, как и надзорных мутаций из списка SDRM, была достоверно выше у некластеризовавшихся последовательностей (таблица 19). Так, ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена в 20,2% нуклеотидных последовательностях от пациентов, попавших в кластеры, и в 31,9% нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, выделенных от пациентов, не образовавших кластеры ( $p=0,0005$ ). Мутации ВИЧ-1, значимые для эпидемиологического надзора, были обнаружены у 14,8% пациентов,

последовательности ВИЧ-1 от которых находились внутри кластеров и у 25,9% вне кластеров ( $p=0,0003$ ).

Аналогичная тенденция отмечалась и при оценке ЛУ ВИЧ-1 в кластерах, образованных нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1 пациентов с опытом терапии и наивных пациентов отдельно. Всего у 52,0% и 13,6% пациентов с опытом терапии и без него соответственно была выявлена ЛУ ВИЧ-1, 17,4% и 23,0% из них находились в кластерах.

Не было выявлено характеристик, достоверно различающихся между пациентами с ЛУ-вариантами вируса внутри кластеров и вне.

При оценке ЛУ ВИЧ-1 по классам АРВП (таблица 21) было установлено достоверное различие в распространенности резистентности ВИЧ-1 среди нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 в кластерах и вне их только к классам НИОТ и ННИОТ. Среди кластеризовавшихся последовательностей распространенность ЛУ ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ составила 7,4% и 17,3%, а среди некластеризовавшихся - распространенность ЛУ ВИЧ-1 была выше и составила 17,4% и 27,1%, соответственно.

Таблица 21 – Распространенность ЛУ ВИЧ-1 внутри и вне кластеров

| ЛУ ВИЧ-1 к классу | Внутри кластеров (n=243), n (%) | Вне кластеров (n=656), n (%) | Достоверность различий (p) * |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ИП (n=34)         | 6 (2,5)                         | 28 (4,3)                     | 0,2425                       |
| НИОТ (n=132)      | 18 (7,4)                        | 114 (17,4)                   | <b>0,0001</b>                |
| ННИОТ (n=220)     | 42 (17,3)                       | 178 (27,1)                   | <b>0,0022</b>                |

\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия ( $p<0,05$ )

Также были проанализированы особенности кластеризации последовательностей с мутациями, встречающимися с частотой более 1,0% в исследуемой выборке. В кластеризовавшихся последовательностях чаще были обнаружены мутации ВИЧ-1 А62V (46,9% vs 36,1%,  $p=0,0035$ ) и V179E (4,1% vs 0,6%,  $p=0,0006$ ), а в последовательностях вне кластеров M184V (10,1% vs 4,9%,

p=0,0159), K101E (5,6% vs 2,1%, p=0,0211) и G190S (10,2% vs 4,9%, p=0,0117). Достоверных ассоциаций с другими наиболее часто встречаемыми мутациями выявлено не было (таблица 22).

Таблица 22 – Распространенность мутаций ЛУ ВИЧ-1 внутри и вне кластеров

| Мутации*            | Внутри кластеров<br>(n=243), n (%) | Вне кластеров<br>(n=656), n (%) | Достоверность<br>различий (p) ** |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>M46I</b> (n=12)  | 1 (0,4)                            | 11 (1,7)                        | 0,1975                           |
| A62V (n=351)        | 114 (46,9)                         | 237 (36,1)                      | <b>0,0035</b>                    |
| K65R (n=38)         | 5 (2,1)                            | 33 (5,0)                        | 0,0604                           |
| D67N (n=13)         | 1 (0,4)                            | 12 (1,8)                        | 0,2039                           |
| K70R (n=10)         | 0                                  | 10 (1,5)                        | 0,0701                           |
| M184I (n=20)        | 5 (2,1)                            | 15 (2,3)                        | 1                                |
| M184V (n=78)        | 12 (4,9)                           | 66 (10,1)                       | <b>0,0159</b>                    |
| <b>K101E</b> (n=42) | 5 (2,1)                            | 37 (5,6)                        | <b>0,0211</b>                    |
| <b>K103N</b> (n=70) | 15 (6,2)                           | 55 (8,4)                        | 0,3270                           |
| V106I (n=9)         | 3 (1,2)                            | 6 (0,9)                         | 0,7091                           |
| V108I (n=10)        | 3 (1,2)                            | 7 (1,1)                         | 0,7349                           |
| E138A (n=45)        | 7 (2,9)                            | 38 (5,8)                        | 0,0854                           |
| E138G (n=13)        | 4 (1,6)                            | 9 (1,4)                         | 0,7568                           |
| V179D (n=9)         | 4 (1,6)                            | 5 (0,8)                         | 0,2625                           |
| V179E (n=14)        | 10 (4,1)                           | 4 (0,6)                         | <b>0,0006</b>                    |
| Y181C (n=24)        | 4 (1,6)                            | 20 (3,0)                        | 0,3515                           |
| <b>G190S</b> (n=79) | 12 (4,9)                           | 67 (10,2)                       | <b>0,0117</b>                    |
| P225H (n=9)         | 0                                  | 9 (1,4)                         | 0,1233                           |

\* Жирным шрифтом выделены мутации, значимые для эпидемиологического надзора (SDRMs)

\*\* Жирным шрифтом выделены достоверные различия (p<0,05)

Была оценена передача мутаций ЛУ ВИЧ-1 внутри каждого кластера. Было выявлено, что всего 54 последовательности ВИЧ-1, содержащие мутации ЛУ ВИЧ-1 (за исключением полиморфных мутаций A62V, E138A), находились в 33 кластерах. Двадцать девять последовательностей, находящихся в 10 кластерах, содержали хотя бы одну одинаковую мутацию резистентности (таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика передачи мутаций резистентности ВИЧ-1 в кластерах

| Номер кластера | Количество последовательностей в кластере (с одинаковыми мутациями) | Мутации (класс АРВП)               | Наличие опыта приема АРВП у пациента с более ранним годом ИБ+ в кластере |
|----------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 4              | 4 (2)                                                               | K103N (ННИОТ)                      | Есть                                                                     |
| 8              | 2 (2)                                                               | K103N (ННИОТ)                      | Есть                                                                     |
| 17             | 2 (2)                                                               | M184V<br>(НИОТ)                    | Есть                                                                     |
| 23             | 2 (2)                                                               | V179T<br>(ННИОТ)                   | Нет                                                                      |
| 31             | 2 (2)                                                               | K65R<br>(НИОТ),<br>G190S (ННИОТ)   | Есть                                                                     |
| 41             | 2 (2)                                                               | M184I/V (НИОТ),<br>K103N (ННИОТ)   | Есть                                                                     |
| 63             | 9 (9)                                                               | V179E<br>(ННИОТ)                   | Нет                                                                      |
| 71             | 2 (2)                                                               | K103N (ННИОТ)                      | Есть                                                                     |
| 75             | 4 (4)                                                               | K103N (ННИОТ)                      | Нет                                                                      |
| 89             | 2 (2)                                                               | Y181C (ННИОТ),<br>G190S<br>(ННИОТ) | Есть                                                                     |

Таким образом, передача вариантов вируса с мутациями резистентности ВИЧ-1 в кластерах происходила с частотой 53,7%.

Основная часть кластеров включала последовательности от двух ВИЧ-инфицированных пациентов. Профиль передаваемых мутаций был ограничен и включал четыре замены, ассоциирующиеся с ЛУ ВИЧ-1 к ННИОТ: K103N, V179E/T, Y181C и G190S; две мутации, ассоциирующиеся с ЛУ ВИЧ-1 к НИОТ: K65R, M184I/V. Наиболее часто передавалась мутация резистентности к препаратам класса ННИОТ K103N.

На основании даты получения первого положительного результата ИБ источником передаваемых мутаций чаще были пациенты с опытом приема АРВП (7/10).

Интересно отметить два крупных кластера (63 и 75), содержащих 9 и 4 последовательностей, соответственно, в которых профиль мутаций ЛУ ВИЧ-1 был одинаковым для всех последовательностей, образующих кластер.

В кластере передачи ВИЧ-1 63 (рисунок 22) у всех пациентов были обнаружены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 с мутациями A62V и V179E; 4 пациента мужского пола, 5 женского; 4 пациента были инфицированы парентеральным (наркотическим) путем, 5 половым (гетеросексуальным); 6 пациентов без опыта терапии, 3 с опытом; результаты первого положительного иммунного блоттинга были получены в период с 2013 по 2021 гг., таким образом, кластер является растущим. Пациент с более ранним годом первого положительного иммунного блоттинга не имел опыта терапии и был инфицирован парентерально.

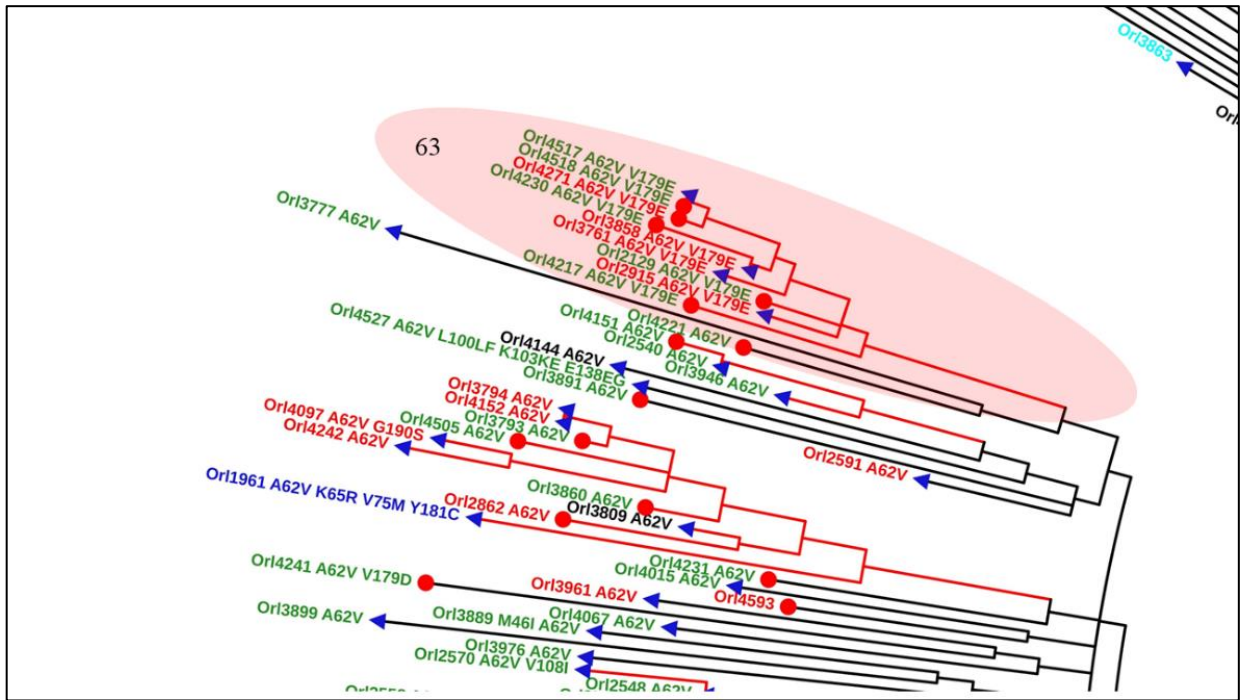


Рисунок 22 – Кластер передачи ВИЧ-1 № 63 на филогенетическом дереве. Цвет веток отражает кластеризовавшиеся (красный) и некластеризовавшиеся (черный) последовательности. Форма значка отражает пол пациентов: красный круг - женский, синий треугольник - мужской. Цвет названия последовательностей отражает путь передачи ВИЧ: зеленый – половой (гетеросексуальный), красный - парентеральный (наркотический), синий - половой без уточнения, черный - нет данных.

В кластере передачи ВИЧ-1 75 (рисунок 23) у всех пациентов были обнаружены варианты ВИЧ-1 с мутацией K103N; 2 пациента мужского пола, 2 женского; 1 пациент был инфицирован парентеральным (наркотическим) путем, 3 половым (гетеросексуальным); 3 пациента без опыта терапии, 1 с опытом; результаты первого положительного иммунного блоттинга были получены в период с 2001 по 2018 гг. Пациент с более ранним годом первого положительного иммунного блоттинга не имел опыта терапии и был инфицирован парентерально.

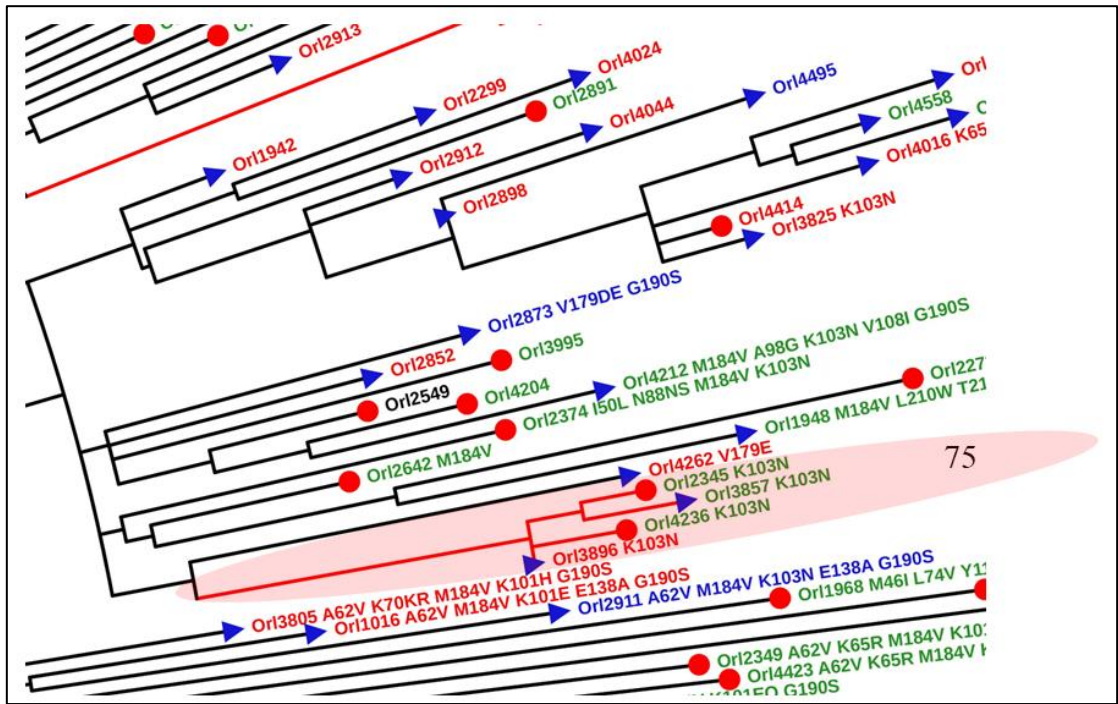


Рисунок 23 – Кластер передачи ВИЧ-1 № 75 на филогенетическом дереве. Цвет веток отражает кластеризовавшиеся (красный) и некластеризовавшиеся (черный) последовательности. Форма значка отражает пол пациентов: красный круг - женский, синий треугольник - мужской. Цвет названия последовательностей отражает путь передачи ВИЧ: зеленый – половой (гетеросексуальный), красный - парентеральный (наркотический), синий - половой без уточнения, черный - нет данных.

Основные характеристики всех выявленных крупных кластеров представлены в таблице 24.



Таблица 24 – Характеристика крупных кластеров

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи               | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации НИИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 4              | женский | 36                             | половой (гетеросексуальный) | 2005                          |            |              |               | Да           | CRF02_AG              |
|                | мужской | 35                             | половой (гетеросексуальный) | 2013                          |            | M184V        | K103N, V108I  | Да           | CRF02_AG              |
|                | женский | 47                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            |              |               | Да           | CRF02_AG              |
|                | женский | 31                             | половой (гетеросексуальный) | 2019                          |            |              | K103N         | Да           | CRF02_AG              |
| 25             | мужской | 41                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            |              |               | Нет          | CRF63_02A6            |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 25             | женский | 39                             | половой (гетеросексуальный)    | 2016                          |            |              |               | Нет          | CRF63_02A6            |
|                | женский | 22                             | половой (гетеросексуальный)    | 2017                          |            |              |               | Нет          | CRF63_02A6            |
|                | мужской | 36                             | парентеральный (наркотический) | 2017                          |            |              |               | Нет          | CRF63_02A6            |
| 28             | женский | 22                             | половой (гетеросексуальный)    | 2015                          |            |              |               | Да           | A6                    |
|                | мужской | 52                             | половой (гетеросексуальный)    | 2018                          |            |              |               | Нет          | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи               | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 28             | мужской | 30                             | половой (гетеросексуальный) | 2019                          |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 1                              | вертикальный                | 2019                          | N88K T     |              |               | Да           | A6                    |
| 29             | мужской | 29                             | половой (гетеросексуальный) | 2008                          |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 25                             | половой (гетеросексуальный) | 2012                          |            | A62V         | V179 D        | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 29                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 22                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
| 45             | женский | 32                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            |              |               | Нет          | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 45             | мужской | 35                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 30                             | половой (гетеросексуальный)    | 2019                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 37                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
| 47             | женский | 44                             | половой (гетеросексуальный)    | 2015                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 50                             | половой (гетеросексуальный)    | 2019                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | женский | 42                             | половой (гетеросексуальный)    | 2021                          |            |              |               | Нет          | А6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации НИИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 47             | мужской | 35                             | половой (гетеросексуальный)    | 2021                          |            |              |               | Нет          | A6                    |
| 75             | мужской | 33                             | парентеральный (наркотический) | 2001                          |            |              | K103N         | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 55                             | половой (гетеросексуальный)    | 2017                          |            |              | K103N         | Нет          | A6                    |
|                | женский | 40                             | половой (гетеросексуальный)    | 2018                          |            |              | K103N         | Нет          | A6                    |
|                | женский | 29                             | половой (гетеросексуальный)    | 2018                          |            |              | K103N         | Да           | A6                    |
| 76             | мужской | 31                             | парентеральный (наркотический) | 2010                          |            | A62V         | V106A         | Да           | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи               | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 76             | женский | 67                             | половой (гетеросексуальный) | 2014                          | K20T       | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 57                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 63                             | половой (гетеросексуальный) | 2021                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
| 11             | женский | 22                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 27                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            |              |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 32                             | половой (гетеросексуальный) | 2017                          |            |              |               | Да           | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи               | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ       | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------------|--------------|-----------------------|
| 11             | женский | 47                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            |              |                     | Нет          | A6                    |
|                | женский | 41                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            |              |                     | Нет          | A6                    |
|                | женский | 34                             | половой (гетеросексуальный) | 2018                          |            | M184V        | K101E, V106I, G190S | Да           | A6                    |
|                | мужской | 30                             | половой (гетеросексуальный) | 2021                          |            |              |                     | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 29                             | половой (без уточнения)     | 2021                          |            |              | V179VD              | Нет          | A6                    |
| 49             | мужской | 0                              | вертикальный                | 2017                          |            | A62V         |                     | Да           | A6                    |
|                | женский | 36                             | половой (гетеросексуальный) | 2016                          |            | A62V         |                     | Нет          | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ     | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|------------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 49             | мужской | 38                             | парентеральный (наркотический) | 2016                          |            | A62V             |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 25                             | парентеральный (наркотический) | 2016                          |            | A62V             |               | Да           | A6                    |
|                | мужской | 36                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            | A62V             |               | Нет          | A6                    |
| 51             | мужской | 32                             | половой (без уточнения)        | 2011                          |            | A62V, K65R, V75M | Y181C         | Да           | A6                    |
|                | мужской | 37                             | нет данных                     | 2015                          |            | A62V             |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 40                             | парентеральный (наркотический) | 2015                          |            | A62V             | G190S         | Нет          | A6                    |



Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 51             | женский | 32                             | половой (гетеросексуальной)    | 2016                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 47                             | половой (гетеросексуальной)    | 2016                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 30                             | парентеральный (наркотический) | 2017                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 32                             | парентеральный (наркотический) | 2017                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 28                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | мужской | 31                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            | A62V         |               | Нет          | A6                    |
|                | женский | 42                             | половой (гетеросексуальной)    | 2020                          |            | A62V         |               | Да           | A6                    |
| 56             | женский | 41                             | нет данных                     | 2017                          |            |              |               | Нет          | A6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 56             | мужской | 37                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 40                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            |              |               | Да           | А6                    |
|                | мужской | 40                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 49                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 41                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | женский | 38                             | парентеральный (наркотический) | 2019                          |            |              |               | Да           | А6                    |
|                | женский | 27                             | половой (гетеросексуальной)    | 2021                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
|                | женский | 30                             | парентеральный (наркотический) | 2021                          |            |              |               | Нет          | А6                    |

Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи                  | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 56             | мужской | 32                             | половой (без уточнения)        | 2021                          |            |              |               | Нет          | А6                    |
| 63             | мужской | 30                             | парентеральный (наркотический) | 2013                          |            | А62V         | V179E         | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 37                             | парентеральный (наркотический) | 2018                          |            | А62V         | V179E         | Нет          | А6                    |
|                | женский | 25                             | половой (гетеросексуальный)    | 2013                          |            | А62V         | V179E         | Да           | А6                    |
|                | женский | 29                             | половой (гетеросексуальный)    | 2014                          |            | А62V         | V179E         | Да           | А6                    |
|                | женский | 24                             | половой (гетеросексуальный)    | 2016                          |            | А62V         | V179E         | Нет          | А6                    |
|                | мужской | 29                             | парентеральный (наркотический) | 2017                          |            | А62V         | V179E         | Нет          | А6                    |
|                | женский | 27                             | парентеральный (наркотический) | 2017                          |            | А62V         | V179E         | Да           | А6                    |

## Продолжение таблицы 24

| Номер кластера | Пол     | Возраст на момент забора крови | Путь передачи               | Год первого положительного ИБ | Мутации ИП | Мутации НИОТ | Мутации ННИОТ | Опыт терапии | Генетические варианты |
|----------------|---------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------|
| 63             | мужской | 38                             | половой (гетеросексуальной) | 2018                          |            | A62V         | V179E         | Нет          | A6                    |
|                | женский | 52                             | половой (гетеросексуальной) | 2021                          |            | A62V         | V179E         | Нет          | A6                    |

Таким образом, в результате анализа кластеров передачи вируса было установлено, что 27,1% нуклеотидных последовательностей сформировали 91 кластер передачи ВИЧ-1. Всего было определено 13 больших кластеров.

Внутри кластеров чаще были обнаружены нуклеотидные последовательности от пациентов, инфицированных половым (гетеросексуальным) путем, с первым положительным результатом ИБ, полученным в период с 2016 по 2021 гг., с длительностью инфицирования до 5 лет, с датой забора крови в период с 2019 по 2021 гг., инфицированных вирусом суб-субтипа А6, без опыта АРВТ.

Было установлено, что пациенты, инфицированные в результате внутривенного употребления наркотиков и гетеросексуального контакта, часто встречались в одном кластере.

Всего было обнаружено 15 активных кластеров передачи вируса, 5 из которых были большими, то есть содержали не менее 4 нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1.

Распространенность ЛУ ВИЧ-1 и надзорных мутаций, была достоверно выше у некластеризовавшихся последовательностей за счёт ЛУ ВИЧ-1 к препаратам классов НИОТ и ННИОТ.

Мутации A62V и V179E чаще встречались у пациентов в кластерах, в то время как мутации M184V, K101E и G190S чаще встречались у пациентов вне кластеров.

Всего было обнаружено 33 кластера с мутациями, ассоциированными с ЛУ ВИЧ-1, передача мутаций была установлена в 53,7% случаев. Наиболее часто передавалась мутация к ННИОТ K103N. На основании даты получения первого положительного результата ИБ источником передаваемых мутаций чаще были пациенты с опытом приема АРВП.

При оценке закономерностей территориального распространения ВИЧ-инфекции в Орловской области и других регионах РФ было обнаружено только 6 общих кластеров. В трех кластерах были обнаружены только мужчины, инфицированные субтипом В. Одинаковый профиль ЛУ ВИЧ-1 был выявлен в одном кластере, все члены которого имели мутацию K103N.

## **ГЛАВА 8. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 ПУТЕМ РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ БАЗЫ ДАННЫХ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ И РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ АНАЛИЗА КЛАСТЕРОВ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА**

Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией в РФ осуществляется на основании ряда нормативных документов, основными из которых являются СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», ФЗ от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)», ФЗ от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией».

Согласно СанПиН на основании заключения о положительном результате исследования крови на ВИЧ в иммунном блоте, либо в некоторых случаях выявления нуклеиновых кислот ВИЧ составляется экстренное извещение об инфекционном заболевании № 058/у, а также оперативное донесение о случае ВИЧ-инфекции № 266/у-88. Информация о положительном результате исследования крови должна сообщаться в органы Роспотребнадзора и территориальный центр по профилактике и борьбе со СПИДом.

Ежемесячно и ежегодно медицинские организации, выполняющие исследования на ВИЧ, предоставляют об этом сведения по форме № 4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ» в территориальный центр СПИДа того субъекта РФ, на территории которого выполняется тестирование. В свою очередь территориальный центр СПИД суммирует полученную информацию и передают ее в орган управления здравоохранением субъекта Федерации о территориальный орган Роспотребнадзора. Дополнительно медицинские организации, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным, составляют годовую форум № 61 федерального государственного

статистического наблюдения «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека». В дальнейшем форма № 61 направляется в Минздрав РФ и территориальный орган Росстат в субъекте РФ. Минздрав после составления годового отчета по РФ направляет его в Росстат.

С 2017 г. постановлением Правительства РФ утвержден и ведется «Федеральный регистр лиц, инфицированным ВИЧ», в котором собираются сведения о лицах, с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция. Ведение регистра осуществляется Минздравом РФ в электронном виде.

Таким образом, в настоящее время в РФ функционирует система регистрации случаев ВИЧ-инфекции, в которой задействованы медицинские организации, осуществляющие тестирование крови на наличие АГ/АТ и РНК/ДНК ВИЧ, территориальные центры по профилактике и борьбе со СПИДом, территориальные органы Роспотребнадзора, Министерство Здравоохранения РФ и Росстат. Собираемая информация позволяет оценить заболеваемость в субъектах РФ в разрезе контингентов населения.

В то время как организация эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией определяется множеством вышеуказанных документов, порядок эпидемиологического надзора за циркуляцией ЛУ-вариантов ВИЧ описан значительно слабее. Документами, в которых представлены информационная и диагностическая подсистемы в схеме организации эпидемиологического надзора за резистентными штаммами ВИЧ, являются МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» и МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам». Указанные отечественные документы, основанные на руководствах ВОЗ, регламентируют осуществлять надзор за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1 путем проведения периодических когортных исследований, в ходе которых проводится секвенирование вируса репрезентативной выборки 200-400 ВИЧ-инфицированных пациентов.

К сожалению, на практике данный подход в оценке ЛУ ВИЧ-1 в России является или слишком трудоемким, в случае если проводить подобные

исследования в каждом регионе в отдельности, или малоинформативным, если же проводить исследование на национальном уровне, поскольку количество образцов от каждого региона будет небольшим.

Анализ литературы показал, что существующий подход сложновыполним – с момента утверждения нормативных документов, в России не было проведено ни одного исследования, отвечающего необходимым критериям. Результаты нашей работы показывают, что эпидемиологический надзор за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1 может быть усовершенствован путем оптимизации информационной и диагностической подсистем с использованием Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП.

#### Информационная подсистема.

Для оценки распространенности ЛУ ВИЧ-1 использование национальной базы данных, содержащей регулярно загружаемые нуклеотидные последовательности вируса и эпидемиологическую информацию о ВИЧ-инфицированных пациентах, является не только менее затратным, но и более эффективным подходом. Несмотря на то, что на момент начала исследования Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП существовала уже длительное время, и ее использование было регламентировано нормативными документами, ее функциональные возможности не позволяли эффективно осуществлять сбор информации. В связи с этим Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП была усовершенствована путем разработки инструментов для быстрого, эффективного и стандартизированного сбора данных о нуклеотидных последовательностях ВИЧ-1, а также деперсонифицированной информации о ВИЧ-инфицированных пациентах. Наиболее важными из них являлись инструменты, позволяющие оценить качество загружаемой генетической информации.

#### *Контроль качества нуклеотидной последовательности*

Нами была изучена документация, описывающая работу существующих алгоритмов, CPR: Calibrated Population Resistance Tool - HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>), а также WHO HIVDR QC Tool



([https://sequenceqc.bccfe.ca/who\\_qc](https://sequenceqc.bccfe.ca/who_qc)). Затем на основании научных публикаций и с учетом генетических особенностей вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории РФ, нами был подобран оптимальный алгоритм, отличающийся от оригинальных вариантов. Разработанный алгоритм проверки оценивает такие параметры, как длина нуклеотидной последовательности, количество сдвигов рамки считывания, инсерций и делеций, стоп-кодонов, вырожденных позиций, АРОВЕС и нетипичных мутаций.

Загружаемые нуклеотидные последовательности анализируются с помощью разработанного алгоритма, и, в случае обнаружения последовательности недостаточного качества, они помечаются соответствующими флагами. При проведении мониторинга ЛУ ВИЧ-1 для исключения искажения результатов нуклеотидные последовательности, непрошедшие контроль качества, не используются для последующего анализа.

#### *Проверка на контаминацию*

Для исключения ложного результата анализа ЛУ ВИЧ-1 из-за возможного загрязнения одного клинического образца другим (контаминации) нами был разработан инструмент, который осуществляет расчет генетической близости загружаемых в базу данных нуклеотидных последовательностей. Алгоритм основан на принципах программы BLAST, которая используется для поиска гомологов белков или нуклеиновых кислот. После загрузки нуклеотидных последовательностей проводится конвертация *fasta*-файла последовательностей, имеющихся в базе, в бинарный формат для сравнения. Далее рассчитывается генетическая близость нуклеотидных последовательностей и, в случае обнаружения высокого генетического сходства, помечаются как потенциально контаминированные. Затем оценивается возможная эпидемиологическая связь пациентов, от которых получены потенциально контаминированные образцы, и, в случае отсутствия связи, рекомендуется исключить последовательности из дальнейшего анализа.

### Диагностическая подсистема.

С целью совершенствования данной подсистемы были разработаны инструменты, позволяющие одновременно анализировать нуклеотидные последовательности вируса и эпидемиологические данные о пациентах, таким образом, обеспечивая эпидемиологическую диагностику. Как было показано в исследовании с помощью наиболее современного инструмента «Выявление кластеров передачи ВИЧ-1» возможно прогнозирование эпидемиологической ситуации по распространению резистентных вариантов ВИЧ-1.

#### *Определение генетического варианта вируса*

Поскольку надзор за генетическими вариантами позволяет регистрировать случаи завоза ВИЧ с других территорий, осуществлять объективное молекулярно-эпидемиологическое расследование очагов инфекции, потенциально связанных с оказанием медицинской помощи, нами был разработан алгоритм, который отправляет нуклеотидную последовательность на сайт университета Стэнфорда и затем возвращает информацию об определенном генетическом варианте вируса.

#### *Определение тропизма вируса*

Тропизм вируса является важной клинической характеристикой, поскольку смена тропизма вируса сопровождается ухудшением состояния пациента, снижением CD4-лимфоцитов и ускорением времени достижения СПИДа. Кроме того, АРВП класса CCR5-антагонисты могут быть назначены только лицам, инфицированным CCR5-тропным вариантом ВИЧ-1. В связи с этим, нами был разработан алгоритм для определения тропизма ВИЧ-1. Анализ осуществляется при загрузке нуклеотидных последовательностей V3-петли гена белка оболочки gp120 с помощью алгоритма geno2pheno (<https://coreceptor.geno2pheno.org/>), разработанного институтом биоинформатики Макса Планка. База автоматически определяет вирусный тропизм и дополняет индивидуальную карту пациента этой информацией.

### *Определение ЛУ ВИЧ-1*

В ходе усовершенствования базы данных была проведена работа по разработке автоматического экспорта нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 в базу университета Стэнфорда, дистанционного анализа и последующего импорта с автоматическим переводом результатов анализа на русский язык.

### *Выявление кластеров передачи ВИЧ-1*

Результаты многочисленных исследований показали, что анализ групп генетически близких нуклеотидных последовательностей ВИЧ, может дать объективную информацию, касающуюся скорости и особенностей распространения вируса. В связи с этим, в рамках работ по совершенствованию национальной базы данных был разработан инструмент по выявлению и анализу кластеров передачи ВИЧ-1. На первом этапе интересующие нуклеотидные последовательности автоматически отправляются в базу данных лаборатории Лос-Аламоса (<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/VIRALIGN/viralgn.html>), где с помощью алгоритма HMMER (hidden Markov models) происходит их выравнивание. На следующем этапе инструмент осуществляет расчет парных генетических дистанций между выровненными нуклеотидными последовательностями и на основании заранее установленного порога (порог в зависимости от целей варьирует от 0,5% до 5%) определяет молекулярные кластеры. После завершения работы пользователь может скачать файл в формате Excel, содержащий следующую информацию: общее количество проанализированных последовательностей, количество выявленных кластеров, количество кластеризовавшихся последовательностей, номера сгруппировавшихся последовательностей по каждому кластеру в отдельности.

Таким образом, с целью совершенствования информационной и диагностической подсистем эпидемиологического надзора за распространением ЛУ-вариантов ВИЧ-1 в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП были внедрены инструменты для сбора генетических и эпидемиологических данных в стандартизированной форме, разработаны инструменты для биоинформатического анализа собранной информации. Кроме таких

инструментов для рутинного анализа, как контроль качества генетических данных, проверка на контаминацию, определение генетических вариантов вируса, выявление мутаций резистентности и определение тропизма ВИЧ-1, был разработан и наиболее современный метод эпидемиологического надзора за ЛУ ВИЧ-1 – выявление кластеров передачи вируса. Разработанные инструменты для анализа кластеров передачи вируса совместно с существующими нормативными документами, регламентирующими загрузку нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 всеми учреждениями, занимающимися секвенированием ВИЧ-1, позволяют проводить непрерывный надзор за распространением резистентных вариантов вируса в режиме «реального времени» с целью обнаружения очагов повышенной заболеваемости резистентными вариантами ВИЧ-1 и выявления источника ЛУ вируса.

На основании эпидемиологического диагноза, установленного с помощью инструментов базы данных, возможно формирование предложений для принятия решений в рамках управленческой подсистемы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ВИЧ-инфекция в РФ продолжает оставаться одной из основных проблем общественного здравоохранения. Количество лиц, живущих с ВИЧ, в РФ, ежегодно увеличивается. Но, в то же время, растёт и количество пациентов, принимающих АРВП, благодаря чему снизились заболеваемость и смертность пациентов с ВИЧ (Ладная Н.Н., 2020). В многочисленных исследованиях было показано, что АРВТ выступает в роли не только лечения, но и профилактики, значительно уменьшая риск передачи ВИЧ-инфекции за счет снижения вирусной нагрузки (Quinn T.C., 2000; Cohen M.S., 2016; Rodger A.J., 2019). Таким образом, эффективная АРВТ является одним из основных противоэпидемических инструментов.

Основной причиной вирусологической неэффективности терапии является ЛУ ВИЧ-1 (Clutter D.S., 2016), уровень которой ежегодно растет (Kirichenko A., 2023). Расширение охвата АРВТ, особенно без рутинного анализа на ЛУ ВИЧ-1, может привести к увеличению распространенности ЛУ ВИЧ-1 (Phillips A.N., 2017; WHO, 2017). Наличие ЛУ ВИЧ-1 связано со снижением эффективности АРВТ 1 линии (Wittkop L., 2011; Namers R.L., 2012), что в свою очередь приводит к дальнейшей передаче ЛУ-вариантов ВИЧ и повышению заболеваемости, смертности и общих затрат на лечение пациента (Cambiano V., 2013; Hofstra L.M., 2016; Phillips A.N., 2017; WHO, 2017).

Для минимизации возникновения и ограничения распространения ЛУ-вариантов вируса необходимо проводить регулярный надзор за ЛУ ВИЧ-1.

Основной метод анализа ЛУ ВИЧ-1 заключается в выявлении мутаций в участках генома ВИЧ-1, являющихся мишенями для АРВП, с помощью секвенирования интересующих участков генома вируса. Однако полученные в результате анализа нуклеотидные последовательности вируса могут быть использованы также с целью изучения особенностей распространения вируса.

Зарубежные исследователи, применяя молекулярно-биологические и биоинформатические методы в дополнение к классическим эпидемиологическим методам, не только оценивают эффективность АРВП и генетическое разнообразие, но и определяют возможное происхождение вируса (Grenfell B.T., 2004; Faria N.R., 2014), изучают особенности распространения ЛУ-вариантов вируса (Hué S., 2009; Yerly S., 2009; Faria N.R., 2014), выявляют уязвимые группы населения и территории, где вирус передается наиболее активно (Yeni P.G., 2002; Lewis F., 2008; Fisher M., 2010; Kouyos R.D., 2010; Von Wyl V., 2011; Wertheim J.O., 2014; Ratmann O., 2016; Turk T., 2017), уточняют эпидемиологические характеристики (Hughes G.J., 2009; Paraskevis D., 2016), расследуют очаги ВИЧ-инфекции, предположительно связанные с оказанием медицинской помощи (Balfe P., 1990; Ou C.-Y., 1992; Paraskevis D., 2016), а также оценивают эффективность проводимых профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий (Paraskevis D., 2016; Peters P.J., 2016; Golden M.R., 2019).

До настоящего момента в РФ такие исследования не проводились, так как для их эффективного проведения необходимо, чтобы для значимого количества лиц, живущих с ВИЧ, были известны нуклеотидные последовательности.

Целью данной работы стало выявление и анализ кластеров передачи ВИЧ-1 на территории пилотного региона РФ для совершенствования эпидемиологического надзора за распространением ЛУ-вариантов ВИЧ-1.

Впервые в РФ мы провели данное исследование на примере одного из регионов – Орловской области.

Общий объем выборки составил 901 пациент. Для 899 ВИЧ-инфицированных пациентов были получены нуклеотидные последовательности, прошедшие контроль качества, что составляет от 34,1% ЛЖВ в Орловской области по состоянию на конец 2021 г.

На первом этапе исследования в рамках диссертационной работы был проведен сбор и анализ эпидемиологических данных и дана оценка эпидемиологической ситуации в регионе в период исследования 2018-2021 гг.

Первый случай ВИЧ-инфекции в Орловской области был зарегистрирован в 1987 г. у иностранной студентки и в 1993 г. у местного жителя (Эфендиева, 2012). Рост заболеваемости стал регистрироваться с 2015 г. за счет активизации эпидемического процесса в среде потребителей психоактивных веществ.

В 2021 г. в Орловской области проживало 2635 лиц с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции. Ежегодно регистрировались новые случаи ВИЧ-инфекции, что свидетельствует о продолжающейся передаче ВИЧ на территории региона.

Однако в исследуемый период с 2018 по 2021 гг. отмечалось уменьшение заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Так, в 2018 г. было зарегистрировано 297 новых случаев ВИЧ-инфекции, а в 2021 гг. количество выявленных снизилось и составило 196 случаев, что, вероятно, не отражало реальную ситуацию и было обусловлено ограничительными мероприятиями в период эпидемии новой коронавирусной инфекции. Вероятно, по тем же причинам увеличилась и смертность среди ВИЧ-инфицированных, уровень которой вырос на 4,8% с 2018 г. по 2021 г. Аналогичная тенденция была обнаружена и в стране в целом.

Пораженность ВИЧ-инфекцией увеличилась с 300,6 в 2018 г. до 373,2 на 100 тыс. населения в 2021 г. Показатель пораженности в стране на конец 2021 г. составил 778,9 на 100 тыс. населения (Ладная Н.Н., 2022). Таким образом, Орловская область входит в число субъектов РФ со средним по стране уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией.

В Орловской области и в РФ отмечено снижение доли мужчин среди общего числа новых случаев ВИЧ-инфекции.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в исследуемом регионе постепенно выходит за пределы уязвимых групп населения за счет увеличения гетеросексуальной передачи в общей популяции. Так, с каждым годом растет количество заражений при гетеросексуальных контактах (45,6% в 2018 г. и 60,6% в 2021 г.), а количество случаев ВИЧ-инфекции при парентеральном употреблении психоактивных веществ снижается (37,0% в 2018 г. и 8,1% в 2021 г.). Таким образом, современный эпидемический процесс ВИЧ-инфекции на территории Орловской

области осуществляется за счет передачи ВИЧ при гетеросексуальных контактах и уменьшается при парентеральном употреблении психоактивных веществ, что в целом характерно и для РФ. Так, среди новых случаев ВИЧ-инфекции, выявленных в 2021 г., 67,8% пациентов были инфицированы ВИЧ при гетеросексуальных контактах, 27,8% при внутривенном введении психоактивных веществ и 3,0% при гомосексуальных контактах (Ладная Н.Н., 2022). Среди новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Орловской области доля лиц, инфицированных в результате гомосексуального контакта, остается неизменно на низком уровне (1,3% в 2018 г. и 1,5% в 2021 г.). При этом в РФ отмечается активизация передачи ВИЧ половым путем, реализуемым при гомосексуальных контактах, что предполагает более пристальное внимание к данной группе населения в каждом субъекте РФ в части проведения объективного до- и послетестового консультирования с целью раскрытия пациентом особенностей своего сексуального поведения, исключив страх дискриминации и осуждения (Ладная Н.Н., 2022).

Охват тестированием на антитела к ВИЧ в Орловской области не изменился в исследуемый период и составил 23,4% в 2018 г. и 23,9% в 2021 г. При этом в РФ в 2021 г. данный показатель составил 28,8% от среднегодовой численности постоянного населения страны (Ладная Н.Н., 2022). Таким образом, отмечается низкий охват тестированием на ВИЧ в регионе, что подтверждается высокой долей пациентов, выявленных на последних стадиях заболевания.

За весь период наблюдения отмечалось улучшение всех показателей охвата оказания медицинской помощи и лечения. Так, в 2018 г. 86,9% ЛЖВ состояли на диспансерном учете, 64,6% из них получали АРВТ, у 78,9% пациентов на терапии была подавленная ВН. В 2021 г. данные показатели составили 89,9%-69,6%-88,3%. Таким образом, показатель приверженности диспансерному учету ЛЖВ в Орловской области практически достиг 90%. Однако, несмотря на увеличение числа ЛЖВ, получающих АРВТ, охват терапией ВИЧ-инфицированных в регионе являлся наиболее слабым местом в охвате оказания медицинской помощи и лечения. Следует отметить, что несмотря на высокую долю ЛЖВ на АРВТ с



подавленной ВН, данный показатель составил лишь 55,2% от ЛЖВ в регионе, поэтому в целом в данном субъекте наблюдалась недостаточная эффективность подавления ВН.

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Орловской области, как и в стране в целом, продолжает ухудшаться.

Изучение распространенности генетических вариантов ВИЧ на определенной территории является важной задачей молекулярной эпидемиологии, позволяющей регистрировать случаи завоза возбудителя с других территорий, осуществлять расследование очагов инфекции. В связи с этим на следующем этапе исследования было проанализировано генетическое разнообразие вариантов ВИЧ-1 на территории Орловской области.

Результаты исследования показали, что среди пациентов исследуемой группы наиболее распространенным генетическим вариантом был суб-субтип А6 (85,7%), ранее известный как IDU-A (Foley В.Т., 2016), что является характерной особенностью для российской эпидемии ВИЧ-инфекции (Лаповок И.А., 2017; Kirichenko А., 2023).

Следующим по распространенности генетическим вариантом была циркулирующая рекомбинантная форма 63\_02А6 (10,6%), наиболее широко распространенная в Сибирском федеральном округе (Baryshev P.В., 2012, 2014; Лаповок И.А., 2017). В недавнем исследовании было продемонстрировано, что пациенты без опыта АРВТ, инфицированные CRF63\_02А6 в РФ, достоверно чаще имеют мутации, значимые для эпидемиологического надзора (Kirichenko А., 2023). Следует отметить, что распространенность данной циркулирующей рекомбинантной формы начала увеличиваться среди исследуемых пациентов с результатами положительного иммунного блоттинга, полученными в 2015 г. Кроме того, в недавнем исследовании (Safina K.R., 2022) показано более быстрое распространение CRF63\_02А6 среди потребителей психоактивных веществ в Орловской области, чем суб-субтипа А6 среди всей популяции ЛЖВ в регионе. Аналогичная тенденция к увеличению распространенности CRF63\_02А6 была

также продемонстрирована в других субъектах РФ (Лаповок И.А., 2017; Пасечник, О.А., 2018; Kirichenko A., 2023).

Следующим по распространенности был субтип В (2,4%). Можно выделить два варианта субтипа В, один преобладает в странах Западной Европы и Северной Америки, и является эталонным (НХВ2), а другой, FSU-В, впервые обнаруженный среди парентеральных наркоманов в Украине и затем распространившийся на территории РФ (Nabatov A.A., 2002; Saad M.D., 2006; Лаповок И.А., 2017). Интересно, что большинство вирусов субтипа В в исследуемой выборке были генетически близки с вирусами НХВ2.

Согласно данным литературы, западноевропейский вариант субтипа В преобладает в уязвимой группе МСМ (Bobkova, M., 2013; Лаповок И.А., 2017). Высокая распространенность субтипа В в группе МСМ в РФ была показана также и в других работах (Kazenova E., 2017; Kirichenko A., 2023). В нашем исследовании только 26,3% пациентов мужского пола, инфицированных субтипом В, сообщили о половом (гомосексуальном) пути передачи ВИЧ, 31,6% сообщили о половом пути передачи без уточнения и 26,3% о половом (гетеросексуальном) пути, что, вероятно, связано с сокрытием пациентами информации об особенностях своей сексуальной ориентации.

Кроме того, были обнаружены CRF02\_AG, широко распространенная в Западной Африке и Центральной Азии (Bobkova, M., 2013), CRF03\_A6B, генетический вариант, который был образован в результате рекомбинации IDU-В и суб-субтипа А6 (Лаповок И.А., 2017) и нетипичный вариант вируса для РФ, субтип F (0,1%), генетически близкий с последовательностями из Бразилии.

Основное генетическое разнообразие ВИЧ-1 в Орловской области соответствует ситуации в РФ, при этом наибольшая схожесть в структуре генетических вариантов ВИЧ-1 наблюдается с Центральным федеральным округом (Kirichenko A., 2023).

Результаты нашего исследования показали, что среди пациентов с половым (гетеросексуальным) и парентеральным (наркотическим) путями передачи ВИЧ-1 наиболее часто был обнаружен суб-субтип А6 (89,9% и 79,5%, соответственно),

что может быть следствием смешения между данными группами. Высокая распространенность суб-субтипа А6 в РФ среди пациентов с половым (гетеросексуальным) и парентеральным (наркотическим) путями передачи ВИЧ-1 ранее была показана (Лаповок И.А., 2017).

Помимо суб-субтипа А6, среди пациентов с парентеральным (наркотическим) путем передачи ВИЧ в нашем исследовании, с высокой частотой была выявлена CRF63\_02A6 (19,4%). Согласно данным по РФ, CRF63\_02A6 также обнаруживается чаще среди лиц, инфицированных путем внутривенного введения наркотиков, чем среди других уязвимых групп (Kirichenko A., 2023).

Мы установили, что субтип В был чаще выявлен среди пациентов мужского пола, чем женского (3,7% vs 0,8%,  $p=0,0041$ ), и чаще был обнаружен среди ВИЧ-инфицированных с половым (гомосексуальным) путем передачи (71,4%). При этом суб-субтип А6 у пациентов, инфицированных половым (гомосексуальным) путем, был обнаружен в 28,6% случаев.

Согласно данным литературы, в последние годы представленность генетических вариантов в группе MSM изменилась и суб-субтип А6 стал обнаруживаться наряду с субтипом В (Kazenova E., 2017; Van De Klundert M.A.A., 2022; Kirichenko A., 2023), что свидетельствует о том, что группа MSM в РФ постепенно становится менее изолированной от общего эпидемического процесса.

До настоящего исследования надзор за резистентными вариантами вируса в регионе не осуществлялся. С 2016 г. для определения ЛУ ВИЧ-1 образцы от пациентов с установленным фактом вирусологического неуспеха из центра СПИД направлялись в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, общий объем которых за 2 года составил 57 пациентов.

В нашей работе была проведена оценка ЛУ ВИЧ-1 к классам АРВП, которые применяются в Орловской области. Анализ распространенности ЛУ ВИЧ-1 к ИИ не проводился, поскольку препараты данного класса в регионе применяются очень редко. В то же время было показано, что уровень первичной ЛУ ВИЧ-1 к ИИ в РФ не превышает 1,0% (Kirichenko A., 2023), поэтому

вероятность риска возникновения вирусологической неудачи по причине резистентности вируса к препаратам класса ИИ минимален.

Результаты нашего исследования среди 545 пациентов без опыта АРВТ показали, что ЛУ ВИЧ-1 хотя бы к одному АРВП была выявлена в 13,6% случаев. ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена у 11,4% ВИЧ-инфицированных к препаратам группы ННИОТ, у 2,8% к ИП и 0,7% к НИОТ. Полученные нами результаты прогностической ЛУ ВИЧ-1 сопоставимы с результатами исследования среди пациентов без опыта терапии в РФ, согласно которым устойчивость вируса была установлена у 12,7% пациентов, у 10,0% к ННИОТ, у 2,1% к ИП и 1,4% к НИОТ (Kirichenko A., 2023).

Мультирезистентность к трем классам препаратов среди пациентов без опыта АРВТ не была обнаружена. В РФ мультирезистентность среди пациентов без опыта АРВТ не превышает 1,0% (Kirichenko A., 2023).

На основании полученных нами результатов о первичной резистентности в регионе была проанализирована прогностическая эффективность 1 линии терапии. Согласно данным, предоставленным центром СПИД, наиболее распространенная схема 1 линии АРВТ в регионе включала 2 НИОТ: TDF и 3ТС и 1 ННИОТ: EFV. Уровень ЛУ ВИЧ-1 к нуклеозидной основе схемы АРВТ не превышал 1% (0,2% для TDF и 0,7% для 3ТС) и составил 6,1% к EFV.

Согласно национальным клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции от 2020 г. рекомендованные предпочтительные схемы АРВТ первой линии включают 2 НИОТ: TDF и 3ТС или TDF и FTC, а также 1 ННИОТ: EFV или ESV, или 1 ИИ: DTG. По данным, полученным в нашем исследовании, первичная ЛУ ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных в Орловской области, к рекомендованным препаратам FTC составила 0,7% и к ESV - 1,1%.

Таким образом, для минимизации риска развития ЛУ ВИЧ-1 и ассоциирующейся с этим вирусологической неэффективности терапии, можно рекомендовать изменить третий компонент схемы с EFV на ESV или DTG. В пользу чего говорит не только низкая частота встречаемости первичной ЛУ ВИЧ-1 к ним, но и более высокий генетический барьер к развитию резистентности

препаратов. Так, достаточно одной мутации для развития ЛУ ВИЧ-1 к EFV, а для снижения восприимчивости вируса к ESV и DTG необходимо как минимум 3 мутации (Clutter D.S., 2016; Al-Salama, Z.T., 2017).

При оценке паттернов ЛУ ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных в Орловской области без опыта приема АРВП было установлено, что наиболее часто встречаемыми мутациями, без учета полиморфизмов, были K103N (4,6%), G190S (1,5%), V179E (1,3%) и K101E (1,1%) к ННИОТ, L33F (1,1%), M46V (0,6%), M46I (0,6%), L10F (0,6%) и K43T (0,6%) к ИП и E44D (0,6%) к НИОТ.

Также были выявлены полиморфные мутации для суб-субтипа А6: A62V (39,4%) и E138A (4,2%), которые, вероятно, не влияют на восприимчивость к АРВП. Следует отметить, что исследования *in vitro* показали, что мутация E138A вызывает двукратное снижение восприимчивости вируса к RPV (Xu H.-T., 2013; Picchio G.R., 2014), однако применение RPV у пациентов, содержащих данную мутацию, в реальной клинической практике продемонстрировало эффективность лечения (Porter D.P., 2016; Kuznetsova A., 2022).

Выявленные паттерны ЛУ ВИЧ-1 в нашем исследовании совпадают с таковым в исследовании по РФ, однако в Орловской области частота встречаемости мутаций K103N и G190S была в 2 раза больше (Kirichenko A., 2023).

Мутации из списка SDRM 2009 г. были выявлены у 6,8% пациентов, чаще всего к препаратам класса ННИОТ. Обнаруженный уровень распространенности надзорных мутаций в Орловской области можно отнести к среднему по РФ. Так, мутации, значимые для эпидемиологического надзора, были определены среди 5,4% нелеченых пациентов с периодом забора крови 2006-2022 гг. в общероссийском исследовании. При этом в 2022 г. этот показатель достиг 10,0% (Kirichenko A., 2023). Уровень распространенности надзорных мутаций в исследованиях, проведенных в различных регионах, значительно варьирует. Мутации из списка SDRM не были обнаружены у пациентов в Крыму в 2017-2019 гг. (Лага В.Ю., 2019), были выявлены у 4,6% пациентов без опыта АРВТ в Краснодарском крае с датой забора крови в период с 2014 по 2019гг. (Antonova

А.А., 2022), у 5,1% ВИЧ-инфицированных в Алтайском крае в 2017 г. (Казеннова Е.В., 2020) и у 12,7% пациентов из Москвы и Краснодара в период 2019-2020 гг. (Van De Klundert M.A.A., 2022).

При оценке распространенности мутаций ЛУ ВИЧ-1 из списка SDRM по году забора крови в нашем исследовании отмечался тренд к увеличению, что отражает общероссийские тенденции (Kirichenko A., 2023).

Уровень надзорных мутаций в Орловской области не превышает 10%-порог, установленный ВОЗ, при достижении которого необходимо проводить регулярный надзор за мутациями из списка SDRM. Однако тенденция к увеличению распространенности мутаций, а также факторы, способствующие их распространению, а именно значительная доля ПИН с низкой приверженностью АРВТ и широкое применение АРВП с низким генетическим барьером к развитию резистентности, указывают на необходимость проведения периодического мониторинга.

На следующем этапе исследования мы оценили ЛУ ВИЧ-1 среди 354 пациентов с опытом АРВТ, в результате чего установили, что резистентность хотя бы к одному АРВП была обнаружена у 52,0% ВИЧ-инфицированных. Наиболее часто к препаратам класса ННИОТ (44,6%) и НИОТ (36,2%). ЛУ ВИЧ-1 к ИП была обнаружена редко, у 5,4% пациентов. Мультирезистентность к трем классам препаратов была обнаружена у 3,1% пациентов с опытом АРВТ, что немного ниже, чем в целом по РФ (5,0%) (Кириченко А.А., 2021).

Помимо ИП, препараты, к которым вирус у большинства пациентов с опытом АРВТ был восприимчив, включали НИОТ: ZDV, PhAZT, TDF, d4T и ННИОТ: ETR и ESV, поэтому для снижения риска вирусологического неуспеха терапии можно рекомендовать применение данных АРВП.

В Орловской области наиболее распространенные схемы 2 линии АРВТ включали 2 НИОТ: TDF и 3ТС и один из бустированных ритонавиром ИП: LPV, ATV или ННИОТ: ESV. По данным, полученным в нашем исследовании, ЛУ ВИЧ-1 к нуклеозидной основе была обнаружена у 15,0% к TDF и у 34,7% к 3ТС, однако следует отметить, что ЛУ ВИЧ-1 к 3ТС преимущественно обусловлена

возникновением мутации M184V (21,5%), которая повышает восприимчивость вируса к TDF, поэтому в таком случае рекомендовано сохранять в схеме АРВТ ЗТС при наличии в ней TDF или его аналога ТАФ. ЛУ ВИЧ-1 к назначаемым ИП была обнаружена редко, у 2,8% ATV и у 1,4% к LPV. Резистентность к наиболее назначаемому ННИОТ в составе 2 линии АРВТ ESV была выявлена у 13,3% пациентов с опытом АРВТ в исследуемом регионе. Таким образом, применяемая схема АРВТ 2 линии является оптимальной, однако для снижения случаев вирусологической неэффективности по причине резистентности вируса можно рекомендовать схемы, содержащие ИП как третий компонент.

В связи с широкой распространенностью ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня у пациентов с опытом АРВТ в Орловской области к EFV, NVP и FTC рекомендуется ограничить их использование в составе схем АРВТ, поскольку применение неэффективных АРВП влечет за собой не только снижение клинической эффективности, но и приводит к формированию множественной устойчивости, что значительно ограничивает доступные терапевтические возможности для пациента.

Кроме того, для повышения эффективности лечения в Орловской области перед сменой АРВТ рекомендуется проведение теста на ЛУ ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ.

При оценке паттернов ЛУ ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных с опытом приема АРВП было установлено, что наиболее часто встречаемыми мутациями, без учета полиморфизмов, были G190S (20,1%), K103N (12,7%), K101E (10,2%), Y181C (6,8%) к ННИОТ, M184V/I (26,8%), K65R (10,5%) к НИОТ и M46I (2,5%) к ИП.

Обнаруженные мутации ЛУ ВИЧ-1 совпадают с выявленными в РФ, однако их частота встречаемости в Орловской области в 1,5-3 раза ниже. Так, согласно исследованию в РФ среди пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ наиболее распространенными мутациями были G190A/C/E/Q/S/T (36,6%), K103N/S (20,0%), K101D/E/H/P/T/Q (25,3%), Y181C/I/V (19,6%) к ННИОТ, M184V/I (67,3%), K65R (20,0%) к НИОТ и M46I/L/V (4,9%) к ИП (Кириченко А.А., 2021). Данное различие, вероятно, объясняется тем, что в настоящем

исследовании не у всех пациентов с опытом АРВТ был установлен факт вирусологического неуспеха.

Интересно отметить, что наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 была выявлена к одинаковым препаратам у пациентов без опыта АРВТ и опытных пациентов, а спектр наиболее часто обнаруженных мутаций к ННИОТ среди пациентов опытных схож с таковым среди пациентов без опыта АРВТ, что косвенно свидетельствует о передаче ЛУ-вариантов ВИЧ от опытных пациентов.

На следующем этапе исследования была проведена оценка факторов риска, ассоциированных с наличием резистентных вариантов ВИЧ-1, среди пациентов Орловской области.

У пациентов без опыта АРВТ установленным фактором риска ЛУ ВИЧ-1 был только половой (гомосексуальный) путь передачи.

Следует отметить, что у пациентов без опыта АРВТ установленные факторы риска связаны с инфицированием уже ЛУ-вариантом вируса, поэтому можно направить меры профилактики как на источник ЛУ-вариантов вируса, так и на уязвимую группу ВИЧ-негативных людей. Таким образом, можно рекомендовать в регионе проведение теста на ЛУ ВИЧ-1 перед назначением терапии пациентам с половым (гомосексуальным) путем передачи ВИЧ для назначения эффективных схем АРВТ и снижения риска вирусологической неудачи терапии. Кроме того, можно рекомендовать проведение обучения методам снижения риска заражения ВИЧ в неправительственных организациях Орловской области, оказывающих помощь МСМ.

У пациентов без опыта АРВТ в РФ не отмечались ассоциации ЛУ ВИЧ-1 с путем передачи, однако устойчивые варианты ВИЧ чаще были обнаружены у пациентов мужского пола (Kirichenko A., 2023).

Проведенный анализ факторов риска среди пациентов с опытом приема АРВП, показал, что ЛУ ВИЧ-1 чаще была выявлена у пациентов мужского пола, с половым путем передачи ВИЧ, инфицированных субтипом В и с длительностью инфицирования более 10 лет.



Ассоциация возникновения ЛУ ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных с опытом АРВТ с полом пациента ранее в исследованиях не была описана и может быть связана с более низкой приверженностью лечению у мужчин, однако собранная сопутствующая информация в рамках настоящего исследования не позволяет сделать какие-либо выводы в отношении приверженности.

В литературе описаны определенные особенности развития резистентности у каждого генетического варианта. Так, под воздействием одинаковых АРВП возникают разные мутации у различных генетических вариантов и наоборот при наличии разных мутаций у генетических вариантов развивается ЛУ ВИЧ-1 к одним тем же АРВП (Lessells, R., 2012; Nastroi B.M., 2023). Однако нет исследований, описывающих связь высокого уровня ЛУ ВИЧ-1 у пациентов, инфицированных субтипом В, по причине особенностей данного генетического варианта. Некоторые исследователи предполагают, что более высокая распространенность ЛУ у вирусов субтипа В может быть связана с тем, что пациенты именно с этим генетическим вариантом длительное время подвергались воздействию АРВП (Cunningham E., 2017).

Длительность инфицирования более 10 лет как фактор риска развития ЛУ ВИЧ-1, вероятно, объясняется более длительным опытом приема АРВП, высоким риском вирусологической неэффективности, что в свою очередь ассоциируется с повышением риска развития ЛУ ВИЧ-1 (Kantor R., 2004; Maiga A.I., 2012; Кириченко А.А., 2021).

ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с опытом АРВТ в отличие от пациентов без опыта терапии — это преимущественно не инфицирование резистентным вариантом вируса, а развитие приобретенной ЛУ ВИЧ-1 в результате селективного воздействия АРВП в недостаточных концентрациях на вирус, поэтому меры профилактики в отношении пациентов с опытом терапии должны быть направлены на повышение эффективности АРВТ путем улучшения приверженности пациентов лечению, а также своевременной замены схемы терапии на эффективную на основании результатов теста на ЛУ ВИЧ-1. Кроме того, поскольку распространенность субтипа В значительно выше в уязвимой

группе MSM согласно данным по РФ (Bobkova, M., 2013; Лаповок И.А., 2017; Kazennova E., 2017; Kirichenko A., 2023), а также согласно результатам нашего исследования, то можно рекомендовать проводить консультирование по вопросам повышения приверженности в данной целевой группе.

На следующем этапе впервые в РФ мы провели анализ кластеров передачи ВИЧ-1 с использованием нуклеотидных последовательностей от значимой доли ЛЖВ в регионе, позволяющий получить достоверные результаты исследования.

Попадание пациентов в кластеры свидетельствует о более активной передаче ВИЧ среди этих пациентов (Campbell E.M., 2017; Oster A.M., 2018; Erly S.J., 2020; Samoff E., 2020; Wertheim J.O., 2020; McClung R.P., 2021). Согласно литературным данным, скорость передачи вируса в кластерах превышает в 8-11 раз скорость передачи ВИЧ в исследуемом регионе/стране (Oster A.M., 2021).

Всего 243/899 нуклеотидные последовательности образовали 91 кластер. Внутри кластеров достоверно чаще были обнаружены пациенты без опыта АРВТ. Таким образом, распространение ВИЧ-инфекции в Орловской области происходит преимущественно за счет пациентов без опыта приема АРВП, поэтому для снижения распространения ВИЧ-инфекции необходимо увеличение охвата АРВТ. Кроме того, внутри кластеров чаще были обнаружены пациенты с длительностью инфицирования менее 5 лет, что позволяет рекомендовать не только увеличение охвата АРВТ, но и раннее начало терапии сразу после постановки диагноза ВИЧ-инфекции.

Интересно отметить, что пациенты, инфицированные генетическим вариантом вируса CRF63\_02A6, реже попадали в кластеры, а значит реже передавались внутри исследуемого региона. В то же время, в нашем исследовании было показано, что распространенность CRF63\_02A6 в Орловской области увеличилась, так же, как и в РФ (Лаповок И.А., 2017; Пасечник, О.А., 2018; Kirichenko A., 2023), что может свидетельствовать о непрерывных заносах данной циркулирующей рекомбинантной формы из других регионов РФ в Орловскую область.

Пациенты, инфицированные половым (гетеросексуальным) путем, чаще попадали в кластеры, в то же время пациенты, инфицированные парентеральным (наркотическим) путем, реже образовывали кластеры, что отражает тенденцию к замещению половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ-1 парентерального (наркотического), описанную классическими эпидемиологическими методами.

В результате анализа путей передачи ВИЧ внутри кластеров было определено, что в 91,9% случаев пациенты с парентеральным (наркотическим) путем передачи ВИЧ попадали в кластер, также содержащий пациентов с половым (гетеросексуальным) путем передачи ВИЧ. Кроме того, в 85,3% случаев пациент с парентеральным (наркотическим) путем инфицирования был с более ранним годом выявления ВИЧ-1, что так же подтверждает передачу ВИЧ-1 от пациентов данной уязвимой группы общей гетеросексуальной популяции. Это получило отражение и в распределении генетических вариантов внутри данных групп, полученном в нашем исследовании.

На следующем этапе в нашей работе впервые в РФ анализ кластеров передачи вируса был применен в отношении ЛУ ВИЧ-1.

В результате анализа было установлено, что распространенность ЛУ ВИЧ-1 и надзорных мутаций была достоверно выше у некластеризовавшихся последовательностей, что вероятно связано с тем, что у вируса с мутациями фитнес значительно снижается (Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ», 2017). Таким образом, в исследуемом регионе распространение ЛУ-вариантов ВИЧ-1 происходит медленнее, чем распространение ВИЧ-1 в целом.

При анализе ЛУ-вариантов ВИЧ-1 внутри кластеров было установлено, что передача мутаций резистентности происходила с высокой частотой. Так, 53,7% кластеров с мутациями включали как минимум 2 пациентов с одинаковыми мутациями. Профиль передаваемых мутаций был ограничен: K103N, V179E/T, Y181C и G190S к ННИОТ и K65R, M184I/V к НИОТ. При этом наиболее часто передавалась мутация резистентности к препаратам класса ННИОТ K103N. В

зарубежных исследованиях было описано, что мутация K103N не снижает фитнес вируса, поэтому вариант вируса с данной мутацией передается так же активно, как и дикий вариант вируса. Более того, данная мутация может годами персистировать в организме пациента (Little S.J., 2008; Chimukangara B., 2019; Matías-Florentino M., 2020).

Мутации K103N, G190S вызывают ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к EFV и NVP, Y181C ассоциирована с ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к NVP, среднего к ETR и RPV и низкого к EFV, а также описана в профиле ЛУ к ESV. Мутации V179E/T ассоциированы с небольшим снижением восприимчивости вируса ко всем препаратам класса ННИОТ, за исключением DOR. Таким образом, установленная в нашем исследовании активная передача данных мутаций позволяет рекомендовать минимизировать применение препаратов класса ННИОТ, особенно 1 поколения.

K65R ассоциируется со снижением восприимчивости вируса к TDF, ABC, d4T, ddI, но в то же время повышает чувствительность вируса к ZDV и PhAZT. M184I/V вызывает ЛУ ВИЧ-1 к ЗТС, FTC, ABC и ddI и повышают восприимчивость вируса к ZDV/PhAZT, d4T и TDF. Ранее уже было показано, что M184V часто передается от пациентов с вирусологической неэффективностью пациентам без опыта терапии (Wainberg M.A., 2011). Важно отметить, что сочетание K65R и M184V является основанием для отмены ABC, TDF, d4T и ЗТС, поскольку при наличии такой комбинации мутаций вирус не восприимчив к перечисленным НИОТ (Ожмегова, Е.Н., 2022).

На основании даты получения первого положительного результата ИБ в 70% кластеров с передаваемыми мутациями более ранняя дата выявления ВИЧ была у пациента с опытом приема АРВП. Таким образом, в исследуемом регионе передается чаще приобретенная ЛУ ВИЧ-1. Для предотвращения передачи ЛУ-вариантов ВИЧ-1 важно назначать эффективную АРВТ с учетом профиля ЛУ ВИЧ-1 и повышать приверженность пациентов, которые уже находятся на терапии.

Затем представляло интерес проанализировать закономерности территориального распространения ВИЧ-инфекции в Орловской области и в других регионах РФ. В результате оценки было установлено, что лишь 3,3% кластеров содержали образцы из Орловской области и других регионов. Таким образом, эпидемия ВИЧ-инфекции в Орловской области является преимущественно замкнутой внутри региона, что позволяет предположить, что проводимые противоэпидемические мероприятия снизят темпы роста эпидемии в регионе.

Применение анализа кластеров передачи ВИЧ-1 на примере Орловской области позволило охарактеризовать когорту, в которой происходит наиболее активная передача ВИЧ-инфекции в регионе, определить вовлеченность различных уязвимых групп в эпидемию, выявить предполагаемый источник ЛУ-вариантов вируса, определить профиль передаваемых мутаций, оценить закономерности территориального распространения ВИЧ-инфекции.

Повторное проведение данного анализа позволит оценить изменения эпидемиологической ситуации в регионе, а также оценить эффективность противоэпидемических мероприятий при соблюдении рекомендаций, описанных в настоящем исследовании.

Существование баз данных ЛУ ВИЧ позволяет централизованно собирать нуклеотидные последовательности и сопутствующую деперсонифицированную информацию о пациентах для проведения молекулярного мониторинга ВИЧ-инфекции и надзора за распространением ЛУ-вариантов вируса в отдельных регионах и стране в целом.

До настоящего исследования Российская база данных ЛУ ВИЧ к АРВП являлась хранилищем данных без инструментов, позволяющих их анализировать. В рамках диссертационного исследования база данных была усовершенствована, увеличен ее функционал: выявление мутаций резистентности, определение ЛУ ВИЧ-1 к АРВП, генетического варианта вируса, тропизма вируса, а также определение кластеров передачи ВИЧ-1. Таким образом, Российская база данных ЛУ ВИЧ к АРВП стала не только хранилищем информации, но и инструментом

для различных специалистов в области ВИЧ-инфекции, аналогов которой нет в мире.

Кроме того, важно отметить, что существование Российской базы данных ЛУ ВИЧ к АРВП позволит увеличить информационную и технологическую независимость страны от внешних ресурсов и зарубежных программных обеспечений, что так же является актуальной задачей.

В РФ подобных исследований до настоящего времени не проводилось, что преимущественно связано с недостаточной плотностью выборки ВИЧ-инфицированных, для которых известны нуклеотидные последовательности ВИЧ. Однако накопление нуклеотидных последовательностей в Российской базе данных, а также увеличение охвата тестирования на ЛУ ВИЧ-1 предоставляют возможность применять данный метод в качестве эпидемиологического инструмента в отдельных регионах страны или среди определенных групп пациентов для повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Полученная информация о структуре ЛУ ВИЧ может быть использована для коррекции и уточнения схем АРВТ, описанных в национальных клинических рекомендациях, а также для выбора эффективных препаратов для закупок. А выявление и анализ кластеров передачи ВИЧ-1 позволит своевременно выявлять уязвимые группы или регионы, где происходит наиболее активная передача ЛУ-вариантов вируса, для проведения направленных противоэпидемических мероприятий.

Проведенные исследования позволят в дальнейшем совершенствовать систему эпидемиологического надзора за ЛУ-вариантами ВИЧ-1 в РФ, что в конечном итоге повысит клиническую и профилактическую эффективность АРВТ.

## ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологическая ситуация в РФ и пилотном регионе имеет схожие тенденции: в период 2018-2021 гг. выросла пораженность населения ВИЧ-инфекцией (в 1,1 раз в РФ и в 1,2 раза в пилотном регионе), увеличилась доля лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах (с 57,5% до 67,8% в РФ и с 45,6% до 60,6% в пилотном регионе). В пилотном регионе отмечались низкий охват населения тестированием на ВИЧ (23,4%-23,9% в 2018-2021 гг. соответственно), низкий охват лиц, живущих с ВИЧ, АРВТ (56,1%-62,6% в 2018-2021 гг. соответственно) и недостаточная эффективность применяемой АРВТ (78,9%-88,3% в 2018-2021 гг. соответственно).
2. Доминирующим генетическим вариантом являлся суб-субтип А6. В период 2015-2021 гг. в структуре циркулирующих вариантов ВИЧ-1 у пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция увеличилась доля CRF63\_02А6. Среди пациентов с половым (гетеросексуальным) и парентеральными путями передачи ВИЧ-1 доминировал суб-субтип А6, среди пациентов с половым (гомосексуальным) путем передачи - субтип В.
3. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 установлена у 13,6% пациентов без опыта АРВТ и у 52,0% пациентов с опытом АРВТ. Отмечена одинаковая структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов с опытом и без опыта АРВТ (ИП: NFV; НИОТ: ABC, FTC, ЗТС; ННИОТ: RPV, NVP и EFV). У 6,8% ВИЧ-инфицированных без опыта АРВТ обнаружены мутации, значимые для эпидемиологического надзора, отмечена тенденция к увеличению их распространенности (5,9%-8,8% в 2018-2021 гг. соответственно).
4. Показано, что факторами риска, ассоциированными с наличием лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1, в пилотном регионе являлись половой (гомосексуальный) путь передачи ВИЧ (50,0%,  $p=0,0355$ ) для

пациентов без опыта АРВТ и мужской пол (60,7%,  $p=0,0003$ ), половой (без уточнения гетеро- или гомосексуальный) путь передачи (69,6%,  $p=0,0114$ ), инфицирование субтипом В (84,6%,  $p=0,0214$ ) и длительность инфицирования более 10 лет (67,0%,  $p=0,0005$ ) для пациентов с опытом АРВТ.

5. Распространение ВИЧ-инфекции на территории пилотного региона происходило преимущественно за счет передачи половым (гетеросексуальным) путем от пациентов без опыта АРВТ с продолжительностью ВИЧ-инфекции до 5 лет, инфицированных генетическим вариантом ВИЧ-1 суб-субтипа А6. Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в пилотном регионе был ограничен населением региона, завозные случаи ВИЧ-инфекции играли незначительную роль.
6. Источником лекарственно-устойчивых вариантов ВИЧ-1 в пилотном регионе в 70% случаев являлись пациенты с опытом АРВТ. Наиболее часто передавалась мутация к ННИОТ К103N, определяющая высокий уровень устойчивости к EFV и NVP.
7. Автоматизация и внедрение биоинформатических методов (определение генетических вариантов вируса, лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и выявление кластеров передачи вируса) в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП позволяет усовершенствовать информационную и диагностическую подсистемы эпидемиологического надзора за распространением резистентных вариантов ВИЧ-1.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### На национальном уровне:

- Использование данных о распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 при составлении национальных клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции, а также для планирования закупок АРВП позволит повысить эффективность лечения и снизить распространение лекарственной устойчивости ВИЧ-1.
- Применение анализа кластеров передачи вируса в эпидемиологическом надзоре за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 позволит выявить уязвимые группы и регионы, где происходит наиболее активная передача лекарственно-устойчивых вариантов вируса, определить профиль передаваемых мутаций, выявить предполагаемый источник лекарственно-устойчивых вариантов вируса для проведения направленных противоэпидемических мероприятий.
- Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам рекомендуется к использованию как инструмент эпидемиологического надзора за лекарственно-устойчивыми вариантами ВИЧ-1.

### На региональном уровне:

- Расширение охвата антиретровирусной терапии и ее раннее начало позволит снизить распространение ВИЧ-инфекции в пилотном регионе.
- Ограничение применения препаратов класса ННИОТ 1 поколения, а также проведение теста на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ перед назначением антиретровирусной терапии позволит повысить эффективность лечебных мероприятий в пилотном регионе.

- Целесообразно введение эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих антиретровирусную терапию, в пилотном регионе.
- Для предотвращения передачи лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в пилотном регионе необходимо применение препаратов с высоким генетическим барьером к развитию резистентности, а также повышение приверженности пациентов антиретровирусной терапии.
- Для снижения частоты возникновения резистентных вариантов ВИЧ-1 в пилотном регионе рекомендуется проведение теста на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 всем пациентам с половым путем передачи ВИЧ, реализуемым при гомосексуальных контактах.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Внедрение анализа кластеров передачи вируса для надзора за распространением ЛУ ВИЧ-1 в рутинную работу отделений эпидемиологии центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.
2. Использование результатов анализа данных, собранных в Российской базе данных устойчивости ВИЧ к АРВП, для оптимизации применяемых на территории РФ схем лечения ВИЧ-инфекции.
3. Депонирование нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП с целью оценки эффективности применения новых регистрируемых лекарственных средств.
4. Оценка экономической эффективности тестов, предназначенных для анализа лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов, начинающих различные схемы антиретровирусной терапии. Оценка экономического бремени лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на отечественное здравоохранение и ее влияние на достижение целей по снижению заболеваемости и смертности в отношении ВИЧ-инфекции.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРВП – антиретровирусные препараты
- АРВТ – антиретровирусная терапия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1 типа
- ВИЧ-2 – вирус иммунодефицита человека 2 типа
- ВН – вирусная нагрузка
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДКП – доконтактная профилактика
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИБ – иммунный блот
- ИИ – ингибиторы интегразы
- ИП – ингибиторы протеазы
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
- ЛУ – лекарственная устойчивость
- МР – методические рекомендации
- МСМ – мужчины, имеющие секс с мужчинами
- МУ – методические указания
- НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- ПКП – постконтактной профилактика
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РФ – Российская Федерация
- СанПиН – санитарные правила и нормы
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита человека

СССР – Союз Советских Социалистических Республик

США – Соединенные Штаты Америки

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора – Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

ЮНЭЙДС – программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД

ABC – абакавир

ADR – acquired drug resistance

ATV – атазанавир

BIC – биктегравир

BLAST – basic local alignment search

CAB – каботегравир

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CPR – calibrated population resistance

CRF – circulating recombinant form

d4T – ставудин

ddI – диданозин

DOR – доравирин

DRV – дарунавир

DTG - долутегравир

EFV – эфавиренз

ESV – элсульфавирин

ETR – этравирин

EVG – элвитегравир

FPV – фосампренавир

FSU – former Soviet Union

FTC – эмтрицитабин

HIV – human immunodeficiency virus

IDU – intravenous drug users

IDV – индинавир

LPV – лопинавир

NFV – нелфинавир

NVP – невирапин

NGS – next generation sequencing

PDR – pretreatment drug resistance

PhAZT – фосфазид

RAL – ралтегравир

$R_0$  – базовое репродуктивное число

$Re$  – эффективное репродуктивное число

RPV – рилпивирин

RTV – ритонавир

SDRM – surveillance drug resistance mutation

SQV – саквинавир

TAF – тенофовир алафенамид

TAM – thymidine analog mutation

TDF – тенофовир

TDR – transmitted drug resistance

TPV – типранавир

ZDV – зидовудин

ЗТС – ламивудин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 696 с.
2. Генетический анализ ВИЧ-1 в Алтайском крае: дальнейшее распространение варианта CRF63\_02A1 по территории Западной Сибири / Е.В. Казеннова, А.А. Антонова, Е.Н. Ожмегова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2020. — № 12(1). — С. 47-57.
3. Генетический профиль и характеристика мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг. / А.А. Антонова, А.С. Туманов, А.В. Лебедев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2022. — № 14(2) — С. 20-30.
4. Информационный бюллетень № 46 «ВИЧ-инфекция» ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2021. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/05/Byulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf>.
5. Информационный бюллетень № 47 «ВИЧ-инфекция» ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2023. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf>.
6. Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ» // Лабораторная служба. — 2017. — №3. — 21 с.
7. Корреляция результатов высокопроизводительного и классического методов секвенирования при анализе лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека у пациентов на фоне неэффективной антиретровирусной терапии / А.А. Кириченко, А.А. Свиридова, А.Э. Лопатухин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — № 17(2). — С. 12-19.

8. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова — Москва: Человек, 2014. — 288 с.
9. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.В. Шлыкова [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2021. — № 11 (3). — С. 53-62.
10. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В. В. Покровского. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 848 с.
11. Международная база данных института Лос-Аламос. — URL: <https://www.hiv.lanl.gov> (дата обращения 15.04.2022 г.).
12. Методические указания Роспотребнадзора МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией» от 26 февраля 2016 года.
13. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в республике Крым / В.Ю. Лага, А.В. Немыкин, Е.Н. Бегма [и др.] // Университетская книга. — 2019. — № 11(4). — С. 91-97.
14. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987—2015 гг. / И.А. Лаповок, А.Э. Лопатухин, Д.Е. Киреев [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — №11. — С. 44-49.
15. О персональных данных: федер. закон от 27.07.2006 N 152-ФЗ. — URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_61801/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/) (дата обращения: 12.06.2023).
16. Ожмегова, Е.Н. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции / Е.Н. Ожмегова, М.Р. Бобкова // Вопросы вирусологии. — 2022. — № 3. — С. 193-205.
17. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты / А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.В. Кравченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12(5). — С. 29-39.



18. Пасечник, О.А. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ / О.А. Пасечник, А.И. Блох // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8. — №2. — С. 127-138.

19. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2022. — № 12(3) — С. 8-12.

20. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — №4, приложение. — 97 с.

21. Российская база данных лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам / Д.Е. Киреев, А.А. Кириченко, А.Э. Лопатухин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2023. — № 2. — С. 219-227.

22. Росстат. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. — Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>.

23. Сосин, Д. В. Молекулярные механизмы генетической изменчивости ВИЧ-1 / Д. В. Сосин, Н. А. Чуриков // Молекулярная биология. — 2017. — Т. 51. — № 4. — С. 547-560.

24. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 году» ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2020. — Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/>.

25. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации /

А.А. Кириченко, Д.Е. Киреев, А.Э. Лопатухин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 11(2). — С. 75-83.

26. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Е.В. Соколова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 3. — С. 14-18.

27. Эфендиева, Н.Н. Развитие эпидпроцесса ВИЧ-инфекции в Орловской области / Н.Н. Эфендиева, Р.И. Софронова, Л.И. Хвостышкова // Инфекция и иммунитет. — 2012. — №1-2. — С. 431.

28. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas / J.-C. Plantier, M. Leoz, J.E. Dickerson // Nat Med. — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 871–872.

29. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses / A.N. Kolomeets, V. Varghese, P. Lemey [et al.] // AIDS. — 2014. — Vol. 28, № 17. — P. F1–F8.

30. Al-Salama, Z.T. El sulfavirine: First Global Approval / Z.T. Al-Salama // Drugs. — 2017. — Vol. 77, № 16. — P. 1811–1816.

31. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission / M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley [et al.] // N Engl J Med. — 2016. — Vol. 375, № 9. — P. 830–839.

32. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002: Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel / P.G. Yeni, S.M. Hammer, C.C.J. Carpenter [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 288, № 2. — P. 222.

33. Assessing the danger of self-sustained HIV epidemics in heterosexuals by population based phylogenetic cluster analysis / T. Turk, N. Bachmann, C. Kadelka [et al.] // eLife. — 2017. — Vol. 6. — P. e28721.

34. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012 /

W.-L. Yang, R. Kouyos, A.U. Scherrer [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 212, № 1. – P. 28–38.

35. Automated analysis of phylogenetic clusters / M. Ragonnet-Cronin, E. Hodcroft, S. Hué [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 317.

36. Baryshev, P.B. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia / P.B. Baryshev, V.V. Bogachev, N.M. Gashnikova // *Arch Virol*. – 2012. – Vol. 157, № 12. – P. 2335–2341.

37. Baryshev, P.B. Genetic Diversity in Russia: CRF63\_02A1, a New HIV Type 1 Genetic Variant Spreading in Siberia / P.B. Baryshev, V.V. Bogachev, N.M. Gashnikova // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 592–597.

38. Bobkova, M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR / M. Bobkova // *AIDS Rev*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 204–212.

39. CDC. A guide for health departments: detecting and responding to HIV Transmission Clusters, 2018. – 2019. – 131 p.

40. Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting / A.I. Maiga, D.B. Fofana, M. Cisse [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – Vol. 67, № 12. – P. 2943–2948.

41. Characterization of Molecular Cluster Detection and Evaluation of Cluster Investigation Criteria Using Machine Learning Methods and Statewide Surveillance Data in Washington State / S.J. Erly, J.T. Herbeck, R.P. Kerani [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 142.

42. Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification / N. Désiré, L. Cerutti, Q. Le Hingrat [et al.] // *Retrovirology*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 80.

43. Clavel, F. HIV Drug Resistance / F. Clavel, A.J. Hance // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, № 10. – P. 1023–1035.
44. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study \* / D.P. Porter, J. Toma, Y. Tan [et al.] // *HIV Clinical Trials.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 29–37.
45. Cohort Profile Update: The Swiss HIV Cohort Study (SHCS) / A.U. Scherrer, A. Traytel, D.L. Braun [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2022. – Vol. 51, № 1. – P. 33–34j.
46. Concurrent evolution of human immunodeficiency virus type 1 in patients infected from the same source: rate of sequence change and low frequency of inactivating mutations / P. Balfe, P. Simmonds, C.A. Ludlam [et al.] // *J Virol.* – 1990. – Vol. 64, № 12. – P. 6221–6233.
47. Demonstration of Sustained Drug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Lineages Circulating among Treatment-Naïve Individuals / S. Hué, R.J. Gifford, D. Dunn [et al.] // *J Virol.* – 2009. – Vol. 83, № 6. – P. 2645–2654.
48. Detailed Transmission Network Analysis of a Large Opiate-Driven Outbreak of HIV Infection in the United States / E.M. Campbell, H. Jia, A. Shankar [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 216, № 9. – P. 1053–1062.
49. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach / M. Fisher, D. Pao, A.E. Brown [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, № 11. – P. 1739–1747.
50. Dolutegravir (S/GSK1349572) Exhibits Significantly Slower Dissociation than Raltegravir and Elvitegravir from Wild-Type and Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 Integrase-DNA Complexes / K.E. Hightower, R. Wang, F. DeAnda [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55, № 10. – P. 4552–4559.

51. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update / D.E. Bennett, R.J. Camacho, D. Otelea [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. e4724.
52. Dunn, D. UK HIV drug resistance database: background and recent outputs / D. Dunn, D. Pillay // J HIV Ther. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 97–98.
53. Effect of Mutations at Position E138 in HIV-1 Reverse Transcriptase and Their Interactions with the M184I Mutation on Defining Patterns of Resistance to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Rilpivirine and Etravirine / H.-T. Xu, S.P. Colby-Germinario, E.L. Asahchop [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57, № 7. – P. 3100–3109.
54. Effect of Mutations at Position E138 in HIV-1 Reverse Transcriptase on Phenotypic Susceptibility and Virologic Response to Etravirine / L. Tambuyzer, S. Nijs, B. Daems [et al.] // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 18–22.
55. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study / R.L. Hamers, R. Schuurman, K.C. Sigaloff [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 307–317.
56. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study / L. Wittkop, H.F. Günthard, F. De Wolf [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 363–371.
57. Enhanced surveillance of HIV-1 drug resistance in recently infected MSM in the UK / E. Cunningham, Y.-T. Chan, A. Aghaizu [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 227–234.
58. Episodic Sexual Transmission of HIV Revealed by Molecular Phylodynamics / F. Lewis, G.J. Hughes, A. Rambaut [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. e50.

59. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy: / R. Kantor, R.W. Shafer, S. Follansbee [et al.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18, № 11. – P. 1503–1511.
60. Genetic Variants of HIV Type 1 in Men Who Have Sex with Men in Russia / E. Kazennova, V. Laga, K. Gromov [et al.] // AIDS Research and Human Retroviruses. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 1061–1064.
61. Haddad, M. Improved genotypic algorithm for predictingtravirine susceptibility: Comprehensive list of mutations identified through correlation with matchedphenotype / M. Haddad, E. Stawiski, J. Benhamida, E. Coakley // Abstract of 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, 2010. – Abstract number 574.
62. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastro, P. Pagliano, C. Zannella [et al.] // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 221.
63. HIV Cluster and Outbreak Detection and Response: The Science and Experience / A.M. Oster, S.B. Lyss, R.P McClung [et al.] // American Journal of Preventive Medicine. – 2021. – Vol. 61, № 5. – P. S130–S142.
64. HIV Infection Linked to Injection Use of Oxymorphone in Indiana, 2014–2015 / P.J. Peters, P. Pontones, K.W. Hoover [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, № 3. – P. 229–239.
65. HIV Outbreak Control With Effective Access to Care and Harm Reduction in North Carolina, 2017–2018 / E. Samoff, V. Mobley, M. Hudgins [et al.] // Am J Public Health. – 2020. – Vol. 110, № 3. – P. 394–400.
66. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview / E. Fanales-Belasio, M. Raimondo, B. Suligoj [et al.] // Ann Ist Super Sanita. – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 5–14.
67. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 / A. Kirichenko, D. Kireev, I. Lapovok [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 991.

68. HIV-1 drug resistance and resistance testing / D.S. Clutter, M.R. Jordan, S. Bertagnolio [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2016. – Vol. 46. – P. 292–307.
69. HIV-1 molecular diversity in Brazil unveiled by 10 years of sampling by the national genotyping network / T. Gräf, G. Bello, P. Andrade [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15842.
70. HIVDB Users Guide. — URL: [https://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/user\\_guide.pdf](https://hivdb.stanford.edu/pages/documentPage/user_guide.pdf) (дата обращения: 20.04.2022).
71. Hoffmann, C. HIV 2015/2016. — Hamburg, Germany: Medizin Fokus Verlag, 2015. – 775 p.
72. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates / J.M. Whitcomb, W. Huang, K. Limoli [et al.] // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16, № 15. – P. F41–F47.
73. Identifying Clusters of Recent and Rapid HIV Transmission Through Analysis of Molecular Surveillance Data / A.M. Oster, A.M. France, N. Panneer [et al.] // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2018. – Vol. 79, № 5. – P. 543–550.
74. Impact of HIV Drug Resistance on HIV/AIDS-Associated Mortality, New Infections, and Antiretroviral Therapy Program Costs in Sub-Saharan Africa / A.N. Phillips, J. Stover, V. Cambiano [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 215, № 9. – P. 1362–1365.
75. Impact of Sampling Density on the Extent of HIV Clustering / V. Novitsky, S. Moyo, Q. Lei [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses*. – 2014. – Vol. 30, № 12. – P. 1226–1235.
76. Incident infection in high-priority HIV molecular transmission clusters in the United States / J.O. Wertheim, N. Panneer, A.M. France [et al.] // *AIDS*. – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 1187–1193.
77. Integrase Inhibitor Resistance Mechanisms and Structural Characteristics in Antiretroviral Therapy-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive

Adults with HIV-1 Infection Treated with Dolutegravir plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in the DAWNING Study / M. Underwood, J. Horton, K. Nangle [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 1. – P. e01643-21.

78. Ladnaya, N. Transmitted HIV-1 Drug Resistance Analysis in Three Administrative Regions of the Russian Federation: A Multi-Center, Cross-Sectional Epidemiological Study / N. Ladnaya, D. Gusev, N. Sizova, E. Strebkova, V. Zhukov, D. Kireev, A. Murzakova, A. Kirichenko, M. Bobkova, C. Wegzyn, P. Dorr, A. Potapov, A. Anikin, A. Kruglova // *Abstract of 16th European AIDS Conference, 25-27 October 2017, Milan, Italy, 2017.* - PE6/15.

79. Larder, B. Interactions Between Drug Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase / B. Larder // *Journal of General Virology.* – 1994. – Vol. 75, № 5. – P. 951–957.

80. Larder, B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance / B. Larder // *AIDS.* – 2001. – Vol. 15. – P. S27–S34.

81. Larder, B.A., HIV with Reduced Sensitivity to Zidovudine (AZT) Isolated During Prolonged Therapy / B.A. Larder, G. Darby, D.D. Richman // *Science.* – 1989. – Vol. 243, № 4899. – P. 1731–1734.

82. Lessells, R. Are subtype differences important in HIV drug resistance? / R. Lessells, D. Katzenstein, T. De Oliveira // *Current Opinion in Virology.* – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. 636–643.

83. Li, J.Z. Clinical Implications of HIV-1 Minority Variants / J.Z. Li, D.R. Kuritzkes // *Clinical Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 1667–1674.

84. Li, J.Z. Low-Frequency HIV-1 Drug Resistance Mutations and Risk of NNRTI-Based Antiretroviral Treatment Failure: A Systematic Review and Pooled Analysis / J.Z. Li // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, № 13. – P. 1327.

85. Longitudinal trends of HIV drug resistance in a large Canadian cohort, 1996–2016 / G. Rocheleau, C.J. Brumme, J. Shoveller [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 185–191.



86. Mansky, L.M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase / L.M. Mansky, H.M. Temin // *J Virol.* – 1995. – Vol. 69, № 8. – P. 5087–5094.

87. Menéndez-Arias, L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: Overview and recent developments / L. Menéndez-Arias // *Antiviral Research.* – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 93–120.

88. Minority HIV-1 Drug Resistance Mutations Are Present in Antiretroviral Treatment–Naïve Populations and Associate with Reduced Treatment Efficacy / J.A. Johnson, J.-F. Li, X. Wei [et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. e158.

89. Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1 That Lead to Early Therapy Failure in Treatment-Naive and -Adherent Patients / K.J. Metzner, S.G. Giulieri, S.A. Knoepfel [et al.] // *CLIN INFECT DIS.* – 2009. – Vol. 48, № 2. – P. 239–247.

90. Modulation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Synergistic Inhibition by Reverse Transcriptase Mutations / A. Basavapathruni, J. Vingerhoets, M.-P. De Béthune [et al.] // *Biochemistry.* – 2006. – Vol. 45, № 23. – P. 7334–7340.

91. Molecular Basis for Drug Resistance in HIV-1 Protease / Ali A., Bandaranayake R.M., Cai, Y [et al.] // *Viruses.* – 2010. – Vol. 2, № 11. – P. 2509–2535.

92. Molecular Epidemiology of HIV Transmission in a Dental Practice / C.-Y. Ou, C.A. Ciesielski, G. Myers [et al.] // *Science.* – 1992. – Vol. 256, № 5060. – P. 1165–1171.

93. Molecular Epidemiology of HIV Type 1 in Ukraine: Birthplace of an Epidemic / M.D. Saad, A.M. Shcherbinskaya, Y. Nadai [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses.* – 2006. – Vol. 22, № 8. – P. 709–714.

94. Molecular Epidemiology of HIV-1 in Eastern Europe and Russia / M.A.A. Van De Klundert, A. Antonova, G. Di Teodoro [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 10. P. 2099.
95. Molecular epidemiology of HIV-1 in Oryol Oblast, Russia / K.R. Safina, Y. Sidorina, N. Efendieva [et al.] // *Virus Evolution*. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. veac044.
96. Molecular Epidemiology Reveals Long-Term Changes in HIV Type 1 Subtype B Transmission in Switzerland / R.D. Kouyos, V. Von Wyl, S. Yerly [et al.] // *J INFECT DIS*. – 2010. – Vol. 201, № 10. – P. 1488–1497.
97. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance / S. Hare, A.M. Vos, R.F. Clayton [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – Vol. 107, № 46. – P. 20057–20062.
98. Molecular Phylodynamics of the Heterosexual HIV Epidemic in the United Kingdom / G.J. Hughes, E. Fearnhill, D. Dunn [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 5, № 9. – P. e1000590.
99. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study / A.F.Y. Poon, R. Gustafson, P. Daly [et al.] // *The Lancet HIV*. – 2016. – Vol. 3, № 5. – P. e231–e238.
100. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes* / F. Gao, E. Bailes, D.L. Robertson [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 397, № 6718. – P. 436–441.
101. Outbreak of Human Immunodeficiency Virus Infection Among Heterosexual Persons Who Are Living Homeless and Inject Drugs — Seattle, Washington, 2018 / M.R. Golden, R. Lechtenberg, S.N. Glick [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2019. – Vol. 68, № 15. – P. 344–349.
102. Perelson, A.S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A.S. Perelson, R.M. Ribeiro // *BMC Biol.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 96.
103. Persistence of Transmitted Drug Resistance among Subjects with Primary Human Immunodeficiency Virus Infection / S.J. Little, S.D.W. Frost, J.K. Wong [et al.] // *J Virol.* – 2008. – Vol. 82, № 11. – P. 5510–5518.

104. Pre-existing singleton E138A mutations in the reverse transcriptase gene do not affect the efficacy of first-line antiretroviral therapy regimens using rilpivirine in human immunodeficiency virus-infected patients / A. Kuznetsova, A. Lebedev, K. Gromov [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2022. – Vol. 10, № 2.
105. Pretreatment HIV drug resistance spread within transmission clusters in Mexico City / M. Matías-Florentino, A. Chaillon, S. Ávila-Ríos [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, № 3. – P. 656–667.
106. Pretreatment human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) drug resistance in transmission clusters of the Cologne-Bonn region, Germany / M. Stecher, A. Chaillon, A.M. Eis-Hübinger [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 253.e1-253.e4.
107. Prevalence in the Usa of Rilpivirine Resistance-Associated Mutations in Clinical Samples and Effects on Phenotypic Susceptibility to Rilpivirine and Etravirine / G.R. Picchio, L.T. Rimsky, V. Van Eygen [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2014. – Vol. 19, № 8. – P. 819–823.
108. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries / A. Kirichenko, D. Kireev, A. Lopatukhin [et al.] // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. e0257731.
109. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy / M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365, № 6. – P. 493–505.
110. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review / B.T. Foley, T. Leitner, D. Paraskevis [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2016. – Vol. 46. – P. 150–158.
111. Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses. 2nd ed / ed. Flint S.J. Washington, D.C: ASM Press, 2004. 918 p.
112. Progress in HIV Cascade in Russia from 2011 to 2019 / A. Pokrovskaya, A. Popova, Z. Suvorova, [et al.] // *Journal of the International AIDS Society* 2020: 23(S7): e25616.

113. Reduced Viral Fitness and Lack of Cross-Class Resistance with Integrase Strand Transfer Inhibitor and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance Mutations / K.N. Andreatta, D.D. Goodman, M.D. Miller [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, № 6. – P. 3441–3449.

114. Resistance to HIV-1 integrase inhibitors: A structural perspective / Mouscadet J.-F. , O. Delelis, A.-G. Marcelin [et al.] // *Drug Resistance Updates.* – 2010. – Vol. 13, № 4–5. – P. 139–150.

115. Response to a Large HIV Outbreak, Cabell County, West Virginia, 2018–2019 / R.P. McClung, A.D. Atkins, M. Kilkenny [et al.] // *American Journal of Preventive Medicine.* – 2021. – Vol. 61, № 5. – P. S143–S150.

116. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study / A.J. Rodger, V. Cambiano, T. Bruun [et al.] // *The Lancet.* – 2019. – Vol. 393, № 10189. – P. 2428–2438.

117. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy / A.J. Rodger, V. Cambiano, T. Bruun [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316, № 2. – P. 171.

118. Sharp, P. M. Cross-species transmission and recombination of ‘AIDS’ viruses / P.M. Sharp, D. L. Robertson, B. H. Hahn // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* – 1995. – Vol. 349, № 1327. – P. 41–47

119. Simultaneous Introduction of HIV Type 1 Subtype A and B Viruses into Injecting Drug Users in Southern Ukraine at the Beginning of the Epidemic in the Former Soviet Union / A.A. Nabatov, O. Kravchenko, M.G. Lyulchuk [et al.] // *AIDS Research and Human Retroviruses.* – 2002. – Vol. 18, № 12. – P. 891–895.

120. Sluis-Cremer, N. Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) / N. Sluis-Cremer, D. Arion,

M.A. Parniak\* // CMLS, Cell. Mol. Life Sci. – 2000. – Vol. 57, № 10. – P. 1408–1422.

121. Social and Genetic Networks of HIV-1 Transmission in New York City / J.O. Wertheim, S.L. Kosakovsky Pond, L.A. Forgiione [et al.] // PLoS Pathog. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. e1006000.

122. Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention / O. Ratmann, A. Van Sighem, D. Bezemer [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2016. – Vol. 8, № 320.

123. Tang, M.W. HIV-1 Antiretroviral Resistance: Scientific Principles and Clinical Applications / M.W. Tang, R.W. Shafer // Drugs. – 2012. – Vol. 72, № 9. – P. e1–e25.

124. The application of HIV molecular epidemiology to public health / D. Paraskevis, G.K. Nikolopoulos, G. Magiorkinis [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2016. – Vol. 46. – P. 159–168.

125. The causes and consequences of HIV evolution / A. Rambaut, D. Posada, K.A. Crandall [et al.] // Nat Rev Genet. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 52–61.

126. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity / B.S. Taylor, M.E. Sobieszczyk, F.E. McCutchan [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, № 15. – P. 1590–1602.

127. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard [et al.] // Science. – 2014. – Vol. 346, № 6205. – P. 56–61.

128. The Global Transmission Network of HIV-1 / J.O. Wertheim, A.J. Leigh Brown, N.L. Hepler [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 209, № 2. – P. 304–313.

129. The impact of transmission clusters on primary drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection / S. Yerly, T. Junier, A. Gayet-Ageron [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23, № 11. – P. 1415–1423

130. The Role of Migration and Domestic Transmission in the Spread of HIV-1 Non-B Subtypes in Switzerland / V. Von Wyl, R.D. Kouyos, S. Yerly [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 204, № 7. – P. 1095–1103.

131. Thymidine analogue reverse transcriptase inhibitors resistance mutations profiles and association to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations observed in the context of virological failure / A.-G. Marcelin, C. Delaugerre, M. Wirden [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 72, № 1. – P. 162–165.

132. Transmission dynamics of the M184V drug resistance mutation in primary HIV infection / M.A. Wainberg, D. Moisi, M. Oliveira [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 66, № 10. – P. 2346–2349.

133. Transmission of Drug Resistant HIV and Its Potential Impact on Mortality and Treatment Outcomes in Resource-Limited Settings / V. Cambiano, S. Bertagnolio, M.R. Jordan [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 207, № suppl\_2. – P. S57–S62.

134. Transmission of HIV Drug Resistance and the Predicted Effect on Current First-line Regimens in Europe / L.M. Hofstra, N. Sauvageot, J. Albert [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 655–663.

135. Trends and correlates of HIV-1 resistance among subjects failing an antiretroviral treatment over the 2003–2012 decade in Italy / M. Franzetti, M. Violin, A. Antinori [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 398.

136. Trends in Pretreatment HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-naïve Adults in South Africa, 2000–2016: A Pooled Sequence Analysis / B. Chimukangara, R.J. Lessells, S.-Y. Rhee [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2019. – Vol. 9. – P. 26–34.

137. UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. – 2014. – 40 p.

138. Unifying the Epidemiological and Evolutionary Dynamics of Pathogens / B.T. Grenfell, O.G. Pybus, J.R. Gog [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 303, № 5656. – P. 327–332.
139. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 / T.C. Quinn, M.J. Wawer, N. Sewankambo [et al.] // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 342, № 13. – P. 921–929.
140. World Health Organization. Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance. 2021. – 49 p.
141. World Health Organization. Global Action Plan on HIV drug resistance 2017–2021. 2017. – 40 p.
142. World Health Organization. HIV Drug Resistance Report. 2017. – 82 p.
143. World Health Organization. HIV drug resistance strategy, 2021 update. 2017. – 26 p.
144. World Health Organization. HIV drug resistance surveillance in countries scaling up pre-exposure prophylaxis. 2020. – 36 p.
145. World Health Organization. Laboratory-based survey of acquired HIV drug resistance using remnant viral load specimens. 2021. – 91 p.
146. World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy - pre-treatment HIV drug resistance. 2014. – 40 p.
147. World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in children newly diagnosed with HIV by early infant diagnosis: concept note. 2017. – 20 p.
148. World Health Organization. WHO/HIVResNet HIV drug resistance laboratory operational framework. 2017. – 67 p.
149. World Health Organization. World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance: an update. 2012. – 24 p.

150. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2191.



## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

#### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

**на участие в исследовании «Оценка развития эпидемии ВИЧ-инфекции  
путем секвенирования ВИЧ-1 и биоинформатического анализа  
молекулярных и эпидемиологических данных в отдельно взятом регионе  
Российской Федерации»**

#### **Цель исследования.**

Я понимаю, что Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора проводит исследование по оценке развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Орловской области. Целью исследования является изучение развития эпидемии ВИЧ-инфекции в Орловской области путем секвенирования ВИЧ-1 и биоинформатического анализа молекулярных и эпидемиологических данных у значимой доли ВИЧ-инфицированных изучаемого региона. Для достижения этой цели у инфицированных ВИЧ будет произведен забор крови и проведен опрос о факторах, которые способствуют заражению ВИЧ.

#### **Компоненты исследования.**

Я соглашаюсь сдать анализ крови однократно. У меня будет взята кровь для исследования вируса методом секвенирования. Для этих исследований потребуется порция крови объемом около 5-10 мл.

Я соглашаюсь принять участие в 1 интервью, которое займет 5 минут. Это интервью будет проводиться со мной один-на-один врачом, проводящим интервью. В ходе интервью мне будут задавать вопросы о факторах, влияющих на распространение ВИЧ-инфекции. Я понимаю, с какой целью задаются эти личные вопросы. Я также понимаю, что могу отказаться отвечать на любые из этих вопросов.

Я разрешаю доступ исследователям к результатам моих лабораторных тестов по определению CD4 и вирусной нагрузки, а также к данным о получении мной антиретровирусных препаратов. Никакая другая информация, связанная с моим участием в исследовании, в том числе результаты анкетирования, никому кроме исследователей доступна не будет.

**Значение данного исследования.**

Я понимаю, что мое участие в исследовании не связано с непосредственной пользой для моего здоровья. Если я пожелаю указать мое имя при исследовании вируса методом секвенирования, то в дальнейшем эта информация может быть использована при выборе тактики лечения для меня. Данные, полученные в процессе исследования, смогут в будущем помочь другим лицам, инфицированным ВИЧ, путем улучшения подходов к лечению, тестированию и профилактике ВИЧ-инфекции.

**Прекращение участия в исследовании.**

Я понимаю, что мое решение принять участие в исследовании является добровольным. Я также понимаю, что я имею право отказаться от участия в исследовании в любой момент.

**Конфиденциальность.**

Я был(а) проинформирован(а), что настоящее исследование проводится группой исследователей, под непосредственным руководством \_\_\_\_\_, сотрудника учреждения \_\_\_\_\_.

Мне понятно, что все данные, собранные в течение этого исследования, будут доступны исключительно исследовательской группе. Вся информация, предоставленная мной, является сугубо конфиденциальной. Мое имя и фамилия не будут обозначены на анкетах и никогда не будут использованы в связи с какой-либо информацией, которую я сообщу. Все анкеты будут храниться в закрытом сейфе в исследовательском офисе. Формы согласия на участие в исследовании и допуск к медицинской информации будут храниться в закрытом сейфе отдельно от основных данных. Только если я сам(а) пожелаю указать мое имя при

исследовании вируса методом секвенирования, то в дальнейшем эта информация может быть использована при выборе тактики лечения ВИЧ-инфекции для меня.

\_\_\_\_\_

Имя участника (печатными буквами)

\_\_\_\_\_

Подпись участника

Дата \_\_\_\_\_