



МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ-1 У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2024–2025 ГГ.

В.В. Цветков¹, А.Б. Комиссаров¹, А.Э. Машарский¹, Н.Д. Ёлшин¹, К.С. Комиссарова¹, А.А. Иванова¹, А.В. Фадеев¹, А.Н. Плутницкий², И.Б. Куликова², Н.Д. Пакскина², А.И. Мазус³, Д.А. Лиознов^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

² Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Multidrug-Resistance of HIV-1 in Adult Patients in Russia in 2024–2025

V.V. Tsvetkov¹, A.B. Komissarov¹, A.E. Masharskiy¹, N.D. Yolshin¹, K.S. Komissarova¹, A.A. Ivanova¹, A.V. Fadeev¹, A.N. Plutnitskiy², I.B. Kulikova², N.D. Pakskina², A.I. Mazus³, D.A. Lioznov^{1,4}

¹ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

² Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow, Russia

⁴ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить распространенность лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у взрослых пациентов как с опытом, так и без опыта лечения на территории России в 2024–2025 гг.

Материалы и методы: всего исследовано 1888 образцов плазмы крови от взрослых больных ВИЧ-инфекцией из 21 региона России. Средний возраст больных составил 42,08 лет, мужчин – 60,86 %, женщин – 39,14 %. Сведения об опыте терапии имелись у 77,65 % больных, из них никогда не получали лечение – 28,04 %, имели опыт лечения – 71,96 %. Консенсусные нуклеотидные последовательности гена *pol*, кодирующие протеазу, обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1, были получены методом секвенирования нового поколения. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 проводился с помощью базы данных Стенфордского университета HIVdb.

Результаты: установлено, что наиболее распространенными надзорными мутациями ВИЧ-1 были замены в обратной транскриптазе – M184V и K103N. У больных с опытом лечения высокие уровни резистентности ВИЧ-1 наблюдались к препаратам ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (эфавиренз) и нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ламивудин, абакавир), а у naïvных пациентов – к препаратам ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (эфавиренз, невирапин, рилпивирин). Низкие уровни резистентности ВИЧ-1 отмечались к ингибиторам протеазы и интегразы, в том числе к препарату долутегравир. Наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций у больных с опытом лечения были сочетания G190S + K101E, G190S + M184V, K65R +

Abstract

The purpose. To assess the prevalence of HIV-1 drug resistance and multidrug resistance to antiretroviral drugs in adult patients with and without treatment experience in Russia in 2024–2025.

Materials and Methods. A total of 1888 plasma samples from adult HIV-infected patients from 21 regions of Russia were analyzed. The average age of the patients was 42,08 years; 60,86 % were men and 39,14 % were women. 77,65 % of patients had information about treatment experience; 28,04 % of these patients were treatment-naïve and 71,96 % were treatment-experienced. Consensus nucleotide sequences of the *pol* gene, encoding HIV-1 protease, reverse transcriptase, and integrase, were obtained using next-generation sequencing. HIV-1 drug resistance analysis was conducted using the Stanford University HIVdb database.

Results. The most common HIV-1 surveillance mutations were substitutions in the reverse transcriptase – M184V and K103N. In treatment-experienced patients, high levels of HIV-1 resistance were observed to NNRTIs (efavirenz) and NRTIs (lamivudine, abacavir), and in treatment-naïve patients – to NNRTIs (efavirenz, nevirapine, rilpivirine). Low levels of HIV-1 resistance were observed to protease and integrase inhibitors, including dolutegravir. The most common combinations of surveillance mutations in treatment-experienced patients were G190S + K101E, G190S + M184V, K65R + M184V, K103N + M184V and G190S + K65R + Y181C. The most common combination of HIV-1 multidrug resistance was NRTI + NNRTI resistance.

Conclusion. Early detection of drug resistance mutations using next-generation sequencing (NGS) followed by quasispecies analysis can significantly change the approach to choosing first- and subsequent-line etiotropic treatment

M184V, K103N + M184V и G190S + K65R + Y181C. Наиболее распространенной комбинацией мультирезистентности ВИЧ-1 было сочетание лекарственной устойчивости к нуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы + ненуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы.

Заключение: раннее выявление мутаций лекарственной устойчивости методом секвенирования нового поколения (NGS) с последующим анализом квазивидов может существенным образом изменить подход к выбору схем этиотропной терапии как первой, так и последующих линий, а также повысить клиническую и экономическую эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, лекарственная устойчивость, мутация резистентности, мультирезистентность.

Введение

В настоящее время единственным эффективным способом контроля ВИЧ-инфекции является одновременное использование нескольких лекарственных препаратов в схеме антиретровирусной терапии (АРВТ). Внедрение АРВТ в клиническую практику позволило увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных ВИЧ-инфекцией, а также снизить риск передачи инфекции и скорость её распространения [1, 2]. В России АРВТ стала широко применяться с 2006 г. в рамках национальной программы здравоохранения, а доля больных, получающих этиотропную терапию, выросла с 1% в 2005 г. до 35,5% в 2017 г. и составила 90% от числа состоящих на диспансерном учете в 2024 г. [3]. В настоящее время АРВТ назначается всем больным, приверженным диспансерному наблюдению и лечению, независимо от количества CD4+ клеток и уровня вирусной нагрузки [4]. До 2020 г. основные схемы АРВТ первой линии включали в себя 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) — тенофовир (TDF) или зидовудин (AZT) в сочетании с ламивудином (ЗТС) или эмтрицитабином (FTC), и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), преимущественно эфавиренз (EFV). В последние годы назначаемые схемы АРВТ первой линии также представлены комбинацией 2 НИОТ и 1 ингибитора интегразы (ИИ), преимущественно долутегравира (DTG). В свою очередь, схемы АРВТ второй и последующих линий включают в себя как ИИ, так и ингибиторы протеазы (ИП) — атазанавир (ATV), дарунавир (DRV) и лопинавир (LPV), бустированные ритонавиром.

Повышение доступности и широкое использование антиретровирусных препаратов способствуют развитию и распространению лекарственной устойчивости ВИЧ. Сегодня известны мутации лекарственной устойчивости ВИЧ ко всем применяемым

regimens and improve the clinical and cost-effectiveness of HIV-1 treatment.

Key words: human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, drug resistance, resistance mutations, multidrug resistance.

в клинической практике препаратам АРВТ [5]. Известно, что между препаратами одного класса может формироваться перекрестная резистентность ВИЧ [6]. Развитие резистентности ВИЧ, наряду со снижением приверженности и наличием неблагоприятных лекарственных взаимодействий, является одной из главных причин неудачи АРВТ, а также риском прогрессирования заболевания и смерти [7]. В свою очередь, широкое распространение лекарственной устойчивости ВИЧ приводит к ограничению выбора схем АРВТ и повышению стоимости лечения больных ВИЧ-инфекцией [8].

Причиной появления новых вариантов ВИЧ с лекарственной устойчивостью является реализация природной изменчивости вируса в присутствии антиретровирусных препаратов. Однажды приобретенная лекарственная устойчивость возбудителя может передаваться от пациента к пациенту и наблюдаться у больных ВИЧ-инфекцией без опыта терапии. Среди факторов, способствующих развитию резистентности ВИЧ, в первую очередь, необходимо отметить такие особенности препаратов АРВТ, как генетический и фармакологический барьеры резистентности, а также межлекарственные взаимодействия [9]. В присутствии препаратов с низким генетическим барьером (ЗТС, EFV, NVP) достаточно возникновения одной точечной мутации в геноме ВИЧ для развития высокого уровня резистентности. В свою очередь, для формирования резистентности ВИЧ к препаратам с высоким генетическим барьером (DRV, LPV) необходимо наличие одновременно нескольких мутаций, что является менее вероятным событием [10]. Режим приема лекарственного средства и развитие побочных эффектов лечения оказывают выраженное влияние на приверженность пациента [11, 12], а некоторые из побочных эффектов (рвота и диарея) могут снижать его концентрацию в организме.

Биологические особенности ВИЧ также играют важную роль в формировании и закреплении мутаций лекарственной устойчивости [13]. Известно, что неполиморфные мутации часто приводят к снижению фитнеса ВИЧ. В присутствии антиретровирусных препаратов вирусы с такими мутациями имеют эволюционное преимущество, однако прекращение лечения часто сопровождается их быстрым исчезновением и возвращением вируса дикого типа с более высокой репликативной активностью. Аналогичная ситуация часто наблюдается при заражении человека лекарственно-устойчивым вариантом ВИЧ, когда в течение нескольких месяцев или лет происходит замещение исходного варианта диким штаммом вируса. Между тем в латентных Т-клетках провирусная ДНК вариантов с мутациями лекарственной устойчивости может сохраняться достаточно долго [14]. Выявить наличие таких мутаций при анализе РНК ВИЧ в плазме крови невозможно [15]. После отмены препарата АРВТ, к которому развилась лекарственная устойчивость ВИЧ, в организме человека в течение долгого времени остается резервуар устойчивых вариантов возбудителя.

Существенное влияние на развитие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ оказывают поведенческие и социальные факторы, влияющие на приверженность пациента наблюдению и лечению, такие как асоциальный образ жизни, употребление алкоголя или наркотических веществ, стигматизация и дискриминация [11, 16]. Снижение эффективности АРВТ наблюдается при уровне приверженности менее 80% [17]. К системными административным факторам, способствующим формированию и широкому распространению резистентности ВИЧ, следует отнести особенности организации лечения больных ВИЧ-инфекцией, такие как доступность медицинской помощи, а также вопросы своевременной закупки и логистики антиретровирусных препаратов [18]. Отсутствие эффекта АРВТ в первую очередь связано с нарушением режима приема препаратов (60–80%) или с наличием неблагоприятных межлекарственных взаимодействий (20–25%), снижающих эффективность лечения [4, 11–13]. Менее чем в 20% случаев причиной неуспеха этиотропной терапии является наличие первичной лекарственной устойчивости ВИЧ. В таком случае в плазме крови пациента могут быть выявлены латентные варианты ВИЧ с мутациями резистентности к используемым антиретровирусным препаратам.

Цель исследования — оценка распространенности лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам (ИП, НИОТ, ННИОТ и ИИ) у взрослых пациентов как с опытом, так и без опыта лечения на территории России в 2024–2025 гг.

Материалы и методы исследования

Неинтервенционное, наблюдательное аналитическое поперечное исследование проведено на базе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева в период с января 2024 г. по сентябрь 2025 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева. Все пациенты, от которых был получен биологический материал, предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего исследовано 1888 клинических образцов, полученных от взрослых больных ВИЧ-инфекцией из 21 региона 6 федеральных округов Российской Федерации, включая Донецкую Народную Республику (9,69%, $n=183$), Луганскую Народную Республику (4,98%, $n=94$) и Запорожскую область (0,42%, $n=8$) (табл. 1). Среди пациентов преобладали лица трудоспособного возраста — средний возраст по медиане составил 42,08 лет (36,69–47,95 лет). Доля лиц мужского пола составила 60,86% ($n=1149$), женского — 39,14% ($n=739$). Наиболее распространенным путем передачи ВИЧ-инфекции у обследованных пациентов был половой гетеросексуальный путь инфицирования (52,13%), реже наблюдался парентеральный путь, связанный с употреблением внутривенных наркотических веществ (27,32%). Продвинутые стадии ВИЧ-инфекции (4А–4В) по классификации Покровского [4] наблюдались более чем у половины больных. В 41,51% случаев ($n=494$) в клиническом диагнозе была указана 3 стадия ВИЧ-инфекции. Во всех исследованных образцах (плазма крови) методом ПЦР был обнаружен генетический материал РНК ВИЧ-1. Вирусная нагрузка более 4 $\log_{10}$ копий/мл наблюдалась в 90,37% случаев. Средний уровень CD4+ клеток в периферической крови обследованных больных был менее 200 клеток/мкл. В свою очередь, высокие значения иммунологического показателя (более 500 клеток/мкл) наблюдались лишь в 11,50% случаев.

Сведения об опыте АРВТ имелись у большинства обследованных больных ВИЧ-инфекцией (77,65%, $n=1466$), из них 28,04% больных ($n=411$) никогда не получали АРВТ, а 71,96% пациентов ($n=1055$) уже имели опыт АРВТ. Абсолютное большинство больных с опытом АРВТ (88,34%, $n=932$) в момент забора биологического образца принимали антиретровирусные препараты. Наиболее часто в схемах АРВТ пациентам назначались ламивудин (94,96%, $n=885$), тенофовир (83,37%, $n=777$), эфавиренз (37,02%, $n=345$), долутегравир (16,74%, $n=156$) и эльсифавирин (15,99%, $n=149$). Из класса ИП наиболее часто применялись лопинавир (8,58%, $n=80$) и дарунавир (6,33%, $n=59$).

Получение консенсусных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1

Вирусную РНК выделяли из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью комплекта реагентов «МАГНО-сорб» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия). С целью повышения эффективности амплификации полноразмерного гена *pol* в исследование включали образцы РНК, для которых количество РНК ВИЧ-1 было более

500 копий/мл. Количественное определение РНК ВИЧ-1 в образцах производили с помощью набора «АмплиПрайм HIV» (ООО «НестБио», Россия). Амплификацию гена *pol* ВИЧ-1 выполняли с помощью набора «БиоМастер ОТ-ПЦР – Премиум (2×)» («Биолабмикс», Россия) «одношаговым» методом обратной транскрипции и последующей ПЦР с ВИЧ-специфическими праймерами первого раунда (5'-GGGCCCTAGGAAAAAGGG-3' и 5'-CCTGTATGCAGACCCCAATATGTT-3') по

Таблица 1

Демографическая и клинико-эпидемиологическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, от которых были получены клинические образцы

Показатель	Всего образцов (n = 1888)
Возраст (лет), Me (LQ – HQ)	42,08 (36,69 – 47,95)
Пол	Абс. /%
Мужской	1149/60,86
Женский	739/39,14
Федеральный округ	Абс. /%
Сибирский	732/38,77
Южный	551/29,18
Приволжский	258/13,67
Северо-Западный	175/9,27
Дальневосточный	155/8,21
Центральный	17/0,90
Путь инфицирования	Абс. /%
Есть данные	1197/63,40
Половой контакт (без уточнения)	214/17,88
Гетеросексуальная связь	624/52,13
Гомосексуальная связь	16/1,34
Наркотический контакт	327/27,32
Пребывание в нозокомиальном очаге	4/0,33
Заражение детей от ВИЧ-инфицированных матерей	2/0,17
Переливание крови / пересадка органов	1/0,08
Не установлен	9/0,75
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции	Абс. /%
Есть данные	1190/63,03
2 стадия	27/2,27
3 стадия	494/41,51
4А стадия	305/25,63
4Б стадия	266/22,35
4В стадия	98/8,24
Опыт лечения (АРВТ)	Абс. /%
Есть данные	1466/77,65
Пациент никогда не получал АРВТ	411/28,04
Пациент получал/получает АРВТ	1055/71,96
Вирусная нагрузка ($\log_{10}$ копий/мл), Me (LQ – HQ)	5,22 (4,54 – 5,77)
Уровень CD4+ клеток (клеток/мкл), Me (LQ – HQ)	168,00 (55,00 – 343,20)

инструкции производителя. Второй раунд ПЦР проводили с вложенными ВИЧ-специфическими праймерами (5'-CCCTCATATCACTCTTTGGCA-3' и 5'-TGCCACACAATCATCACCTG-3') с помощью набора «БиоМастер LR HS-ПЦР (2x)» («Биолаб-микс»). Полученные в результате ПЦР-продукты соответствовали фрагменту генома с координатами 2252–5075 (штамм ВИЧ-1 HXB2, GenBank # K03455). Секвенирование продуктов амплификации гена *pol* ВИЧ-1 проводили методом секвенирования нового поколения с помощью приборов MGI DNBSEQ-G400 и Illumina NextSeq 2000 по инструкции производителя. Подготовку библиотек для платформы секвенирования MGI осуществляли набором «Fast PCR-FREE FS DNA Library Prep Set» (MGI), а для платформы секвенирования Illumina – набором «Illumina DNA Prep kit» (Illumina). Сборку полученных прочтений выполняли с помощью программы, созданной по аналогии с программой «Shiver» [24], но с использованием других альтернативных инструментов.

*Анализ консенсусных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1*

Полученные консенсусные нуклеотидные последовательности гена *pol*, кодирующие протеазу, обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1, были проанализированы с помощью базы данных Стенфордского университета HIVdb (версия 9.7) (<https://hivdb.stanford.edu/>) на наличие мутаций резистентности с определением прогнозных уровней лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам в соответствии с рекомендациями ВОЗ – список надзорных мутаций лекарственной устойчивости (SDRM, Surveillance drug resistance mutations) от 2009 г. [19] и список надзорных мутаций лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы ВИЧ-1 от 2019 г. [20]. Прогнозные уровни резистентности ВИЧ-1 были определены для 26 антиретровирусных препаратов, включая ИП: атазанавир (ATV), лопинавир (LPV), дарунавир (DRV), фосампренавир (FPV), нелфинавир (NFV), сакинавир (SQV), типранавир (TPV), индинавир (IDV), НИОТ: ламивудин (3TC), абакавир (ABC), ставудин (D4T), диданозин (DDI), эмтрицитабин (FTC), тенофовир (TDF), зидовудин (AZT), ННИОТ: доравирин (DOR), эфавиренз (EFV), этравирин (ETR), рилпивирин (RPV), невирапин (NVP), дапивириин (DPV), а также ИИ: биктегравир (BIC), долутегравир (DTG), кабатегравири (CAB), элвитегравир (EVG), ралтегравир (RAL). Потенциально низкий уровень лекарственной устойчивости учитывался как отсутствие резистентности ВИЧ-1 к препарату.

Все последовательности, включенные в исследование, соответствовали критериям валидации одновременно по 3 регионам, кодирующим про-

теазу, обратную транскриптазу и интегразу. В исследование не включались нуклеотидные последовательности, содержащие несеквенированные регионы, соответствующие позициям известных мутаций лекарственной устойчивости в протеазе, обратной транскриптазе и интегразе ВИЧ-1. Кроме того, в исследование не включались последовательности, содержащие в регионе, кодирующем протеазу более 2 стоп-кодона + инсерций/делеций + крайне неоднозначных нуклеотидов, обратную транскриптазу – более 4, интегразу – более 3. Максимально допустимое количество АРОВЕС3G/F аминокислотных замен в протеазе, обратной транскриптазе и интегразе составило 2, 3 и 3 замены, а максимально допустимое количество крайне необычных мутаций – 8, 15 и 10 мутаций соответственно.

Статистический анализ

Очистка, формализация и анализ собранных данных проводились с использованием программной среды «R» (версия 4.5.1 от 13 июня 2025 г.). В качестве мер центральной тенденции для описания количественных показателей использовалась медиана (Me), а в качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения нижнего (LQ) и верхнего (HQ) квартилей. Групповые номинальные показатели представлены в виде частот встречаемости признака в абсолютных (абс., ед.) и относительных (%) величинах. Для оценки различий между выборками по номинальным признакам формировались таблицы сопряженности и рассчитывался критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Для введения поправки на множественную проверку гипотез использовался метод Холма. Уровень значимости был принят $\alpha \leq 0,05$.

Результаты исследования

Анализ мутаций лекарственной устойчивости

В последовательности протеазы ВИЧ-1 мутации лекарственной устойчивости наблюдались крайне редко, среди них наибольший вес имели мутации M46I, K43T и L33F (табл. 2). Известно, что надзорная мутация M46I повышает каталитическую активность протеазы и ассоциируется со сниженной восприимчивостью к ATV и LPV. В свою очередь, замены K43T и L33F являются непалиморфными дополнительными мутацией, также связанными с лекарственной устойчивостью к ATV, LPV и DRV. В единичных случаях в протеазе ВИЧ-1 преимущественно в группе больных с опытом APBT встречались такие надзорные мутации, как I54S/M, F53L, I47V, I54V и M46L. Мутация F53L является непалиморфной вспомогательной мутацией, которая в сочетании с другими приводит к снижению восприимчивости ВИЧ-1 к ATV. В свою очередь, непалиморфные мутации I54M и I54S ассоциирова-

Таблица 2

Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности протеазы ВИЧ-1

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
M46I*	15/0,79	4/0,97	10/0,95	1,000
K43T	10/0,53	2/0,49	5/0,47	1,000
L33F	10/0,53	1/0,24	4/0,38	1,000
Q58E	6/0,32	0/0,00	5/0,47	1,000
V11I	4/0,21	0/0,00	2/0,19	1,000
I54S*	4/0,21	1/0,24	2/0,19	1,000
F53L*	3/0,16	0/0,00	2/0,19	1,000
I47V*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
I54V*	2/0,11	0/0,00	1/0,09	1,000
M46L*	2/0,11	1/0,24	1/0,09	1,000

* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

ны с снижением восприимчивости вируса к LPV, ATV и DRV, а I54S встречается преимущественно в вирусах с множественной лекарственной устойчивостью к ИП.

В последовательности обратной транскриптазы ВИЧ-1 наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости к НИОТ были M184V/I и K65R (табл. 3). Данные надзорные мутации отдельно и в сочетании друг с другом являются наиболее распространенными мутациями к НИОТ, возникающими у пациентов на фоне лечения схемой АРВТ первой линии. Мутации M184V и M184I более чем в 200 раз снижают восприимчивость ВИЧ-1 к препаратам ЗТС/ФТС, в 3 раза снижают восприимчивость к АВС и, напротив, способствуют увеличению восприимчивости вируса к AZT и TDF. В свою очередь, мутация K65R сопровождается снижением восприимчивости ВИЧ-1 к ЗТС, ФТС, TDF и АВС. Часто встречаемая непалиморфная аминокислотная замена A62V и полиморфная S68G, вероятно, являются мутациями адаптации и корректируют дефицит репликации вируса, связанный с заменой K65R и инсерциями Q151M и T69. Известно, что замена S68G ассоциирована с приемом TDF, а мутация A62V преимущественно выявляется у вирусов подтипа А6, широко распространенных на территории Российской Федерации. Наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости к ННИОТ были K103N, V90I, E138A, G190S, K101E и Y181C (см. табл. 3). Надзорная мутация K103N является одной из самых часто передаваемых непалиморфных мутаций устойчивости к препаратам АРВТ. Данная аминокислотная замена приводит к существенному снижению восприимчивости ВИЧ-1 к NVP и EFV, но не снижает

восприимчивость к RPV, ETR или DOR. В свою очередь, полиморфная мутация E138A ассоциирована со снижением восприимчивости ВИЧ-1 к ETR, а непалиморфные мутации G190S и Y188L — с выраженным снижением восприимчивости к NVP и EFV. Надзорная непалиморфная мутация K101E часто встречается в сочетании с другими мутациями резистентности к ННИОТ и снижает восприимчивость к NVP в 3–10 раз, а к EFV, ETR и RPV — примерно в 2 раза. Полиморфная дополнительная мутация V90I практически не снижает восприимчивость вируса к любому из препаратов класса ННИОТ, однако часто выявляется у пациентов, получающих RPV, и реже — у пациентов, получающих NVP и EFV. Сравнительный анализ частот встречаемости мутаций лекарственной устойчивости в обратной транскриптазе ВИЧ-1 позволил установить, что абсолютное большинство наблюдаемых аминокислотных замен было ассоциировано с получением АРВТ. Между тем мутации S68G и E138A встречались одинаково часто, как среди больных без опыта терапии, так и среди пациентов, получающих АРВТ. Надзорные мутации резистентности к НИОТ — K65R, M184V/I и ННИОТ — G190S, K101E и Y181C практически не встречались среди больных ВИЧ-инфекцией без опыта АРВТ.

В последовательности интегразы ВИЧ-1 наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости были L74I, E157Q, T97A и Y143R (табл. 4). Для ВИЧ-1 подтипа А изолейцин в позиции 74 интегразы является консенсусной аминокислотой. Замена L74I наблюдалась в большинстве исследуемых образцов, причем среди пациентов с опытом лечения данная замена наблюдалась значимо чаще (p = 0,013). Доли мутаций E157Q, T97A и Y143R не пре-

Таблица 3

Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности обратной транскриптазы ВИЧ-1

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
A62V	506/26,80	64/15,57	334/31,66	< 0,001
M184V*	234/12,39	6/1,46	210/19,91	< 0,001
K103N*	206/10,91	28/6,81	149/14,12	0,013
S68G	176/9,32	32/7,79	114/10,81	1,000
V90I	162/8,58	20/4,87	115/10,90	0,037
E138A	158/8,37	31/7,54	91/8,63	1,000
G190S*	135/7,15	7/1,70	116/11,00	< 0,001
K65R*	114/6,04	0/0,00	105/9,95	< 0,001
V106I	113/5,99	9/2,19	93/8,82	0,001
K101E*	108/5,72	5/1,22	95/9,00	< 0,001
Y181C*	87/4,61	2/0,49	76/7,20	< 0,001
M184I*	58/3,07	1/0,24	54/5,12	< 0,001
H221Y	46/2,44	1/0,24	41/3,89	0,002
V179E	42/2,22	4/0,97	29/2,75	1,000
E138K	36/1,91	0/0,00	31/2,94	0,004
P225H*	34/1,80	1/0,24	31/2,94	0,037
Y115F*	31/1,64	0/0,00	28/2,65	0,012
D67N*	29/1,54	2/0,49	26/2,46	0,675
Y318F	28/1,48	0/0,00	26/2,46	0,019

* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

выпали 1 — 2% и не различались в зависимости от наличия или отсутствия у пациента опыта АРВТ. Аминокислотная замена E157Q самостоятельно не влияет на восприимчивость вируса к препаратам класса ИИ и часто встречается в комбинации с другими мутациями резистентности. В свою очередь, полиморфная мутация T97A снижает восприимчивость к EVG примерно в 3 раза и в сочетании с другими мутациями резистентности к ИИ может значительно снижать восприимчивость вируса к каждому из них. В единичных случаях в аминокислотной последовательности интегразы ВИЧ-1 наблюдались такие надзорные мутации лекарственной устойчивости к DTG, как R263K (n = 3), T66K (n = 1), G118R (n = 2) и Q148R (n = 4).

Наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций лекарственной устойчивости были сочетания одновременно 2 или 3 аминокислотных замен в последовательности обратной транскриптазы. Последовательности, полученные от пациентов без опыта АРВТ, крайне редко содержали более одной надзорной мутации резистентности. В единичных случаях наблюдались та-

кие сочетания, как G190S + K101E (0,73%, n = 3), G190S + M184V (0,73%, n = 3), K101E + M184V (0,73%, n = 3) и G190S + K101E + M184V (0,73%, n = 3). Напротив, среди больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ комбинации 2 и более надзорных мутаций в обратной транскриптазе наблюдались значительно чаще — G190S + K101E (5,78%, n = 61), G190S + M184V (5,40%, n = 57), K65R + M184V (5,40%, n = 57), K103N + M184V (5,21%, n = 55), G190S + Y181C (5,21%, n = 55) и G190S + K65R (5,40%, n = 57). Наиболее распространенными комбинациями из 3 надзорных мутаций в группе больных с опытом АРВТ были сочетания G190S + K65R + Y181C (3,51%, n = 37), G190S + K101E + Y181C (3,51%, n = 37), G190S + K101E + M184V (3,32%, n = 35) и G190S + K101E + K65R (3,13%, n = 33).

Анализ лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам

Лекарственная устойчивость была обнаружена ко всем без исключения изучаемым препаратам. В группе больных без опыта АРВТ резистентность

Таблица 4

Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности интегразы ВИЧ-1

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
L74I	1422/75,32	275/66,91	802/76,02	0,013
E157Q	30/1,59	3/0,73	21/1,99	1,000
T97A	12/0,64	0/0,00	9/0,85	1,000
Y143R*	7/0,37	0/0,00	7/0,66	1,000
G163R	4/0,21	1/0,24	3/0,28	1,000
E138K*	4/0,21	0/0,00	4/0,38	1,000
Q148R*	4/0,21	0/0,00	3/0,28	1,000
D232N	4/0,21	0/0,00	3/0,28	1,000
L74M	4/0,21	0/0,00	2/0,19	1,000
N155H*	3/0,16	0/0,00	3/0,28	1,000
R263K*	3/0,16	0/0,00	2/0,19	1,000
E92G*	3/0,16	2/0,49	1/0,09	1,000
G140A*	2/0,11	0/0,00	1/0,09	1,000
Y143H*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
G118R*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
T66I*	2/0,11	1/0,24	1/0,09	1,000
E92Q*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
S147G*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000

* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

ВИЧ-1 хотя бы к 1 антиретровирусному препарату была выявлена в 19,47% случаев (n = 80). В свою очередь, среди больных с опытом АРВТ, в том числе получающих АРВТ без вирусологического эффекта, лекарственная устойчивость ВИЧ-1 хотя бы к одному препарату наблюдалась в 48,25% случаев (n = 509). Наиболее часто лекарственная устойчивость ВИЧ-1 наблюдалась к препаратам 2 классов: ННИОТ (31,89%, n = 602) и НИОТ (18,86%, n = 356), причем среди пациентов, получающих АРВТ без эффекта, частоты встречаемости были значимо больше, чем среди больных без опыта лечения (табл. 5). Лекарственная устойчивость к ингибиторам протеазы наблюдалась гораздо реже, лишь в 2,01% случаев (n = 38), а к ингибиторам интегразы — лишь в 1,69% случаев (n = 32).

Среди препаратов класса ИП наиболее часто резистентность ВИЧ-1 наблюдалась к NFV (1,70%, n = 32). Для всех остальных препаратов данного класса распространенность лекарственной устойчивости не превышала 1% (рис.). К препаратам класса НИОТ резистентность ВИЧ-1 наблюдалась гораздо чаще — наиболее высокие показатели среди всех изучаемых образцов были установлены для АВС (18,06%, n = 341), FTC (17,74%, n = 335)

и ЗТС (17,74%, n = 335). Для всех препаратов класса НИОТ, за исключением AZT, были установлены значимые различия в частотах встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между 2 группами пациентов в зависимости от опыта терапии. Ожидается распространенность лекарственной устойчивости к данным препаратам в группе больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ была существенно выше, чем среди наивных пациентов (p = 0,003), и колебалась в интервале от 15,45% до 29,19%. Преимущественно высокий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к таким препаратам, как ЗТС, FTC и DDI, в то время как преимущественно средний уровень резистентности — к D4Т и TDF. Среди препаратов класса ННИОТ развитие лекарственной устойчивости ВИЧ-1 чаще всего наблюдалось к NVP (26,90%, n = 489), EFV (24,89%, n = 470), DPV (23,78%, n = 449) и RPV (23,36%, n = 441). Для всех ННИОТ были установлены значимые различия в частотах встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между 2 группами пациентов в зависимости от опыта терапии. Показатели в группе больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ были существенно выше, чем среди наивных пациентов (p = 0,003), и колебались

Таблица 5

Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к 4 различным классам препаратов

Класс препаратов	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
ННИОТ	602/31,89	68/16,55	445/42,18	< 0,001
НИОТ	356/18,86	11/2,68	318/30,14	< 0,001
ИП	38/2,01	8/1,95	23/2,18	0,938
ИИ	32/1,69	4/0,97	25/2,37	0,193

в интервале от 19,62% до 36,40%. Преимущественно высокий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к таким препаратам класса ННИОТ, как NVP, EFV, DPV и RPV, в то время как преимущественно средний уровень резистентности — к DOR и ETR. Среди препаратов класса ИИ развитие резистентности ВИЧ-1 чаще всего наблюдалось к EVG (1,69%, n = 32), RAL (1,64%, n = 31) и CAB (1,43%, n = 27). Для BIC и DTG частота встречаемости лекарственной устойчивости не превышала 1%. Значимые различия между группами больных в зависимости от опыта АРВТ были установлены по частоте встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к RAL (p = 0,027) и CAB (p = 0,042). Среди нуклеотидных последовательностей, полученных от пациентов без опыта терапии, не было отмечено наличия резистентности к 3 препаратам класса ИИ: CAB, BIC и DTG. В 10 клинических образцах, полученных от пациентов с опытом АРВТ, была выявлена лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к DTG.

Анализ мультирезистентности позволил установить, что наиболее часто встречаемой комбинацией лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к различным классам антиретровирусных препаратов является сочетание одновременной резистентности ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ (15,89%, n = 300), причем среди больных с опытом АРВТ данный показатель был еще больше и составил 25,59% (n = 270). Существенно реже среди пациентов с опытом лечения наблюдались сочетания лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к НИОТ и ИИ (1,99%, n = 21), ННИОТ и ИИ (1,23%, n = 13), а также НИОТ, ННИОТ и ИИ (1,14%, n = 12).

Обсуждение

Проведено масштабное исследование, которое позволило оценить распространенность мутаций лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 одновременно к 4 классам антиретровирусных препаратов в 2 группах больных в зависимости от опыта АРВТ. С учетом постоянной динамики лекарственной устойчивости ВИЧ-1, в том числе связанной с появлением в циркуляции новых геновариантов вируса и изменением

схем АРВТ первой линии, полученные нами данные позволяют актуализировать и существенно дополнить имеющиеся сведения в данной области. Результаты нашей работы согласуются с результатами исследований других авторов [21 – 23] и свидетельствуют о высокой распространенности среди больных с опытом АРВТ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к препаратам классов ННИОТ и НИОТ. Наиболее часто встречаемыми надзорными мутациями лекарственной устойчивости были аминокислотные замены в последовательности обратной транскриптазы — M184V и K103N, причем последняя достаточно часто встречалась среди пациентов без опыта АРВТ. Высокие уровни резистентности ВИЧ-1 часто наблюдались к наиболее распространенным в схемах АРВТ препаратам ННИОТ (EFV) и НИОТ (ЗТС, ABC), что может быть объяснено направленным отбором вирусов в организме больного под давлением препаратов. Среди больных без опыта АРВТ наиболее высокие уровни лекарственной устойчивости отмечались к препаратам ННИОТ (EFV, NVP, RPV), что свидетельствует о возможном закреплении в популяции вируса соответствующих мутаций резистентности в последовательности обратной транскриптазы, в том числе дополнительных мутаций адаптации, таких как A62V, S68G и E138A. На территории Российской Федерации по-прежнему сохраняются низкие уровни лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ИП и ИИ, в том числе к DTG. Среди обследованных нами больных без опыта АРВТ отсутствовала лекарственная устойчивость к DRV, DTG, CAB и BIC.

Анализ последовательностей одновременно 3 фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу, обратную транскриптазу и интегразу, позволил оценить распространенность мультирезистентности ВИЧ-1 к различным классам антиретровирусных препаратов, в том числе комбинаций отдельных надзорных мутаций SDRM. Установлены сочетания одновременно 2 или 3 аминокислотных замен, которые являются наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций среди больных с опытом АРВТ (G190S + K101E, G190S + M184V, K65R + M184V, K103N + M184V, G190S

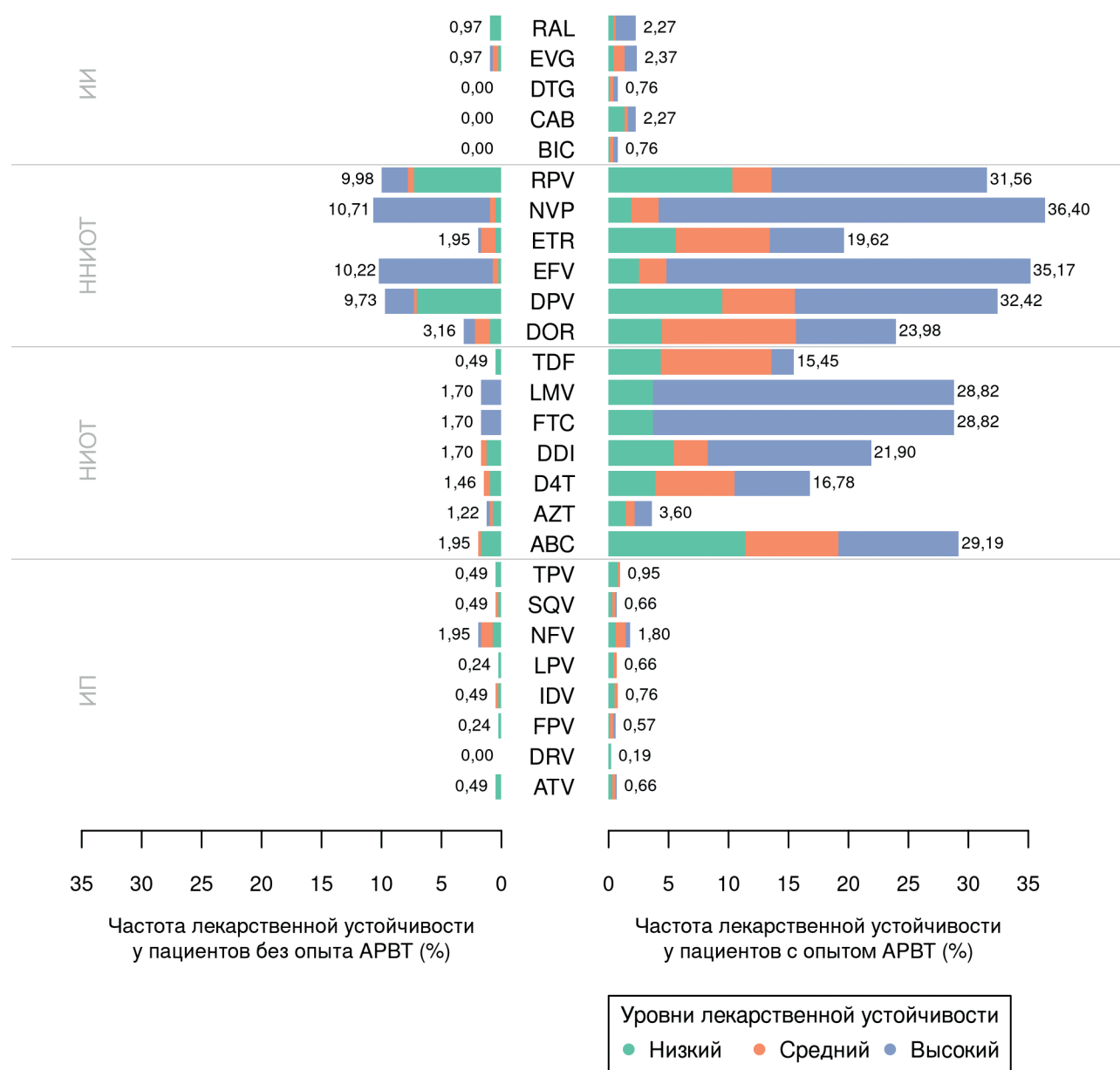


Рис. Прогнозные уровни лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в 2 группах больных в зависимости от опыта АРВТ

+ K65R + Y181C, G190S + K101E + Y181C и G190S + K101E + M184V). Обращает на себя внимание, что данные комбинации содержат замены, ассоциированные с развитием лекарственной устойчивости одновременно к 2 классам антиретровирусных препаратов: НИОТ и ННИОТ. Наиболее распространенной комбинацией мультирезистентности ВИЧ-1 к различным классам АРВТ было сочетание лекарственной устойчивости к НИОТ + ННИОТ, существенно реже среди пациентов с опытом лечения наблюдали сочетания лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к НИОТ + ИИ, ННИОТ + ИИ, а также НИОТ + ННИОТ + ИИ.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях в распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между пациентами без опыта АРВТ и пациентами, получающими АРВТ без эффекта. С одной стороны, данные различия могут быть объяснены направленным мутагенезом под прессингом препаратов, с другой стороны — отбором уже существующих, циркулирующих и передаваемых «минорных» субпопуляций. В отсутствие антиретровирусной терапии мутации лекарственной устойчивости, присут-

ствующие в «минорных» субпопуляциях вируса, фенотипически не проявляются и не могут быть выявлены в основной его популяции. В этой связи анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 без учета «минорных» субпопуляций как у наивных пациентов, так и у больных с опытом АРВТ, не даёт полной картины и не гарантирует обоснованный и правильный подбор схемы АРВТ первой и последующих линий.

Особый интерес представляет анализ полнотенных последовательностей ВИЧ-1 с учетом «минорных» субпопуляций (квазивидов) вируса. Метод секвенирования нового поколения (NGS) позволяют одновременно работать с большим массивом данных при проведении эпидемиологических исследований, а также предоставляет возможность детекции квазивидов на уровне до 1% от вирусной популяции в организме пациента.

Выявление мутаций лекарственной устойчивости еще до их фенотипического проявления может существенным образом изменить подход к выбору схем АРВТ как первой, так и последующих линий, а также повысить клиническую и экономическую эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.

Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол № 216 от 18.03.2024).

Источник финансирования

Исследование выполнено по Государственному заданию по теме «Разработка набора реагентов для выявления мутаций устойчивости вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) к антиретровирусным препаратам методом полногеномного секвенирования» (№ 124070300038-0).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Keller S. C. et al. Accuracy of definitions for linkage to care in persons living with HIV // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2013. — Т. 63. — №. 5. — С. 622-630. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182968e87>
2. Samji H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada // PloS one. — 2013. — Т. 8. — №. 12. — С. E81355. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>
3. Доля ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию, от числа состоящих на диспансерном учёте // Единая межведомственная информационно-статистическая система : [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/43860> (дата обращения: 20.10.2025).

4. Национальная вирусологическая ассоциация., Московское онкологическое общество. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых // Рубрикатор клинических рекомендаций : [Электронный ресурс]. — 22 июля 2024 года. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec/79_2 (дата обращения: 20.10.2025).
5. Wensing A. M. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 // Topics in antiviral medicine. — 2022. — Т. 30. — №. 4. — С. 559.
6. Puertas M. C. et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report // The Lancet Microbe. — 2020. — Т. 1. — №. 3. — С. e130-e135. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30006-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30006-9)
7. Galli L. et al. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry // Open Forum Infectious Diseases. — US : Oxford University Press, 2020. — Т. 7. — №. 11. — С. ofaa456. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>
8. Quinn T. C. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long-term consequences // Aids. — 2008. — Т. 22. — С. S7-S12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327510.68503.e8>
9. King J. R. et al. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy // Clinical pharmacokinetics. — 2004. — Т. 43. — №. 5. — С. 291-310. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>
10. Beerenwinkel N. et al. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance // The Journal of infectious diseases. — 2005. — Т. 191. — №. 11. — С. 1953-1960.
11. Смирнов Н. А. и др. Влияние социальных и других факторов на неблагоприятный исход течения ВИЧ-инфекции // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2025. — №. 1. — С. 607-622. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-607-622>
12. Bangsberg D. R. et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV + homeless and marginally housed people // Aids. — 2010. — Т. 24. — №. 18. — С. 2835-2840. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a209>
13. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance // Aids. — 2001. — Т. 15. — С. S27-S34.
14. Finzi D. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy // Science. — 1997. — Т. 278. — №. 5341. — С. 1295-1300.
15. Bruner K. M. et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses // Nature. — 2019. — Т. 566. — №. 7742. — С. 120-125. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0898-8>
16. Lucas G. M. et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic // Aids. — 2002. — Т. 16. — №. 5. — С. 767-774.
17. Viswanathan S. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2015. — Т. 69. — №. 4. — С. 493-498. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000643>
18. Bennett D. E. et al. HIV drug resistance early warning indicators in cohorts of individuals starting antiretroviral therapy between 2004 and 2009: World Health Organization global report from 50 countries // Clinical infectious diseases. — 2012. — Т. 54. — №. suppl_4. — С. S280-S289.
19. Bennett D. E. et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update // PloS one. — 2009. — Т. 4. — №. 3. — С. E4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>
20. Bailey A. J., Rhee S. Y., Shafer R. W. Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer In-

hibitor-Naïve Persons // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2021. — Т. 37. — №. 10. — С. 736-743. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0261>

21. Kirichenko A. et al. HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. — 2023. — Т. 15. — №. 4. — С. 991. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

22. Kirichenko A. A. et al. Prevalence And Structure Of Hiv-1 Drug Resistance Among Treatment Naïve Patients Since The Introduction Of Antiretroviral Therapy In The Russian Federation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. — 2019. — Т. 11. — №. 2. — С. 75-83. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>

23. Lapovok I. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-naïve patients in Russia from 2005 to 2015 // 14th European Meeting on HIV & Hepatitis, Rome, Italy. — 2016. — С. 25-27.

24. Wymant C. et al. Easy and accurate reconstruction of whole HIV genomes from short-read sequence data with shiver // *Virus evolution*. — 2018. — Т. 4. — №. 1. — С. vey007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vey007>

References

1. Keller S. C. et al. Accuracy of definitions for linkage to care in persons living with HIV // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — 2013. — Т. 63. — №. 5. — С. 622-630. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182968e87>

2. Samji H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada // *PloS one*. — 2013. — Т. 8. — №. 12. — С. E81355. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>

3. Dolya VICH-infitsirovannykh lits, poluchayushchikh antiretrovirusnuyu terapiyu, ot chisla sostoyashchikh na dispansernom uchete // *Edinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema* : [Electronic resource]. — URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/43860> (date of access: 20.10.2025). [In Russian].

4. Natsional'naya virusologicheskaya assotsiatsiya., Moskovskoe onkologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiya u vzroslykh // *Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy* : [Electronic resource]. — 22 July 2024. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2 (date of access: 20.10.2025). [In Russian].

5. Wensing A. M. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 // *Topics in antiviral medicine*. — 2022. — Т. 30. — №. 4. — С. 559.

6. Puertas M. C. et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report // *The Lancet Microbe*. — 2020. — Т. 1. — №. 3. — С. e130-e135. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30006-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30006-9)

7. Galli L. et al. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry // *Open Forum Infectious Diseases*. — US : Oxford University Press, 2020. — Т. 7. — №. 11. — С. ofaa456. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>

8. Quinn T. C. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long-term consequences // *Aids*. — 2008. — Т. 22. — С. S7-S12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327510.68503.e8>

9. King J. R. et al. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy // *Clinical pharmacokinetics*. — 2004. — Т. 43. — №. 5. — С. 291-310. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>

10. Beerenwinkel N. et al. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance // *The Journal of infectious diseases*. — 2005. — Т. 191. — №. 11. — С. 1953-1960.

11. Smirnov N. A. i dr. Vliyanie sotsial'nykh i drugikh faktorov na neblagopriyatnyy iskhod techeniya VICH-infektsii // *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. — 2025. — №. 1. — С. 607-622. [In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-607-622>

12. Bangsberg D. R. et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV + homeless and marginally housed people // *Aids*. — 2010. — Т. 24. — №. 18. — С. 2835-2840. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a209>

13. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance // *Aids*. — 2001. — Т. 15. — С. S27-S34.

14. Finzi D. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy // *Science*. — 1997. — Т. 278. — №. 5341. — С. 1295-1300.

15. Bruner K. M. et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses // *Nature*. — 2019. — Т. 566. — №. 7742. — С. 120-125. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0898-8>

16. Lucas G. M. et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic // *Aids*. — 2002. — Т. 16. — №. 5. — С. 767-774.

17. Viswanathan S. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — 2015. — Т. 69. — №. 4. — С. 493-498. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000643>

18. Bennett D. E. et al. HIV drug resistance early warning indicators in cohorts of individuals starting antiretroviral therapy between 2004 and 2009: World Health Organization global report from 50 countries // *Clinical infectious diseases*. — 2012. — Т. 54. — №. suppl_4. — С. S280-S289.

19. Bennett D. E. et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update // *PloS one*. — 2009. — Т. 4. — №. 3. — С. E4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>

20. Bailey A. J., Rhee S. Y., Shafer R. W. Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Persons // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2021. — Т. 37. — №. 10. — С. 736-743. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0261>

21. Kirichenko A. et al. HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. — 2023. — Т. 15. — №. 4. — С. 991. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

22. Kirichenko A. A. et al. Prevalence And Structure Of Hiv-1 Drug Resistance Among Treatment Na ve Patients Since The Introduction Of Antiretroviral Therapy In The Russian Federation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. — 2019. — Т. 11. — №. 2. — С. 75-83. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

23. Lapovok I. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-na ve patients in Russia from 2005 to 2015 // 14th European Meeting on HIV & Hepatitis, Rome, Italy. — 2016. — С. 25-27.

24. Wymant C. et al. Easy and accurate reconstruction of whole HIV genomes from short-read sequence data with shiver // *Virus evolution*. — 2018. — Т. 4. — №. 1. — С. vey007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vey007>

Авторский коллектив:

Цветков Валерий Владимирович — старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: +7-950-038-77-23, e-mail: suppcolor@gmail.com

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)449-15-20, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

Машарский Алексей Эльвинович — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-905-210-21-36, e-mail: masharsky@gmail.com

Ёлшин Никита Дмитриевич — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-950-004-07-67, e-mail: nikita.yolshin@gmail.com

Комиссарова Ксения Сергеевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: kseniya.sintsova1994@gmail.com

Иванова Анна Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-911-758-44-84, e-mail: anna.egorova@influenza.spb.ru

Фадеев Артем Викторович — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: afadeew@gmail.com

Плутницкий Андрей Николаевич — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцент; e-mail: info@minzdrav.gov.ru

Куликова Инна Борисовна — директор Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: info@minzdrav.gov.ru

Пакскина Наталья Давыдовна — заместитель директора Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: info@minzdrav.gov.ru

Мазус Алексей Израилевич — руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, д.м.н.; e-mail: aids@spid.ru

Леоэнов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail: dleoiznov@yandex.ru