

*Носик М.Н.*

## Проблема резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам

ФГБУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАН, 105064, Москва

---

Широкое использование антиретровирусной (АРВ) терапии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) приводит к формированию у ВИЧ-инфицированных резистентности к лекарственным препаратам. При развитии резистентности к препаратам сразу нескольких групп возможности АРВ-терапии значительно сокращаются. Таким образом, проблема лекарственной устойчивости приобретает все большее значение. В обзоре дается понятие термина «резистентность», освещается проблема передачи резистентных вариантов ВИЧ, описываются существующие в настоящее время методы определения резистентности и показания к проверке на лекарственную резистентность.

Ключевые слова: *вирус иммунодефицита человека; антиретровирусная терапия; лекарственная резистентность.*

### A Problem of the HIV drug resistance

*Nossik M. N.*

I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Russian Academy of Sciences, 115088, Moscow, Russia

The wide use of the highly active antiretroviral therapy (HAART) of HIV infection leads to the HIV drug resistance. The simultaneous formation of the resistance to different groups of antiviral drugs compromises the efficacy of HAART. Thus, the problem of the drug resistance becomes of an enormous significance. In this review, a definition of the resistance is given; the problem of the drug-resistant strains transmission is discussed; the assays used for resistance testing are described; recommendations for the antiviral drug-resistance testing are given.

Key words: *human immunodeficiency virus; antiretroviral therapy; antiviral drug-resistance.*

---

Использование высокоактивной антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющее подавлять репликацию вируса, значительно снизило смертность и количество осложнений среди инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). К сожалению, сложная природа ВИЧ дает ему возможность адаптироваться к действию лекарств, что сводит на нет положительный эффект от АРВ-терапии. В силу широкой распространенности применения АРВ-препаратов формирование резистентности у ВИЧ-инфицированных к лекарственным препаратам приобретает все большее значение. При развитии резистентности к препаратам сразу нескольких групп возможности АРВ-терапии значительно сокращаются. Дополнительную обеспокоенность вызывает факт применения в развивающихся странах монотерапии (невиртапин), для предотвращения передачи ВИЧ от матери к ребенку, что может привести к формированию резистентности к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, и значительно ограничить выбор АРВ-терапии как для матери, так и для ребенка. В результате низкого генетического барьера невинтапин даже при единичной дозе может вызвать формирование резистентности [1, 2].

Все больше появляется сообщений о передаче резистентных штаммов ВИЧ лицам, которые ранее не проходили АРВ-терапию, в результате чего проводимое лечение не дает положительных результатов [3–6]. Более того, уже существующие мутации в геноме ВИЧ, свя-

занные с резистентностью к АРВ-препаратам, вследствие естественного полиморфизма квазивариантов ВИЧ еще до начала терапии сводят на нет положительный эффект от АРВ-препаратов [5].

Таким образом, у 16–27% пациентов, не получавших ранее АРВ-терапию, и у 50–70% больных, прошедших АРВ-терапию, лечение не дает никаких положительных результатов [7, 8].

### Понятие «резистентность»

Когда речь идет о резистентности, различные исследователи применяют разную терминологию. Выделяют первичную и вторичную резистентность. Первичная резистентность – это наличие у больного резистентности еще до начала проведения АРВ-терапии. Первичная резистентность может возникнуть в результате гетерогенности ВИЧ или как результат передачи уже существующего резистентного штамма от другого пациента. Вторичная (приобретенная) резистентность – это развитие мутаций в геноме вируса на фоне АРВ-терапии [8, 9]. Как первичная, так и вторичная резистентность снижают эффективность терапии ВИЧ-инфекции.

Также в настоящее время различают фенотипическую, генотипическую и клиническую резистентность ВИЧ [10]. Фенотипическая резистентность – это способность ВИЧ к репликации в присутствии АРВ-препаратов. Генотипическая резистентность – это наличие мутаций в геноме ВИЧ, что приводит к снижению чувствитель-

ности ВИЧ к действию АРВ-препаратов. Клиническая резистентность – это сниженный клинический ответ, несмотря на прием больным АРВ-препаратов. Понятие «клиническая резистентность» довольно широкое и включает клиническую неэффективность в силу разных причин – фенотипической резистентности, низкой приверженности к лечению.

Различают также первичные мутации, приводящие к резистентности к АРВ-препаратам, и вторичные (компенсаторные). Первичные мутации – это мутации, произошедшие в результате воздействия АРВ-препаратов. Данные мутации значительно снижают чувствительность ВИЧ к АРВ-препаратам, при этом в большинстве случаев уменьшают репликативную способность вируса по сравнению с диким типом [11, 12]. Вторичные мутации не влияют (или почти не влияют) на уровень лекарственной устойчивости, но в большей или меньшей степени восстанавливают репликативную способность вируса, несущего первичные мутации. Под воздействием лекарственных препаратов происходит селекция вторичных мутаций, которые компенсируют изменения, вызванные первичными мутациями. Вторичные мутации рассматривают как естественный полиморфизм квазивариантов ВИЧ в особенности в области гена протеазы.

У первичных больных (те, кто ранее не получал АРВ-терапию) зачастую очень сложно, а иногда и невозможно определить, сформировались ли вторичные мутации в результате естественных изменений квазивариантов или их наличие объясняется передачей от другого хозяина, у которого уже сформировались вторичные мутации в процессе АРВ-терапии, поэтому когда речь идет о передаче резистентного штамма, во внимание принимаются только первичные мутации [6, 13].

### **Факторы риска передачи резистентных вариантов вируса**

О первом случае передачи резистентного штамма ВИЧ было сообщено в 1993 г. [14]. Из крови пациента, который ранее не проходил АРВ-терапию, был выделен изолят ВИЧ, резистентный к зидовудину. В последующие годы появилось большое количество сообщений о передаче вариантов вируса, резистентных к АРВ-препаратам. При этом пути передачи вируса были разнообразны: половой, перинатальный, использование одного и того же шприца среди наркоманов [15, 16].

В настоящее время пока еще точно неизвестно, играют ли важную роль при передаче резистентных штаммов ВИЧ такие факторы риска, как высокий уровень вирусемии, наличие заболеваний, передающихся половым путем, генетические особенности организма, поведенческие особенности человека. Однако накапливающиеся данные дают возможность предположить, что эти факторы довольно важны.

Так, известно, что процент передачи вариантов вируса, имеющих точечную мутацию M184V в области гена обратной транскриптазы, значительно ниже, чем процент вариантов вирусов, обладающих другими мутациями [17]. Показано, что процент передачи вариантов ВИЧ с мутацией в кодоне 184 значительно ниже по сравнению с процентом передачи вариантов ВИЧ с мутациями в кодоне 125, хотя среди ВИЧ-инфицированных мутация M184V встречается у 42,9%, а мутация 215Y/F – у 38% [17,18]. На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что при передаче резистентных штаммов значение имеет уровень вирусемии, так как при инфицировании вариантами ВИЧ с мутацией M184V отмечался сниженный уровень вирусной нагрузки [17].

Накоплено достаточно много данных о том, что уровень вирусной нагрузки в крови и в семенной жидко-

сти значительно различается [19–21]. По-видимому, мужской генитальный тракт представляет собой особый резервуар, в котором вирусная репликация и эволюция проходят особый путь. Одной из определяющих детерминант вирусной эволюции является концентрация АРВ-препаратов (антиретровирусные препараты) в данном резервуаре. Низкая степень проникновения лекарственных препаратов может приводить к более быстрому возникновению в генитальном тракте резистентных вариантов вируса [21, 22]. Это подтверждает предположение о том, что при передаче ВИЧ, и в частности резистентных штаммов, немаловажную роль играет вирусный резервуар [23, 24].

Результаты проведенных исследований показали, что степень передачи резистентных штаммов среди мужчин практикующих секс с мужчинами (МСМ) значительно снижена по сравнению с таковой в других группах риска [25]. И, наоборот, среди лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков (ПИН), степень передачи резистентных штаммов довольно высока [13, 26]. В результате исследований, проведенных в Канаде, выявлено, что у 23% ПИН имелись первичные мутации, ведущие к устойчивости к АРВ-препаратам, среди лиц, инфицированных половым путем, таковые были у 9%. Швейцарские исследователи обнаружили наличие резистентных штаммов ВИЧ у 13% ПИН и 11% МСМ и у 6% лиц, инфицированных гетеросексуальным путем. Также имеются данные о том, что у лиц, инфицированных гетеросексуальным путем, передача резистентных штаммов ниже, чем у МСМ и ПИН [13, 26]. Исходя из этого, можно говорить о том, что поведенческие особенности индивидуума также играют важную роль при передаче резистентных штаммов.

Получены данные о том, что при передаче резистентных штаммов важную роль имеют и гендерные различия. Исследователи показали, что существуют серьезные различия между передаваемой вирусной популяцией у мужчин и женщин даже тогда, когда обследуемая группа людей проживает в том же географическом районе и инфицирована одним и тем же субтипом ВИЧ [27, 28].

### **Методы определения резистентности ВИЧ**

Для определения резистентности используют генотипический и фенотипический методы.

Фенотипический метод количественно определяет чувствительность штамма ВИЧ к АРВ-препаратам. Для этой цели создают рекомбинантный ВИЧ, включающий вирусные гены, выделенные из плазмы больного: ген протеазы и ген обратной транскриптазы. Затем определяют концентрацию антиретровирусного препарата, необходимого для ингибирования репликации рекомбинантного ВИЧ: ЭД<sub>50</sub> (эффективная доза препарата, при которой наблюдается подавление репликации вируса на 50%) и ЭД<sub>90</sub> (эффективная доза препарата, при которой наблюдается подавление репликации вируса на 90%). Результаты сравнивают с концентрацией препарата, вызывающего ингибирование репликации референс-штамма. Коммерческими наборами для определения фенотипической резистентности ВИЧ являются Antivirogram® (Tibotec-Vicro), PhenoSense®HIV (Monogram Biosciences), PhenoSense®Integrase (Monogram Biosciences), PhenoSense Entry® (Monogram Biosciences) и Phenoscript™ (Viralliance). С использованием фенотипического метода результаты могут быть получены через 2–3 нед. Надо также отметить, что недостатком данного метода являются высокая трудоемкость и стоимость.

Генотипический метод выявляет замены в нуклеотидных последовательностях вирусного генома по сравнению с референс-штаммом. Выявленные мутации анализируют

с помощью алгоритмов, которые коррелируют с уже известными мутациями в геноме ВИЧ [7, 29]. С помощью генетического метода можно обнаружить мутации, связанные с резистентностью к АРВ-препаратам, в плазме больших, содержащих не менее 1000 копий РНК ВИЧ/мл. Результаты могут быть получены уже через 1–2 нед после забора образцов. В настоящее время существует ряд коммерческих наборов для генетического анализа резистентности ВИЧ: TrueGene® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.), ViroSeq™ (Celera Diagnostics/Abbott Laboratories), virco®Type HIV-1 (Virco), GENChec™ (Virco), GenoSure (Plus)™ (LabCorp), GenoSureMG® (Monogram Biosciences) и GeneSeq™ (Monogram Biosciences). Набор GeneSeq™ предназначен только для использования в исследовательских целях. В России зарегистрирована и разрешена к применению тест-система для определения мутаций устойчивости ВИЧ ViroSeq™ (Celera Diagnostics/Abbott Laboratories)[30].

Также фирма Monogram Biosciences выпускает тест-систему PhenoSenseGT®, которая одновременно выявляет фенотипическую и генотипическую резистентность.

В силу своей относительно невысокой стоимости по сравнению с таковой фенотипического метода и более быстрого получения результатов данный метод нашел широкое применение в клинической практике. Однако интерпретация информации, полученной с его помощью, довольно сложна. Трудность заключается в том, что точное воздействие каждой мутации на чувствительность к лекарственному препарату интерпретируется неоднозначно, поскольку при наличии нескольких мутаций важно взаимодействие между ними. Даже при наличии одиночной мутации ее фенотипическое проявление в форме резистентности может быть неполным. Кроме того, необходимо постоянное обновление информационной базы алгоритмов [2]. Еще одним недостатком данного метода является то, что вирусы, резистентные к АРВ-препаратам, составляющие менее 10–20% общего количества циркулирующих вариантов ВИЧ, могут не выявляться коммерческими наборами из-за низкого уровня вирусной нагрузки [10].

Для преодоления вышеупомянутых проблем в настоящее время разработан альтернативный метод предсказания резистентности к АРВ-препаратам – метод виртуального фенотипирования, при котором мутации, выявленные у определенного больного, сравнивают с биоинформационной базой данных образцов ВИЧ, для которых уже известен и генотип, и фенотип [31, 32]. Исследуемый образец относят к определенному фенотипу (виртуальный фенотип), основываясь на сравнении мутаций в образце от больного с имеющейся базой данных по генотипу. Главные ограничения такого подхода заключаются в том, что анализ зависит от чувствительности генотипических методов и количества сравниваемых фенотипических и генотипических методов, доступных для сравнения, а также в том, что данный метод пока применим только к резистентности в генах интегразы и обратной транскриптазы. Для определения виртуального фенотипа фирма Virco выпускается коммерческий набор *Virtual/Phenotype*™.

В будущем помимо генотипических и фенотипических методов выявления резистентности к АРВ-препаратам перспективно применение в клинической практике таких методов, как аллельспецифическая полимеразная цепная реакция, метод единичного генома, ультра-глубокий анализ первичной структуры. В настоящее время данные методы используют для исследования того, какую роль играет в формировании резистентности к АРВ-препаратам небольшое количество вариантов

ВИЧ, у которых процент резистентности ниже уровня порога выявляемости, определяемого с помощью существующих коммерческих наборов [33, 34].

## Заключение

Широкое применение антиретровирусных препаратов неизбежно приводит к формированию лекарственной резистентности. Как можно более раннее выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к АРВ-препаратам, позволит оптимально скорректировать терапию и тем самым предотвратить формирование множественных мутаций. Известно, что новые мутации увеличивают степень резистентности и формируют перекрестную резистентность к другим препаратам этого же класса [35]. Для поддержания эффективности АРВ-терапии первой и второй линий ВОЗ рекомендовал странам разработать национальные стратегии для предотвращения и оценки лекарственной устойчивости ВИЧ [36]. В большинстве европейских странах проверка на резистентность к АРВ-препаратам является неотъемлемой частью терапии. Согласно методическим рекомендациям по «Определению чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам» Минздравсоцразвития РФ, проверка на лекарственную резистентность должна охватывать следующие группы [37]:

1) ВИЧ-инфицированных при неэффективности АРВ-терапии, если нет других явных причин неэффективности лечения (нарушение приема АРВ-препаратов, нарушение всасывания препарата);

2) ВИЧ-инфицированных в период острой инфекции перед началом АРВ-терапии, если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРВ-терапией; в остальных случаях острой инфекции проведение исследования до начала АРВ-терапии не рекомендуется до тех пор, пока уровень первичной резистентности в регионе не достигнет 5%.

Противопоказаниями к применению метода являются:

1) показатель вирусной нагрузки меньше чувствительности используемого теста по определению резистентности;

2) после отмены препарата, так как штаммы, обуславливающие резистентность, могут стать минорными и, следовательно, не будут выявляться существующими тестами.

В ходе исследований, проведенных в 2006, 2007 и 2010 г. среди недавно инфицированных лиц, проживающих на территории Санкт-Петербурга, Москвы и Московской области, для которых характерна наибольшая плотность населения среди российских регионов, не выявлено первично-резистентных штаммов [38–40]. При молекулярно-эпидемиологических исследованиях, проведенных в 2007 г. на территории Республики Саха (Якутия), также не обнаружено случаев первичного заражения устойчивыми штаммами [41]. Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о том, что в настоящее время частота первичной резистентности в России остается низкой. Однако, учитывая широкий доступ к АРВ-препаратам и появление препаратов нового поколения, полагаем необходимым постоянный мониторинг за циркулирующей резистентных штаммов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Coovadia A., Hunt G., Abrams E.J. et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 462–72.
2. Hauser A., Mugenyi K., Kabasiguzi R. et al. Emergence and persistence of minor drug-resistant HIV-1 variants in Ugandan women after nevi-

- rapine single-dose prophylaxis. *PLoS One*. 2011; 6 (5). Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020357> (Accessed 16 September 2013).
3. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 111. doi: 10.1186/1471-2334-9-111.
  4. Hrazic M., Pellegrin I., Deveaue C. et al. Genotypic drug resistance during HIV-1-primary infection in France (1996–1999): frequency and response to treatment. *AIDS*. 2002; 16: 793–6.
  5. Lapadula G., Izzo I., Gargiulo F. et al. Updated prevalence of genotypic resistance among HIV-1 positive patients naïve to antiretroviral therapy: a single center analysis. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 747–53.
  6. Little S., Holte S., Routy J. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 385–94.
  7. Hirsch M.S., Gunthard H.F., Schapiro J.M. et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an international AIDS society–USA panel. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 266–85.
  8. Shafer R.W., Rhee S.Y., Bennett D.E. Consensus resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir. Ther.* 2008; 13: 59–68.
  9. Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J. et al. HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (10): 4253–61.
  10. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Developed by the HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents – a Working Group of the OARAC. 2011: 1–167.
  11. Coffin J. HIV population dynamics in vivo implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science*. 1995; 267: 483–9.
  12. Rayner M., Cordova B., Jackson D. Population dynamics studies of wild-type and drug-resistant mutant HIV in mixed infections. *Virology*. 1997; 236: 85–94.
  13. Yerli S., von Wyl V., Lederberger B. et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS*. 2007; 21: 2223–9.
  14. Erice A., Mayers D.L., Strike D.G. et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1163–5.
  15. De Ronde A., Schuurman R., Goudsmit J. et al. First case of a new infection with zidovudine-resistant HIV-1 among prospectively studied intravenous drug users and homosexual men in Amsterdam, the Netherlands. *AIDS*. 1996; 10: 231–2.
  16. Siergrist C., Yerly S., Kaiser L. et al. Mother-to-child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. *Lancet*. 1994; 344: 1771–2.
  17. Turner D., Brenner B., Moisi D. et al. Diminished representation of HIV-1 variants containing select drug resistance-conferring mutations in primary HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 37: 1627–31.
  18. Bloor S., Kemp S., Herzogs K. et al. Patterns of HIV drug resistance in routine clinical practice: a survey of almost 12000 samples from the USA in 1999. *Antivir. Ther.* 2000; 5 (Suppl. 3): 132.
  19. Pereira A., Kashuba A., Fiscus S. et al. Nucleoside analogs achieve high concentrations in seminal plasma: relationship between drug concentration and virus burden. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 2039–43.
  20. Pereira A., Smeaton L., Gerber J. et al. The pharmacokinetics of amprenavir, zidovudine and lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV-1 (AIDS clinical trials group study 850). *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 198–204.
  21. Taylor S., van Heeswijk R., Hoetelmans R. et al. Concentrations of nevirapine, lamivudine and stavudine in semen of HIV-1-infected men. *AIDS*. 2000; 14: 1979–84.
  22. Ghosn J., Viard J.P., Katlama C. et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*. 2004; 18: 447–57.
  23. Choudhury B., Pillay D., Taylor S. P. Analysis of HIV-1 variation in blood and semen during treatment and treatment interruption. *J. Med. Virol.* 2002; 68: 467–72.
  24. Sedaghat A.R., Siliciano R.F., Wilke C.O. Low-level HIV-1 replication and the dynamics of the resting CD4<sup>+</sup>T cell reservoir for HIV-1 in the setting of HAART. *BMC Infect. Dis.* 2008; 8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254415/> (Accessed 16 September 2013).
  25. Kozal M., Amico K., Chiarella J. et al. Antiretroviral resistance and high-risk transmission behavior among HIV-positive patients in clinical care. *AIDS*. 2004; 18: 2185–9.
  26. Sethi A., Celentano D., Gange S. et al. High-risk behavior and potential transmission of drug-resistant HIV among injection drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 35: 503–10.
  27. Long E., Martin H., Kreiss J. et al. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. *Nat. Med.* 2000; 6: 71–5.
  28. Sagar M., Kirkgaard E., Long E. et al. Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) diversity at time of infection is not restricted to certain risk groups or specific HIV-1 subtypes. *J. Virol.* 2004; 78: 7279–83.
  29. Mayes B., Schrooten Y., Snoeck J. et al. Performance of ViroSeq HIV-1 genotyping system in routine practice at a Belgium clinical laboratory. *J. Virol. Meth.* 2004; 119: 45–9.
  30. Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам: Методические рекомендации №5956-РХ от 06.08.2007. М.: Минздравсоцразвития РФ; 2007.
  31. Beerenwinkel N., Daumer M., Oette M. et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucl. Acids Res.* 2003; 31: 3850–5.
  32. Mazzotta F., Lo Caputo S., Torti C. et al. Reazl versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di resistenza (GenPheRex) trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003; 32: 268–80.
  33. Palmer S., Kearny M., Maldarelli F. et al. Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 406–13.
  34. Simen B.B., Huppler-Hullsiek K., Novak R.M. et al. Prevalence of low abundant drug resistant variants by ultra-deep sequencing in chronically HIV-infected antiretroviral naïve patients and the impact on virologic outcomes. *Antivir. Ther.* 2007; 12: S149.
  35. Soriano V., Ledesma E., Spanish Drug Resistance Panel. Second Spanish consensus on the use of drug resistance testing in clinical practice. *AIDS Rev.* 2000; 2: 111–8.
  36. Bennett D.E., Bertagnolio S., Sutherland D., Gilks C.F. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir. Ther.* 2008; 13 (Suppl. 2): 1–13.
  37. О проведении надзора за циркуляцией генетических вариантов вируса иммунодефицита человека, включая циркуляцию штаммов, резистентных к антиретровирусным препаратам: Методические рекомендации № 5958-РХ от 06.08.2007. М.: Минздравсоцразвития РФ; 2007.
  38. Ладная Н.Н., Круглова А.И., Богословская Е.В. и др. Отчет о проведении порогового исследования по резистентности к АРВ препаратам в г. Москве и Московской области. Проект «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к ВИЧ/СПИД и туберкулезу», финансируемый Глобальным фондом по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией. М.; 2006.
  39. Рахманова А.Г., Петрова Л.В., Яковлев А.А. и др. Результаты определения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ №30 им. С.П. Боткина. В кн.: Материалы II конференции по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии (ЕЕСААС 2008):2008, май 3–5, Москва. М.; 2008: 90.
  40. Nosik M., Ryzhov K., Kravtchenko A. et al. Genotypic analyses of HIV in antiretroviral drug-naïve patients from Moscow and Moscow Region, Russia: In: Proceedings of 6th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 2011, July 17–20, Rome, Italy: CDA002.
  41. Казеннова Е.В., Антонова О.В., Кузин С.Н. и др. Молекулярно-эпидемиологическое исследование распространения ВИЧ-1 на территории Республики Саха (Якутия). *Вопросы вирусологии*. 2011; 5: 30–4.

## REFERENCES

1. Coovadia A., Hunt G., Abrams E.J. et al. Persistent minority K103N mutations among women exposed to single-dose nevirapine and virologic response to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 462–72.
2. Hauser A., Mugenyi K., Kabasiguzi R. et al. Emergence and persistence of minor drug-resistant HIV-1 variants in Ugandan women after nevirapine single-dose prophylaxis. *PLoS One*. 2011; 6 (5). Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020357> (Accessed 16 September 2013).
3. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 111. doi: 10.1186/1471-2334-9-111.
4. Hrazic M., Pellegrin I., Deveaue C. et al. Genotypic drug resistance

- during HIV-1-primary infection in France (1996–1999): frequency and response to treatment. *AIDS*. 2002; 16: 793–6.
5. Lapadula G., Izzo I., Gargiulo F. et al. Updated prevalence of genotypic resistance among HIV-1 positive patients naïve to antiretroviral therapy: a single center analysis. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 747–53.
  6. Little S., Holte S., Routy J. et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 385–94.
  7. Hirsch M.S., Gunthard H.F., Schapiro J.M. et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an international AIDS society–USA panel. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 266–85.
  8. Shafer R.W., Rhee S.Y., Bennett D.E. Consensus resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir. Ther.* 2008; 13: 59–68.
  9. Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J. et al. HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (10): 4253–61.
  10. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Developed by the HHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents – a Working Group of the OARAC. 2011: 1–167.
  11. Coffin J. HIV population dynamics in vivo implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science*. 1995; 267: 483–9.
  12. Rayner M., Cordova B., Jackson D. Population dynamics studies of wild-type and drug-resistant mutant HIV in mixed infections. *Virology*. 1997; 236: 85–94.
  13. Yerli S., von Wyl V., Lederberger B. et al. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS*. 2007; 21: 2223–9.
  14. Erice A., Mayers D.L., Strike D.G. et al. Brief report: primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1163–5.
  15. De Ronde A., Schuurman R., Goudsmit J. et al. First case of a new infection with zidovudine-resistant HIV-1 among prospectively studied intravenous drug users and homosexual men in Amsterdam, the Netherlands. *AIDS*. 1996; 10: 231–2.
  16. Siergrist C., Yerly S., Kaiser L. et al. Mother-to-child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. *Lancet*. 1994; 344: 1771–2.
  17. Turner D., Brenner B., Moisi D. et al. Diminished representation of HIV-1 variants containing select drug resistance-conferring mutations in primary HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 37: 1627–31.
  18. Bloor S., Kemp S., Herzogs K. et al. Patterns of HIV drug resistance in routine clinical practice: a survey of almost 12000 samples from the USA in 1999. *Antivir. Ther.* 2000; 5 (Suppl. 3): 132.
  19. Pereira A., Kashuba A., Fiscus S. et al. Nucleoside analogs achieve high concentrations in seminal plasma: relationship between drug concentration and virus burden. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 2039–43.
  20. Pereira A., Smeaton L., Gerber J. et al. The pharmacokinetics of amprenavir, zidovudine and lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV-1 (AIDS clinical trials group study 850). *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 198–204.
  21. Taylor S., van Heeswijk R., Hoetelmans R. et al. Concentrations of nevirapine, lamivudine and stavudine in semen of HIV-1-infected men. *AIDS*. 2000; 14: 1979–84.
  22. Ghosn J., Viard J.P., Katlama C. et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*. 2004; 18: 447–57.
  23. Choudhury B., Pillay D., Taylor S. P. Analysis of HIV-1 variation in blood and semen during treatment and treatment interruption. *J. Med. Virol.* 2002; 68: 467–72.
  24. Sedaghat A.R., Siliciano R.F., Wilke C.O. Low-level HIV-1 replication and the dynamics of the resting CD4<sup>+</sup> T cell reservoir for HIV-1 in the setting of HAART. *BMC Infect. Dis.* 2008; 8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254415/> (Accessed 16 September 2013).
  25. Kozal M., Amico K., Chiarella J. et al. Antiretroviral resistance and high-risk transmission behavior among HIV-positive patients in clinical care. *AIDS*. 2004; 18: 2185–9.
  26. Sethi A., Celentano D., Gange S. et al. High-risk behavior and potential transmission of drug-resistant HIV among injection drug users. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 35: 503–10.
  27. Long E., Martin H., Kreiss J. et al. Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection. *Nat. Med.* 2000; 6: 71–5.
  28. Sagar M., Kirkgaard E., Long E. et al. Human immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) diversity at time of infection is not restricted to certain risk groups or specific HIV-1 subtypes. *J. Virol.* 2004; 78: 7279–83.
  29. Mayes B., Schrooten Y., Snoeck J. et al. Performance of ViroSeq HIV-1 genotyping system in routine practice at a Belgium clinical laboratory. *J. Virol. Meth.* 2004; 119: 45–9.
  30. Definition chuvvitelnosti human immunodeficiency virus drug: Guidelines number PX-5956 of 08.2007. Moscow: Health Ministry; 2007 (in Russian).
  31. Beerwinkel N., Daumer M., Oette M. et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. *Nucl. Acids Res.* 2003; 31: 3850–5.
  32. Mazzotta F., Lo Caputo S., Torti C. et al. Reazl versus virtual phenotype to guide treatment in heavily pretreated patients: 48-week follow-up of the Genotipo-Fenotipo di resistenza (GenPheRex) trial. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2003; 32: 268–80.
  33. Palmer S., Kearny M., Maldarelli F. et al. Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 406–13.
  34. Simen B.B., Huppler-Hullsiek K., Novak R.M. et al. Prevalence of low abundant drug resistant variants by ultra-deep sequencing in chronically HIV-infected antiretroviral naïve patients and the impact on virologic outcomes. *Antivir. Ther.* 2007; 12: S149.
  35. Soriano V., Ledesma E., Spanish Drug Resistance Panel. Second Spanish consensus on the use of drug resistance testing in clinical practice. *AIDS Rev* 2000; 2: 111–8.
  36. Bennett D.E., Bertagnolio S., Sutherland D., Gilks C.F. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir. Ther.* 2008; 13 (Suppl. 2): 1–13.
  37. About surveillance of human immunodeficiency virus genetic variants including strains resistant to antiretroviral drugs: Methodical recommendations N 5956-PX/06.08.2007. Moscow: Minzdravotsrazvitiya RF; 2007 (in Russian).
  38. Ladnaya N.N., Kruglova A.I., Bogoslovskaya E.V. et al. Report on surveillance of drug resistance in Moscow and Moscow District: Project “Development of strategy in Russian Federation of population treatment against HIV/AIDS and tuberculosis” (financed by the Global Fund to fight AIDS, tuberculosis and malaria). Moscow; 2006 (in Russian).
  39. Rakhmanova A.G., Petrova L.V., Yakovlev A.A. et al. Results of study of HIV resistance to antiretroviral drugs фьотп HIV-infected individuals/ S.P. Botkin Hospital N 30 Clinical materials: Proc. 2<sup>nd</sup> EECAAC. 2008, May 3–5, Moscow. Moscow; 2008: 90 (in Russian).
  40. Nosik M., Ryzhov K., Kravtchenko A. et al. Genotypic analyses of HIV in antiretroviral drug-naïve patients from Moscow and Moscow Region, Russia: In: Proceedings of 6th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 2011, July 17–20, Rome, Italy: CDA002.
  41. Kazemova E.V., Antonova O.V., Kuzin S.N. et al. Molecular-epidemiological study on HIV circulation in the territory of Saha Republic (Yakutia). *Voprosy virusologii*. 2011; 5: 30–4 (in Russian).

Поступила 23.05.13  
Received 23.05.13