

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

https://doi.org/10.36233/0507-4088-113

© ОЖМЕГОВА Е.Н., БОБКОВА М.Р., 2022

Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции

Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

ВИЧ-инфекция является неизлечимым заболеванием, однако эффективная антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет добиться установления неопределяемой вирусной нагрузки, сохранения функции иммунной системы и здоровья пациента. В связи с постоянным ростом применения АРТ и высокой изменчивостью ВИЧ, особенно у пациентов, получающих по разным причинам так называемую субоптимальную терапию, растёт частота возникновения лекарственной устойчивости (ЛУ). В свою очередь, наличие ЛУ у ВИЧ-инфицированного пациента влияет на эффективность терапии, что влечёт за собой ограничение выбора и удорожание схем лечения, прогрессирование заболевания и, следовательно, повышенный риск летального исхода, а также передачи инфекции партнёрам. Рассмотрены основные проблемы ЛУ, её виды и причины развития, а также факторы, связанные с её развитием. Описаны основные мутации ЛУ по каждому из классов препаратов.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1); лекарственная устойчивость; мутации лекарственной устойчивости; антиретровирусная терапия; субоптимальная терапия; неопределяемая вирусная нагрузка

Для цитирования: Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(3): 193–205. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>

Для корреспонденции: Ожмегова Екатерина Никитична, младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. E-mail: ozhmegova.eka@gmail.com

Участие авторов. Все авторы внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00117, <https://rscf.ru/project/22-15-00117/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.04.2022

Принята в печать 02.06.2022

Опубликована 30.06.2022

REVIEW ARTICLE

https://doi.org/10.36233/0507-4088-113

HIV drug resistance: past and current trends

Ekaterina N. Ozhmegova, Marina R. Bobkova

FSBI «National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

HIV infection is incurable, but effective antiretroviral therapy (ART) makes it possible to achieve an undetectable viral load (VL), to preserve the function of the immune system and to prevent the patient's health. Due to the constant increase in the use of ART and the high variability of HIV, especially in patients receiving so-called suboptimal therapy for various reasons, the incidence of drug resistance (DR) is increasing. In turn, the presence of DR in an HIV-infected patient affects the effectiveness of therapy, which leads to a limited choice and an increase in the cost of treatment regimens, disease progression and, consequently, an increased risk of death, as well as transmission of infection to partners. The main problems of drug resistance, its types and causes, as well as factors associated with its development are considered. The main drug resistance mutations for each of the drug classes are described.

Keywords: human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1); drug resistance; drug resistance mutations; antiretroviral therapy; suboptimal therapy; undetectable viral load

For citation: Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(3): 193–205 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>

For correspondence: Ekaterina N. Ozhmegova, Junior Researcher, Laboratory of Leukemia Viruses, Institute of Virology named after D.I. Ivanovskiy of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, 123098, Moscow, Russia. E-mail: ozhmegova.eka@gmail.com

Information about the authors:

Ozhmegova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-3110-0843>

Bobkova M.R., <https://orcid.org/0000-0001-5481-8957>

Contribution. All of the authors made an equal contribution to the research and analysis and to the preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00117, <https://rscf.ru/project/22-15-00117/>.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Received 29 April 2022

Accepted 02 June 2022

Published 30 June 2022

Введение

По состоянию на 31 декабря 2021 г. в Российской Федерации общее количество лиц, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), составило 1 137 596 чел., тогда как в 2020 г. этот показатель составлял 1 104 768 чел. (данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом Роспотребнадзора) [1]. Продолжает регистрироваться значительное количество новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией. В 2021 г. сообщалось о 71 019 новых случаях выявления ВИЧ-инфекции. Сейчас люди, живущие с ВИЧ, зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации, а число смертей продолжает сохраняться на высоком уровне (424 974 чел. в 2021 г. за весь период наблюдения).

Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) и её эффективность в борьбе с ВИЧ побудили многие авторитетные мировые организации разработать специальные программы, обеспечивающие улучшение показателей, связанных с ВИЧ-инфекцией, по всем направлениям, начиная со снижения её распространённости и заканчивая качеством жизни пациентов. Помимо обеспечения АРТ всех инфицированных лиц, независимо от клинических проявлений рекомендовано применять АРТ в до- и постконтактной профилактике, а также для предотвращения вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребёнку [2].

В 2014 г. Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) представила новую стратегию по противодействию эпидемии ВИЧ – 90–90–90, в рамках которой к 2020 г. доля пациентов, знающих о своём диагнозе, должна была составить 90%, при этом необходимо было довести долю пациентов в мире, получающих АРТ, до 90%, а у 90% из них АРТ должна была быть успешной, иными словами, вирусная нагрузка (ВН) не должна была определяться.

К сожалению, программа 90–90–90 не дала ожидаемых результатов, и в настоящее время реально достигнутые показатели в мире составляют 84–73–66 (знают о своем ВИЧ-статусе / из них получают АРТ / из них достигли вирусной супрессии) [1]. Тем не менее значительный рост охвата АРТ отмечается во всех

странах мира, включая Россию, где этот показатель изменился с 35,5 до 56,4% за последние 5 лет [1]. При этом эффективность лечения остаётся на недостаточном уровне, составляя 46,4%.

В связи с постоянным ростом применения АРТ и высокой изменчивостью ВИЧ, особенно под воздействием АРТ у пациентов, получающих так называемую субоптимальную терапию, когда концентрация в клетках лекарственного препарата по разным причинам не достигает эффективного значения, растёт число случаев возникновения лекарственной устойчивости (ЛУ). В свою очередь, наличие ЛУ у ВИЧ-инфицированного пациента влияет на эффективность терапии, что влечёт за собой ограничение выбора и удорожание схем лечения, прогрессирование заболевания и, следовательно, повышенный риск летального исхода. ВН при неэффективности терапии становится определяемой, а значит, риск передачи инфекции сохраняется.

Всё вышесказанное указывает на то, что, несмотря на существование оптимизированных клинических рекомендаций и успехи науки в создании новых препаратов, которые обладают большей эффективностью в борьбе с ВИЧ, эпидемия продолжает развиваться, а вместе с ней и ЛУ, поэтому актуальность данной темы не вызывает никаких сомнений.

Проблема лекарственной устойчивости ВИЧ-1

Наряду с хорошо известной и описанной в клинической бактериологии концепцией устойчивости к антибиотикам проблема устойчивости к противовирусным препаратам становится обычной темой и в клинической вирусологии. Она связана прежде всего с увеличением доступности и расширением использования противовирусных препаратов. Ранее в мировой науке уже наблюдались случаи устойчивости к ацикловиру и ганцикловиру у людей, инфицированных герпесом [3], а также к ламивудину среди людей, больных гепатитом В [4], однако в полном масштабе проблема обозначилась, когда речь зашла о лечении ВИЧ-инфицированных пациентов.

В начале 1990-х гг. впервые были разработаны антиретровирусные препараты (АРВП) прямого противовирусного действия, которые воздействуют

непосредственно на вирусные ферменты, тем или иным способом ингибируя способность вируса к репликации. Уже в первые годы применения препаратов АРТ был описан феномен ЛУ (резистентности) ВИЧ. Мутации резистентности, возникая в геноме вируса, как правило, придают ему устойчивость к препарату ценой некоторого снижения репликативной способности, однако в условиях применения препарата позволяют сохранить способность к размножению и, таким образом, имеют преимущество перед вирусом дикого типа.

В наши дни в связи с широким использованием АРТ независимо от клинических проявлений в до- и пост-контактной профилактике, а также для исключения вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребёнку наблюдается увеличение абсолютного числа неуспешных случаев на уровне популяции, что ставит под угрозу долгосрочную эффективность рекомендованных схем лечения, в особенности наименее затратных режимов первого ряда АРТ.

Так, в крупных европейских исследованиях сообщается, что в популяциях, где устойчивость к компонентам стандартной терапии первой линии выявляется ещё до начала АРТ, вероятность вирусологического неуспеха в течение 12 мес после начала АРТ составляет 15,1% [5, 6]. Вирусологический неуспех в течение 12 мес у людей, получающих АРТ первой линии, был также продемонстрирован в исследованиях на африканской когорте пациентов. Так, было установлено, что в странах Африки к югу от Сахары до 24% пациентов, получающих АРТ первого ряда, имеют вирусологический неуспех в течение 12 мес после начала лечения, связанный, скорее всего, с субоптимальным соблюдением режима терапии. Среди этих пациентов от 53 до 90% имеют вирусы с клинически значимой ЛУ ВИЧ-1 к нуклеозидным (ННИОТ) и нуклеозидным (НИОТ) ингибиторам обратной транскриптазы (ОТ) [7].

В период с 2014 по 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводила исследования передающейся ЛУ (т.е. устойчивости у пациентов, не получавших лечения и инфицированных резистентными штаммами вируса). Как было показано, в 12 из 18 стран, представивших свои данные, наиболее часто применяемыми препаратами АРТ были ННИОТ эфавиренз (EFV) и (или) невирапин (NVP), при этом распространённость мутаций ЛУ ВИЧ к ННИОТ среди взрослых превышала 10% [2]. В исследованиях у нелеченых пациентов в Южной Африке распространённость устойчивости к ННИОТ составляла 38% [8, 9]. Присутствие растущей доли ВИЧ-инфицированного населения, являющегося носителем устойчивых вирусов, может прогрессивно увеличить риск передачи устойчивых штаммов ВИЧ.

Известно, что люди, инфицированные заведомо устойчивыми штаммами ВИЧ, могут неоптимально реагировать уже на первую схему АРТ [10], при этом любая выявленная мутация ЛУ ВИЧ может иметь клинические последствия. Ключевые данные, подтверждающие такую стратегию, представлены в ис-

следованиях [11], которые продемонстрировали, что ответ на раннюю терапию (при острой инфекции) был скомпрометирован наличием ЛУ.

Всё вышеперечисленное указывает на существование высокого риска неэффективности АРТ, и поэтому формирование общенационального подхода к профилактике развития резистентности ВИЧ к АРВП является актуальной задачей.

Для прекращения дальнейшего распространения и появления новых устойчивых вариантов ВИЧ ВОЗ разработала рекомендации по надзору за распространением резистентности ВИЧ к АРВП [2]. Данные рекомендации включают в себя несколько видов мероприятий и исследований, в частности анализ индикаторов раннего предупреждения и распространённости резистентности ВИЧ на старте лечения (первичная устойчивость) и у пациентов на первой линии терапии (в том числе отдельно у детей в возрасте до 18 мес). Помимо мониторинга резистентности среди наивных пациентов, а также пациентов на первой линии терапии, необходимо осуществлять надзор за пациентами, находящимися на АРТ второй и последующих линий.

Значительными препятствиями на пути к эффективному надзору за ЛУ ВИЧ в России являются ограниченные возможности местных лабораторий, их неадекватная общая инфраструктура и, возможно, ограниченное понимание ценности эпиднадзора за феноменом ЛУ ВИЧ и того, как можно использовать его результаты для оптимизации лечения пациентов и политики закупки лекарственных средств.

Факторы возникновения мутаций лекарственной устойчивости

Непосредственным поводом для формирования и эволюции ЛУ ВИЧ является недостаточная концентрация лекарств в клетках, продуцирующих вирус; причины этого будут далее обсуждаться. В таких условиях вирус приобретает возможность размножаться в присутствии препарата; при этом особенность ВИЧ, связанная с наличием этапа обратной транскрипции в жизненном цикле вируса, приводит к возникновению множества мутаций во всех участках генома ВИЧ. ЛУ связана с возникновением мутаций в нуклеотидных последовательностях, кодирующих мишени АРТ, – ОТ, протеазе, интегразе, а также поверхностных белках и корцепторах.

Устойчивость ВИЧ может возникать, если мутации устойчивости появляются под действием лекарственных препаратов; в таком случае ЛУ называют приобретённой. Если происходит заражение устойчивым штаммом вируса ранее неинфицированного человека, то такую устойчивость называют передающейся. С целью мониторинга ЛУ ВИЧ ВОЗ также вводит понятие устойчивости перед началом лечения. Так называют устойчивость у наивных пациентов, т.е. никогда не принимавших АРТ, либо у пациентов, повторно начинающих лечение после перерыва [12–14]; в эту же группу включаются матери, получавшие кратковременную профилактическую АРТ в период родов.

ВОЗ выделяет 4 группы факторов, связанных с возникновением резистентности ВИЧ [15]:

1) зависящие от свойств и способа употребления АРВП, в частности, противовирусной активности, фармакокинетики, переносимости препарата, лекарственных взаимодействий, а также генетического барьера резистентности. Примерами также могут быть неправильно подобранная схема терапии, неправильная дозировка, несоблюдение диетических требований;

2) зависящие от биологии вируса, а именно от его способности к репликации, наличия первичной резистентности, а также субтипа ВИЧ и полиморфных мутаций, ассоциированных с резистентностью;

3) зависящие от поведения пациента. Здесь важнейшим обстоятельством является возможная недостаточная приверженность пациента к терапии, в том числе связанная со стигмой и дискриминацией;

4) зависящие от организации лечения, а именно закупка и своевременная поставка АРВП, доступ пациентов к различным видам мониторинга (в первую очередь определения ВН) и медицинской помощи. Нарушения в данном пункте являются распространённой причиной развития ЛУ ВИЧ. В статье [16] авторы указали, что 71% пациентов сталкивались со сбоем в поставке препаратов.

Факторы, связанные с антиретровирусными препаратами

Основным свойством препаратов АРТ, связанным с резистентностью, является генетический барьер, т.е. число мутаций, необходимых вирусу для достижения состояния устойчивости. Для выбора схемы лечения этот показатель очень важен, хотя не является единственным, так как нужно учитывать многие другие факторы, включая эффективность, отсутствие побочных эффектов и стоимость препаратов.

Ещё одно качество препаратов АРТ, принимаемое к рассмотрению при выборе схемы, – фармакологический барьер резистентности, т.е. кратность превышения действующей концентрации препарата (стандартной дозировки) над концентрацией, подавляющей размножение вируса в клетках. Этот показатель сильно варьирует между препаратами, при этом высокобарьерные препараты имеют очевидное преимущество перед другими.

АРВП, входящие в состав АРТ, нередко склонны к побочным эффектам, которые проявляются на ранних этапах приёма препаратов и с течением времени могут исчезнуть. Примерами таких побочных эффектов являются рвота, диарея, сыпь, головная боль и пр. Некоторые из этих побочных эффектов непосредственно снижают концентрацию лекарств в клетках, другие приводят к отказу пациентов от дальнейшего приёма АРТ и фактическому снижению приверженности. Любое из этих событий может привести к формированию ЛУ-штаммов ВИЧ уже в первые месяцы приёма АРТ.

Другой фактор из этой группы – лекарственные взаимодействия, которые имеются в среднем у 70–80% пациентов, получающих терапию ингибиторами протеазы (ИП) [17].

Лекарственные взаимодействия, которые могут возникать между как несколькими АРВП, так и АРВП и препаратами других классов, включая даже средства растительного происхождения, делают невозможной АРТ или существенно снижают её эффект, создавая условия для возникновения и эволюции ЛУ-штаммов. Даже в случаях 100% приверженности взаимодействующие лекарства могут не проявить своего эффекта полностью, если не поддерживается концентрация каждого из них, достаточная для ингибирования ферментов ВИЧ.

Лекарственные взаимодействия можно подразделить на фармакодинамические и фармакокинетические. К фармакокинетическим относят все виды взаимодействия, которые так или иначе приводят к изменению действующей концентрации лекарственных препаратов на этапах абсорбции, распределения, связывания с белками, метаболизма или элиминации. Фармакодинамические взаимодействия основаны на вмешательстве в механизмы действия препаратов, при этом их концентрация может не изменяться. Чаще всего такие взаимодействия происходят на этапах контакта препаратов с рецепторами и могут обладать как подобным (агонистическим), так и блокирующим (антагонистическим) действием, изменяя эффективность связывания и продолжительность воздействия препарата на рецептор.

Проблемы для АРТ могут создавать любые виды лекарственных взаимодействий, которые могут привести к увеличению или уменьшению эффекта лекарственного средства и повлиять на вирусологический ответ. Например, снижение интенсивности выведения лекарства из организма может подвергнуть пациента повышенному риску развития дозозависимой токсичности и привести к побочным эффектам. Напротив, усиление метаболизма АРВП может понизить концентрацию лекарства в клетках, продуцирующих вирус, и способствовать формированию резистентных вирусов [18]. При назначении или смене одного или нескольких препаратов в схеме АРТ клиницисты должны учитывать возможность всех межлекарственных взаимодействий, способных ограничить эффект терапии.

Также немаловажным фактором является правильно подобранная дозировка препарата. В рутинной практике обычно применяются стандартные дозы препаратов в комбинированных схемах АРТ, однако в условиях персонализированной медицины стало возможным обеспечить корректную дозу и кратность приёма препарата с помощью терапевтического мониторинга лекарственных средств (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) с использованием измерения концентрации лекарств в организме пациентов. Такой подход уже применяется в сложных случаях лечения и в дальнейшем будет расширяться.

Факторы, связанные с биологией вируса иммунодефицита

Установлено, что репликация ВИЧ происходит с большой скоростью: в сутки в организме образуются 10^9 вирусных частиц, при этом фермент ОТ не обладает способностью к самокоррекции, вслед-

ствие чего в каждом цикле репликации в популяции вирусов у пациента происходит около 10^4 – 10^5 ошибок (мутаций) на каждую пару оснований [19], среди которых могут быть мутации ЛУ ВИЧ.

Мутации устойчивости возникают у вирусов случайно и могут фиксироваться в вирусной популяции при наличии селективного давления лекарственного средства в случае неоптимального лечения. Мутации устойчивости также могут обнаруживаться, если пациент изначально был инфицирован ЛУ-штаммом.

Устойчивые вирусы обычно обладают сниженной репликативной способностью и имеют преимущества в размножении только в присутствии лекарств. Стойкая вирусемия на фоне АРТ, как правило, приводит к дальнейшему накоплению мутаций и снижает репликацию вируса дикого типа, однако прекращение АРТ может вызвать относительно быстрое исчезновение мутантов и возвращение вирусов дикого типа из-за их более высокой репликативной способности (фитнеса).

Процесс возвращения чувствительных вирусов может происходить по усложненным сценариям в случаях, когда вирус в ходе формирования устойчивости приобретает несколько мутаций, каждая из которых вносит свой вклад в устойчивость и репликативную способность ВИЧ. Мутации, повышающие фитнес вируса, и даже нейтральные мутации имеют тенденцию надолго сохраняться в популяции; иногда на протяжении долгого времени популяция ВИЧ состоит из нескольких вариантов с разными заменами в одном и том же положении генома.

Факторы, зависящие от пациента

Лечение ВИЧ-инфекции проводится пожизненно и требует от пациентов точного соблюдения рекомендаций врачей и режима терапии. Соблюдение режима АРТ и диспансерного наблюдения, психоэмоциональное состояние пациента, связанное с давлением общества в виде стигмы и дискриминации, должны рассматриваться в едином контексте своевременности и эффективности терапии. В настоящее время важнейшее значение приобретает выполнение задачи привлечения и удержания пациентов в рамках существующей системы помощи. Прекращение или кратковременное прерывание терапии у пациента с явной или низкой вирусемией не рекомендуется, так как это может привести к быстрому увеличению рибонуклеиновой кислоты ВИЧ и снижению количества CD4-лимфоцитов, а также увеличить риск клинического прогрессирования [20].

Приверженность

Наиболее полное определение приверженности звучит как соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая приём препаратов, диету и (или) изменение образа жизни. ВОЗ рекомендует считать значение приверженности, при котором наблюдается наилучший вирусологический ответ на проводимую терапию, превышающим 95%, при этом средним уровнем считается 85–94%, а низким – ≤ 85%.

Недостаточная приверженность пациента к терапии является одной из причин развития ЛУ, при этом максимальная вероятность резистентности наблюдается при показателях приверженности от 70 до 95% [21]. Современные АРВП стали более эффективными и относительно «прощающими» пропущенные дозы, поэтому вирусологический успех и профилактика резистентности могут быть достигнуты с уровнями приверженности около 80–85% [22].

Приверженность пациентов к АРТ по-прежнему связана с многочисленными препятствиями, такими как стигма, дискриминация, социальный статус, доступ к медицинской помощи, употребление психоактивных веществ. Немаловажным фактором, при котором у пациентов с ВИЧ-инфекцией встаёт вопрос о приёме комбинированной АРТ, – это большое количество таблеток, которые они должны принимать несколько раз в день. Действительно, метаанализ 11 исследований показал, что пациенты, получавшие лечение в виде одной таблетки в день, имели уровень приверженности значительно выше, чем пациенты, получавшие несколько таблеток в день [23], включая бездомных или малообеспеченных пациентов [24].

В настоящее время нет единого метода для точного измерения приверженности к АРТ, и разработка новых стратегий для достижения этой цели продолжает оставаться в центре внимания. Среди наиболее часто используемых методов контроля приверженности к лечению ВИЧ – измерение ВН, анализ своевременности диспансерного наблюдения, измерение остатка лекарств и т.д.

Формирование приверженности пациентов к диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции осуществляется в рамках мультипрофессионального пациент-ориентированного подхода с использованием технологии консультирования, общения и доверительного взаимодействия с пациентом.

Стигма и дискриминация

Стигма и дискриминация издавна являются препятствиями, мешающими осуществлению эффективной профилактики и лечения ВИЧ как на уровне общественного здравоохранения, так и в отношении отдельных лиц. Более того, стигма и дискриминация зачастую направлены против ключевых групп населения, подверженных повышенному риску ВИЧ-инфицирования, включая секс-работников, мужчин, практикующих секс с мужчинами, потребителей инъекционных наркотиков.

Анализ уровня распространённости стигмы и дискриминации среди населения в целом, а также среди медицинских работников обеспечивает глубинный анализ проблемы. Данные можно собирать путём проведения обследований репрезентативной выборки ключевых групп и населения в целом, а также при помощи собеседований с пациентами.

Побочные эффекты

Хорошо известно, что препараты против ВИЧ могут вызывать отрицательные побочные эффекты, наименее тяжёлые из которых включают диарею, тошноту

и рвоту [25], а также отдалённые последствия. К числу последних относятся сердечно-сосудистый риск и начало диабета, заболевания центральной нервной системы, липодистрофия и пр. [26].

Непосредственной причиной нарушения приверженности чаще всего становятся побочные эффекты, появление которых может привести пациента к прекращению лечения [27]. В результате более половины пациентов прекращают терапию в течение нескольких первых месяцев и примерно 20% всех пациентов даже отказываются возобновлять АРТ. В условиях незапланированной остановки АРТ это может стать причиной ЛУ ВИЧ.

Показано, что каждый класс АРВП имеет уникальное соотношение приверженности – устойчивости. Резистентность к терапии с ИП чаще всего возникает при умеренном или высоком уровне приверженности, устойчивость к терапии ННИОТ возникает при низком и умеренном уровнях приверженности, а устойчивость к терапии ИП, усиленной ритонавиром, наиболее вероятно происходит на средних уровнях приверженности [28].

Факторы, зависящие от организации здравоохранения

Национальные системы здравоохранения играют решающую роль в предотвращении появления и передачи ВИЧ с ЛУ. Государственная политика в отношении борьбы с ВИЧ зачастую имеет ограниченную инфраструктуру, нехватку специалистов здравоохранения, непоследовательные цепочки поставок и слабое соблюдение стандартов качества. В ряде исследований, выполненных в разных странах, было указано, что в значительном числе случаев замены схем терапии были связаны не с вирусологическим неуспехом схемы лечения, а с отсутствием препаратов на медицинском складе [16]. Например, по сведениям из более чем 2000 клиник в 50 странах мира, в период с 2004 по 2009 г. документально подтверждены нехватки АРВП примерно в 40% контролируемых пунктов в Африке к югу от Сахары [29].

Большими препятствиями на пути к надзору за ЛУ ВИЧ являются ограниченные возможности местных лабораторий и человеческие ресурсы, а возможно, и ограниченное понимание ценности информации эпиднадзора за резистентностью ВИЧ. Примером одного из надзорных исследований, рекомендуемых ВОЗ, является мониторинг индикаторов раннего предупреждения ЛУ ВИЧ, которые включают охват тестированием на ВН, успех в достижении неопределяемой ВН, удержание на АРТ, нехватку АРВП и соблюдение режима терапии [30]. Своевременное выявление условий, способных повлиять на формирование устойчивых штаммов ВИЧ, было бы способно свести к минимуму возникновение ЛУ и передачу вирусов с ней.

Лекарственная устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскрипции

НИОТ представляют собой аналоги естественных нуклеозидов с изменённой структурой; механизм ин-

гибирования связан с терминацией формирования цепи комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК).

Препараты класса НИОТ – первая в порядке изобретения группа АРВП, широко используемая по сей день. Несмотря на значительную частоту побочных эффектов, эти препараты сохраняют свое значение в качестве базовой схемы АРТ, при этом чаще всего в схемах присутствуют два НИОТ и третий препарат другого класса. Период выведения у этих препаратов короткий, поэтому мутации ЛУ ВИЧ формируются очень часто, особенно при недостаточной приверженности. Кроме этого, данный класс препаратов обладает низким генетическим барьером и широким профилем перекрёстной резистентности [31–33].

ЛУ к НИОТ высоко распространена во всех странах мира и регистрируется в 51–75% случаев приобретённой ЛУ у пациентов с вирусологической неэффективностью [31–33]. В России ЛУ к НИОТ возникла у 74,2% ВИЧ-положительных людей с ВН более 1000 копий/мл [31–33].

Наиболее часто встречается мутация M184V [34], связанная со снижением чувствительности к ламивудину (ЗТС), эмтрицитабину (ФТС) и абакавиру (АВС). Эта мутация была обнаружена в 67,3% случаев вирусологического неуспеха АРТ в России, в других странах этот показатель варьировал от 53 до 65% [33, 35]. Особенность этой мутации состоит в том, что, придавая вирусу устойчивость к перечисленным выше препаратам, она повышает восприимчивость к зидовудину (АЗТ, ЗДВ) и тенофовиру (ТДФ) [36, 37]. Есть данные о том, что эта же мутация препятствует появлению мутаций ЛУ к ИП и даже ИИ; этот феномен связывают с повышением точности работы ОТ, имеющей мутацию M184V [38, 39].

Другая значимая мутация к НИОТ – K65R, которая встречается у 20% российских пациентов с подтверждённой неэффективностью лечения схемами, включающими ТДФ. Несмотря на относительно невысокие уровни сниженной чувствительности, связанной с K65R, эта мутация имеет большое клиническое значение, так как обнаружение сочетания K65R + M184V служит основанием для отмены сразу нескольких часто используемых препаратов – АВС, ТДФ, ставудина (d4T) и ЗТС.

Ввиду решающей роли НИОТ-содержащих АРТ-схем, в частности включающих ТДФ, профилактика ЛУ к НИОТ в условиях высокого бремени инфекции имеет первостепенное значение, а высокая доля резистентных к НИОТ вирусов ставит вопрос о пересмотре рекомендуемых схем АРТ.

Лекарственная устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскрипции

ННИОТ – препараты, которые действуют на активный центр ОТ путём изменения его объёмной структуры, ограничивая подвижность отдельных участков центра относительно друг друга и тем самым препятствуя реакции полимеризации кДНК. ННИОТ обладают низким генетическим барьером (одной мутации до-

статочны для достижения полной нечувствительности) и высоким уровнем перекрёстной устойчивости [40]. Препараты обладают высокой эффективностью в отношении подавления ВН, однако имеют ограничения, связанные с высокой токсичностью, которая включает сыпь, реакции гиперчувствительности и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы. Продолжающееся широкое применение ННИОТ объясняется, в частности, их невысокой стоимостью.

Важной особенностью этих препаратов является длительный период выведения, способствующий возникновению мутаций ЛУ ВИЧ, например, в случае относительно длительных перерывов в лечении.

В ряде исследований было показано, что ЛУ к препаратам класса ННИОТ у пациентов, имеющих опыт приёма АРТ, возникает в 36–86% случаев её неуспеха. В некоторых странах отмечается более высокая частота мутаций к ННИОТ по сравнению с НИОТ [31–33]. В России устойчивость к ННИОТ у пациентов, имеющих опыт приёма АРТ, варьирует в пределах 24–70% в зависимости от выборки и региона [33].

Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют о растущей распространённости первичной резистентности к ННИОТ, при этом отмечаются значимые различия между странами. Например, 6,9% пациентов без опыта АРТ в США имели мутации ЛУ к ННИОТ [41, 42]. В исследовании ЛУ перед началом исследования, проведенном в Гондурасе, у 26% ВИЧ-инфицированных людей возникали мутации к ННИОТ, в то же время в Европе этот показатель достигал 10% [43].

Наиболее частыми мутациями, связанными с устойчивостью к ННИОТ, являются K103N, Y181C, G190A и K101E, которые придают высокий уровень перекрёстной устойчивости к EFV и NVP – наиболее часто используемыми ННИОТ в ряде стран, в том числе и в России [44]. В недавнем исследовании российских пациентов частота мутаций K103N, Y181C, G190A и K101E составила 20, 19, 37 и 25% соответственно [33].

К классу ННИОТ второго поколения относятся этравирин (ETV) и рилпивирин (RPV). Эти препараты эффективны в отношении вирусов, имеющих мутации к EFV и NVP, однако обладают собственным спектром мутаций ЛУ, к числу которых относятся K101P и Y181I/V. Последним из зарегистрированных препаратов является доравирин (DOR), эффективный против всех вирусов, резистентных к прочим ННИОТ, за исключением имеющих мутацию V106A/M.

Таким образом, препараты класса ННИОТ отличаются наиболее выраженной склонностью к формированию устойчивых вариантов ВИЧ. В сочетании с заметной токсичностью этот факт требует пересмотра состава рекомендуемых схем АРТ.

Лекарственная устойчивость к ингибиторам протеазы

ИП действуют на активный центр фермента, изменяя его структуру так, что его способность к нарезанию субстрата практически полностью блокируется. Свою репутацию высокобарьерных препаратов ИП за-

служили благодаря добавлению к ним ритонавира (r) в низких дозах в качестве бустирующего агента (d4T + 3TC + LPV/r (лопинавир), ABC + 3TC + FPV/r (фосампренавир)). Наиболее часто используются усиленные (бустированные) препараты LPV/r, ATV/r (атазанавир) и DRV/r (дарунавир).

Резистентность к бустированным ИП, используемым в составе первой линии терапии, встречается редко ввиду того, что они обладают очень высоким генетическим и фармакологическим барьером резистентности. Недостатком препаратов этого класса является перекрёстная устойчивость, а также высокий уровень токсических эффектов и в особенности отдалённые последствия применения, что в последние годы стало ограничивать терапию ИП.

Наиболее известные мутации ЛУ, вызывающие устойчивость ко всем ИП, включают M46I/L/V, D30N, V32I, G48V/M, I50V/L, V82A/T/L/F/S/C/M и I84V/A/C, L90M. Замены M46I и M46V встречаются у 10–20% пациентов с неуспехом и снижают чувствительность вируса к ATV, APV, NFV, LPV. В российской когорте пациентов с неуспехом АРТ мутации M46I/L/V и I50V/L встречались с частотой 4,9 и 3,6% соответственно.

Исследуется вероятность возникновения мутаций ЛУ вне участка генома, кодирующего протеазу [45, 46]: в частности, есть данные о том, что мутации в гене *gag* и цитоплазматическом домене gp41 (gp41-CD) способствуют устойчивости к ИП [47].

Лекарственная устойчивость к ингибиторам переноса цепи интегразой

Ингибиторы переноса цепи интегразой (ИИ) ВИЧ включают препараты первого и второго поколений. К первым (ИИ-1) относятся ралтегравир (RAL), который активно использовался в качестве альтернативной схемы у пациентов, имеющих неуспех первой линии терапии, и элвитегравир (ELV). Вторую группу (ИИ-2) составляют долутегравир (DTG), биктегравир (BIC), а также каботегравир (CAB) – первый инъекционный препарат длительного действия. Механизм действия ИИ необычен и связан с удалением двухвалентных катионов Mn⁺⁺ из активного центра фермента. Препараты отличает высокая эффективность в отношении подавления репликации ВИЧ.

Отношение к резистентности у препаратов разных поколений сильно различается. Генетический барьер ИИ-1 можно назвать очень низким, поэтому ЛУ к этим препаратам вырабатывается быстро и часто; кроме того, между RAL и EVG имеется перекрёстная резистентность. Основные мутации ЛУ к ИИ-1 – Q148H/K/R, N155H и Y143C/R/H, для ELV – дополнительно E92Q. К основным указанным мутациям обычно присоединяются вторичные, способные восстанавливать сниженную репликативную способность мутантного вируса и одновременно с этим повышать его устойчивость, иногда многократно.

Частота формирования вирусов, устойчивых к ИИ-1, примерно одинакова во всех странах, и при неуспехе АРТ составляет около 10–15% [48]. В России в каче-

стве ИИ-1 применяется только RAL, частота мутаций к нему –12,1%.

ИИ-2 DTG и BIC способны эффективно ингибировать большинство мутантов ВИЧ-1, устойчивых к RAL и EVG [49–51], за исключением мутации Q148R/H, при этом ИИ-2 отличается значительно более высоким собственным генетическим барьером, что объясняется несколькими причинами. Одна из них заключается в том, что возникающие к DTG мутации R263K и G118R заметно снижают фитнес вируса, а присоединение вторичных мутаций не только не повышает устойчивость, но и дополнительно ограничивает размножение вируса. В совокупности эти события практически полностью препятствуют появлению резистентных к ИИ-2 вариантов ВИЧ, что находит отражение в крайне низкой частоте их встречаемости, несмотря на формально низкий генетический барьер резистентности.

Другая причина, противодействующая появлению резистентных к ИИ-2 мутаций, заключается в особых свойствах молекул этих ингибиторов, которые способны очень тесно контактировать с активным центром фермента и задерживаться там надолго (до недели), продолжая ингибировать интегразу. Этот феномен, получивший название замедленной диссоциации, позволяет на практике использовать понятие простительности (*pharmacokinetic forgiveness*), которое означает, что пропуск очередного приёма препаратов АРТ может допускаться у пациентов, получающих ИИ-2. Это в значительной степени разрешает проблему приверженности, так как применительно к другим препаратам такого допущения быть не может по причине быстрого возникновения резистентных штаммов при снижении концентрации препарата.

Несмотря на фактически высокую защиту от устойчивости, потенциал развития резистентности к DTG сохраняется, оставаясь минимальным. Большинство данных о высокой резистентности к DTG связано с мутациями R263K и G118R, которые, как было сказано выше, снижают репликативную способность вируса. Сведения о генетических механизмах резистентности к DTG были получены от пациентов, ранее уже принимавших RAL или EVG и получавших спасительную терапию DTG [49]. В этих исследованиях пациенты с вирусами, содержащими мутацию Q148R/H в сочетании с мутациями E138K ± G140, которые были получены в ходе лечения RAL и EVG, подвергались повышенному риску вирусологической неудачи лечения DTG. Ряд дополнительных мутаций устойчивости к ИИ, а также N155H, по-видимому, увеличивают риск вирусологического неуспеха на фоне приёма DTG, особенно когда эти мутации присутствуют в сочетании с Q148R/H.

Таким образом, многочисленные исследования генетического барьера устойчивости к DTG, а также сведения о его хорошей переносимости и незначительном числе побочных эффектов дают основания для его использования в составе первой линии терапии ВИЧ (это рекомендуют сейчас все клинические руководства, включая российские), но также указыва-

ют на необходимость продолжения разработок новых препаратов.

Совсем недавно были одобрены два дополнительных препарата, относящихся к классу ИИ, – BIC и CAB. По сравнению с DTG, BIC демонстрирует улучшенный противовирусный потенциал в отношении клинических изолятов, устойчивых к ИИ-1, а также низкую скорость развития мутаций резистентности [52, 53]. В то же время сообщалось, что мутации Q148R и R263K/M50I, как и у DTG, снижают эффективность BIC [53]. Другой недавно одобренный ИИ-2 CAB, который применяется в качестве терапии пролонгированного действия (CAB-LA) в сочетании с RPV, а также для доконтрактной профилактики ВИЧ-инфекции в качестве монотерапии, показал хорошую переносимость и эффективное лечение ВИЧ-инфекции в сочетании с другими обычно используемыми пероральными НИОТ, а также при использовании в инъекционной форме с RPV [54].

Несмотря на все достоинства CAB, уже известны мутации, придающие устойчивость к нему. Так, сообщалось об основных мутациях резистентности R263K и Q148H/K/R, включая G140R и G118R, и дополнительных мутациях N155H, S153FY, G140ACS, E138AKT и T66K. Иными словами, профиль резистентности CAB в основном совпадает с таковым для DTG и требует аналогичного к себе отношения [55].

Таким образом, на сегодняшний день безусловными лидерами по эффективности, переносимости и низкой частоте резистентности являются препараты класса ИИ-2. Тем не менее появляющиеся новые данные о ЛУ у пациентов с опытом приёма АРТ и без него [56–58], а также низкий генетический барьер устойчивости указывают на целесообразность продолжения разработки новых препаратов.

Антиретровирусные препараты пролонгированного действия

Поддержание стойкого подавления ВН остается проблемой лечения ВИЧ отчасти потому, что все доступные пероральные схемы АРТ требуют соблюдения высокого уровня приверженности, на которую могут влиять забывчивость, напряжённый образ жизни, изменения в распорядке дня, депрессия, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, а также страх раскрытия болезни. Кроме того, так называемая усталость от лечения приводит к снижению бдительности в отношении сохранения приверженности к режимам хронического лечения [59]. Следовательно, улучшенные схемы АРТ со стратегиями менее частого дозирования по-прежнему востребованы у людей, живущих с ВИЧ.

Инъекционные схемы пролонгированного действия – альтернатива, которая поможет освободить пациентов от бремени ежедневных режимов и потенциально обеспечить более высокую приверженность и, таким образом, защиту от резистентности ВИЧ. В ближайшей перспективе в практику будут внедрены инъекционные препараты длительного действия на основе CAB из класса ИИ-2 в сочетании с RPV.

В исследованиях ATLAS, ATLAS-2M и FLAIR [54, 60] была продемонстрирована одинаковая эффективность (93%) комбинации САВ и RPV в виде инъекций каждые 4 нед. либо каждые 8 нед. среди пациентов с опытом приёма АРВП и без него с доказанной вирусологической супрессией; общий уровень удержания участников сохранялся на уровне 93%. Тем не менее случаи неуспеха лечения отмечались и в этих исследованиях.

Ретроспективный анализ генотипической и фенотипической резистентности показал, что геномы ВИЧ пяти из восьми пациентов, имевших определяемую ВН, содержали мутацию L74I, связанную с устойчивостью к ИИ, а также мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ (Y181C + H221Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A, E138E/A), в некоторых случаях в сочетании с архивированной основной мутацией, связанной с устойчивостью к ИИ (G140G/R). Отметим, что мутация L74I является характеристической для суб-субтипа А6, доминирующего в России, и встречается у 93% пациентов, не получавших АРТ [61]. Хотя исследования *in vitro* не показали различий в чувствительности к САВ вирусов с мутацией L74I и без неё, клинические данные этому противоречат, и неизвестно, имеют ли вирусы А6 с L74I большую вероятность неуспеха при лечении САВ [60].

В дополнение к указанным разработкам ведутся исследования по таким препаратам, как ленакапавир (ингибитор капсидного белка ВИЧ-1), ислатравир (новый аналог нуклеозида ВИЧ-1 – ингибитор транслкации ОТ) и доравирин из класса ННИОТ. Данные препараты уже показали свою эффективность в клинических исследованиях, а также *in vitro* [62, 63], при этом часть из них также рассчитана на применение в формате пролонгированного действия.

Лекарственная устойчивость при доконтактной профилактике

Немаловажной темой, которая активно обсуждается в последнее время, является ЛУ при доконтактной профилактике (ДКП) ВИЧ-инфекции.

ДКП – это способ предотвращения передачи ВИЧ-инфекции среди наиболее рискованных групп лиц, к которым относятся гомосексуальные и другие мужчины, имеющие половые отношения с мужчинами, трансгендерные лица, работники секс-бизнеса, серодискордантные пары и пр.

Профилактика заражения ВИЧ обычно заключается в пероральном приёме АРВП – комбинации TDF и FTC на постоянной основе аналогично лечению ВИЧ-инфицированных пациентов; иногда период приёма АРТ для ДКП ограничивают до недель и месяцев, если реальный риск заражения заметно уменьшается со временем. Такая схема была рекомендована в 2012 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для мужчин, практикующих секс с мужчинами, и позднее распространялась на другие группы лиц – бисексуальных мужчин, серодискордантные пары, работников

секс-индустрии, а также потребителей инъекционных наркотиков и их партнёров, при этом эффективность профилактики составила не менее 80% [64–66]. В наши дни к этим схемам планируется добавить вагинальное кольцо с ННИОТ дапивиринном (DPV) и инъекционный САВ длительного действия (САВ-LA), которые в настоящее время проходят нормативную проверку.

Потенциальная проблема ДКП в отношении резистентности заключается в том, что одни и те же препараты и классы препаратов используются как для профилактики, так и для лечения ВИЧ, например TDF и FTC для пероральной ДКП и для АРТ первого ряда. Расширение использования АРВП для ДКП может способствовать отбору и мутаций ЛУ ВИЧ, что может поставить под угрозу эффективность АРВП как для лечения, так и для профилактики.

Практические наблюдения, сделанные в ходе клинических испытаний и последующего применения, указывают на то, что при хорошей приверженности случаи возникновения ЛУ-штаммов очень редки и составляют около 3% при условии, что ДКП не была назначена в периоде острой инфекции [67], поэтому при установлении острого диагноза ДКП не назначают. Математическое моделирование подтверждает, что число предотвращённых с помощью ДКП случаев ВИЧ-инфекции существенно превосходит число возможных случаев устойчивости.

Заключение

Таким образом, несмотря на очевидные успехи современной АРТ в сохранении и улучшении качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, проблема ЛУ продолжает сохранять свою актуальность. Имеющиеся данные указывают на необходимость совершенствования схем лечения и отказа от некоторых препаратов, включая ННИОТ, в пользу расширения новых препаратов, и прежде всего ИИ-2, зарекомендовавших себя в качестве менее подверженных формированию мутаций ЛУ ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Справка ВИЧ в России на 31.12.2021 г. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>
2. WHO. The HIV drug resistance report – 2012. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75183>
3. Perera M.R., Wills M.R., Sinclair J.H. HCMV antivirals and strategies to target the latent reservoir. *Viruses*. 2021; 13(5): 817. <https://doi.org/10.3390/v13050817>
4. Frange P., Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med. Mal. Infect.* 2018; 48(8): 495–502. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.006>
5. Wittkop L., Gunthard H.F., de Wolf F., Dunn D., Cozzi-Lepri A., de Luca A., et al. 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. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(5): 363–71. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70032-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70032-9)
6. Macdonald V., Mbuagbaw L., Jordan M.R., Mathers B., Jay S., Baggaley R., et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance

- in key populations: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. AIDS Soc.* 2020; 23(12): e25656. <https://doi.org/10.1002/jia2.25656>
7. Gupta-Wright A., Fielding K., van Oosterhout J.J., Alufandika M., Grint D.J., Chimbayo E., et al. Virological failure, HIV-1 drug resistance, and early mortality in adults admitted to hospital in Malawi: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2020; 7(9): e620–8. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30172-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30172-7)
 8. Moraka N.O., Garcia-Broncano P., Hu Z., Ajibola G., Bareng O.T., Pretorius-Holme M., et al. Patterns of pretreatment drug resistance mutations of very early diagnosed and treated infants in Botswana. *AIDS.* 2021; 35(15): 2413–21. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003041>
 9. Willim R., Shadabi E., Sampathkumar R., Li L., Balshaw R., Kimani J., et al. High level of pre-treatment HIV-1 drug resistance and its association with HLA class I-mediated restriction in the Pumwani Sex Worker cohort. *Viruses.* 2022; 14(2): 273. <https://doi.org/10.3390/v14020273>
 10. Weidle P.J., Mastro T.D., Grant A.D., Nkengasong J., Macharia D. HIV/AIDS treatment and HIV vaccines for Africa. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2261–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09297-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09297-8)
 11. Little S.J., Holte S., Routy J.P., Daar E.S., Markowitz M., Collier A.C., et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(6): 385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013552>
 12. Blower S., Volberding P. What can modeling tell us about the threat of antiviral drug resistance? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15(6): 609–14. <https://doi.org/10.1097/00001432-200212000-00009>
 13. Hecht F.M., Grant R.M., Petropoulos C.J., Dillon B., Chesney M.A., Tian H., et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(5): 307–11. <https://doi.org/10.1056/nejm199807303390504>
 14. Ammaranond P., Cunningham P., Oelrichs R., Suzuki K., Harris C., Leas L., et al. Rates of transmission of antiretroviral drug resistant strains of HIV-1. *J. Clin. Virol.* 2003; 26(2): 153–61. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(02\)00114-2](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(02)00114-2)
 15. Bertagnolio S., Beanland R.L., Jordan M.R., Doherty M., Hirschschall G. The World Health Organization's response to emerging human immunodeficiency virus drug resistance and a call for global action. *J. Infect. Dis.* 2017; 216(Suppl. 9): S801–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix402>
 16. Лага В.Ю., Немыкин А.В., Бегма Е.Н., Страхова А.М., Васильева Н.А., Ожмегова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Республике Крым. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019; 11(4): 91–7. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97>
 17. Van Cleef G.F., Fisher E.J., Polk R.E. Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. *Pharmacotherapy.* 1997; 17(4): 774–8.
 18. King J.R., Wynn H., Brundage R., Acosta E.P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43(5): 291–310. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>
 19. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance. *AIDS.* 2001; 15(Suppl. 5): S27–34. <https://doi.org/10.1097/00002030-200100005-00005>
 20. Deeks S.G., Wrin T., Liegler T., Hoh R., Hayden M., Barbour J.D., et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(7): 472–80. <https://doi.org/10.1056/nejm200102153440702>
 21. Bangsberg D.R., Deeks S.G. Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17(10): 812–3. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20812.x>
 22. Viswanathan S., Detels R., Mehta S.H., Macatangay B.J., Kirk G.D., Jacobson L.P. Level of adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS Behav.* 2015; 19(4): 601–11. <https://doi.org/10.1007/s10461-014-0927-4>
 23. Parienti J.J., Bangsberg D.R., Verdon R., Gardner E.M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(4): 484–8. <https://doi.org/10.1086/596482>
 24. Bangsberg D.R., Ragland K., Monk A., Deeks S.G. 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; 24(18): 2835–40. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a209>
 25. AIDSinfo. Side Effects of Anti-HIV Medications. Available at: <https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/sideeffectantithivmeds.pdf>
 26. Caramelli B. Cardiovascular risk and metabolic effects in HIV patients. In: *Proceedings of 29th World Congress of Internal Medicine.* Buenos Aires; 2008: 16–20.
 27. Richman D.D. HIV chemotherapy. *Nature.* 2001; 410(6831): 995–1001. <https://doi.org/10.1038/35073673>
 28. Bangsberg D.R., Moss A.R., Deeks S.G. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53(5): 696–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh162>
 29. Bennett D.E., Jordan M.R., Bertagnolio S., Hong S.Y., Ravasi G., McMahon J.H., 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. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(Suppl. 4): S280–9. <https://doi.org/10.1093/cid/cis207>
 30. WHO. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance – 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246219/9789241511179-eng.pdf?sequence=1>
 31. Rojas Sánchez P., Domínguez S., Jiménez De Ory S., Prieto L., Rojo P., Mellado P., et al. Trends in drug resistance prevalence, HIV-1 variants and clinical status in HIV-1-infected pediatric population in Madrid: 1993 to 2015 analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(3): e48–57. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001760>
 32. Schmidt D., Kollan C., Fätkenheuer G., Schülter E., Stellbrink H.J., Noah C., et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>
 33. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Лаповок И.А., Салеева Д.В. и др. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021; 11(3): 53–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62>
 34. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E., Chua A., Parkin N., Kantor R., et al. HIV-1 drug resistance mutations: potential applications for point-of-care genotypic resistance testing. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772>
 35. Pimentel V., Pingarilho M., Alves D., Diogo I., Fernandes S., Miranda M., et al. Molecular epidemiology of HIV-1 infected migrants followed up in Portugal: Trends between 2001–2017. *Viruses.* 2020; 12(3): 268. <https://doi.org/10.3390/v12030268>
 36. Campbell T.B., Shulman N.S., Johnson S.C., Zolopa A.R., Young R.K., Bushman L., et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(2): 236–42. <https://doi.org/10.1086/430709>
 37. Kuritzkes D.R. Clinical significance of drug resistance in HIV-1 infection. *AIDS.* 1996; 10(Suppl. 5): S27–31. <https://doi.org/10.1097/00002030-199612005-00005>
 38. Turner D., Brenner B., Wainberg M.A. Multiple effects of the M184V resistance mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 10(6): 979–81. <https://doi.org/10.1128/cdli.10.6.979-981.2003>
 39. Petrella M., Wainberg M.A. Might the M184V substitution in HIV-1 RT confer clinical benefit? *AIDS Rev.* 2002; 4(4): 224–32.
 40. Melikian G.L., Rhee S.Y., Varghese V., Porter D., White K., Taylor J., et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69(1): 12–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt316>
 41. Kuritzkes D.R., Lalama C.M., Ribaldo H.J., Marcial M., Meyer W.A. 3rd, Shikuma C., et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J. Infect. Dis.* 2008; 197(6): 867–70. <https://doi.org/10.1086/528802>
 42. Gallant J.E., DeJesus E., Arribas J.R., Pozniak A.L., Gazzard B., Campo R.E., et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(3): 251–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051871>

43. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J., Alexiev I., Garcia F., Struck D., et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62(5): 655–63. <https://doi.org/10.1093/cid/civ963>
44. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., Charpentier C., Günthard H.F., Paredes R., et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top. Antivir. Med.* 2019; 27(3): 111–21.
45. Fun A., Wensing A.M., Verheyen J., Nijhuis M. Human immunodeficiency virus gag and protease: partners in resistance. *Retrovirology.* 2012; 9: 63. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-63>
46. Rabi S.A., Laird G.M., Durand C.M., Laskey S., Shan L., Bailey J.R., et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(9): 3848–60. <https://doi.org/10.1172/jci67399>
47. Gupta U., Jain N.K. Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010; 62(4-5): 478–90. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.018>
48. Orta-Resendiz A., Rodriguez-Diaz R.A., Angulo-Medina L.A., Hernandez-Flores M., Soto-Ramirez L.E. HIV-1 acquired drug resistance to integrase inhibitors in a cohort of antiretroviral therapy multi-experienced Mexican patients failing to raltegravir: a cross-sectional study. *AIDS Res. Ther.* 2020; 17(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-0262-y>
49. Castagna A., Maggiolo F., Penco G., Wright D., Mills A., Grossberg R., et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(3): 354–62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu051>
50. Smith S.J., Zhao X.Z., Burke T.R. Jr., Hughes S.H. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology.* 2018; 15(1): 37. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0420-7>
51. Eron J.J., Clotet B., Durant J., Katlama C., Kumar P., Lazzarin A., et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(5): 740–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis750>
52. Mesplède T., Wainberg M.A. Resistance against integrase strand transfer inhibitors and relevance to HIV persistence. *Viruses.* 2015; 7(7): 3703–18. <https://doi.org/10.3390/v7072790>
53. Hassounah S.A., Alikhani A., Oliveira M., Bharaj S., Ibanescu R.I., Osman N., et al. Antiviral activity of bictegravir and cabotegravir against integrase inhibitor-resistant SIVmac239 and HIV-1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(12): e01695-17. <https://doi.org/10.1128/aac.01695-17>
54. Rizzardini G., Overton E.T., Orkin C., Swindells S., Arasteh K., Górgolas Hernández-Mora M., et al. Long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance therapy: week 48 pooled analysis of phase 3 ATLAS and FLAIR trials. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020; 85(4): 498–506. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002466>
55. Anstett K., Brenner B., Mesplède T., Wainberg M.A. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology.* 2017; 14(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>
56. Viani R.M., Alvero C., Fenton T., Acosta E.P., Hazra R., Townley E., et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34(11): 1207–13. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000848>
57. Cahn P., Pozniak A.L., Mingrone H., Shuldyakov A., Brites C., Andrade-Villanueva J.F., et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013; 382(9893): 700–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61221-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61221-0)
58. Lepik K.J., Harrigan P.R., Yip B., Wang L., Robbins M.A., Zhang W.W., et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS.* 2017; 31(10): 1425–34. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001494>
59. Claborn K.R., Meier E., Miller M.B., Leffingwell T.R. A systematic review of treatment fatigue among HIV-infected patients prescribed antiretroviral therapy. *Psychol. Health Med.* 2015; 20(3): 255–65. <https://doi.org/10.1080/13548506.2014.945601>
60. Overton E.T., Richmond G., Rizzardini G., Jaeger H., Orrell C., Nagimova F., et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet.* 2021; 396(10267): 1994–2005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32666-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32666-0)
61. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D., van Kampen J.J.A., Boucher C.A.B., et al. Genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6 predominant in Russia and predicted susceptibility to INSTIs. *Viruses.* 2020; 12(8): 838. <https://doi.org/10.3390/v12080838>
62. Marcelin A.G., Charpentier C., Jary A., Perrier M., Margot N., Callebaut C., et al. Frequency of capsid substitutions associated with GS-6207 in vitro resistance in HIV-1 from antiretroviral-naïve and -experienced patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75(6): 1588–90. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa060>
63. Grobler J.A., Huang Q., Hazuda D., Lai M. Efficacy of MK-8591M against diverse HIV-1 subtypes and NRTI-resistant clinical isolates. In: *International Congress of Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow)*. Glasgow; 2018.
64. Celum C., Baeten J.M. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012; 25(1): 51–7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834ef5ef>
65. Grant R.M., Lama J.R., Anderson P.L., McMahan V., Liu A.Y., Vargas L., et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(27): 2587–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011205>
66. Andrei G., Lisco A., Vanpouille C., Introini A., Balestra E., van den Oord J., et al. Topical tenofovir, a microbicide effective against HIV, inhibits herpes simplex virus-2 replication. *Cell Host Microbe.* 2011; 10(4): 379–89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.08.015>
67. Gibas K.M., van den Berg P., Powell V.E., Krakower D.S. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs.* 2019; 79(6): 609–19. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01108-x>

REFERENCES

1. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. HIV certificate in Russia as of 31.12.2021. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf> (in Russian)
2. WHO. The HIV drug resistance report – 2012. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75183>
3. Perera M.R., Wills M.R., Sinclair J.H. HCMV antivirals and strategies to target the latent reservoir. *Viruses.* 2021; 13(5): 817. <https://doi.org/10.3390/v13050817>
4. Frange P., Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med. Mal. Infect.* 2018; 48(8): 495–502. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.03.006>
5. Wittkop L., Günthard H.F., de Wolf F., Dunn D., Cozzi-Lepri A., de Luca A., et al. 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. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(5): 363–71. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70032-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70032-9)
6. Macdonald V., Mbuagbaw L., Jordan M.R., Mathers B., Jay S., Baggaley R., et al. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in key populations: a systematic review and meta-analysis. *J. Int. AIDS Soc.* 2020; 23(12): e25656. <https://doi.org/10.1002/jia2.25656>
7. Gupta-Wright A., Fielding K., van Oosterhout J.J., Alufandika M., Grint D.J., Chimbayo E., et al. Virological failure, HIV-1 drug resistance, and early mortality in adults admitted to hospital in Malawi: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2020; 7(9): e620–8. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30172-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30172-7)
8. Moraka N.O., Garcia-Broncano P., Hu Z., Ajibola G., Bareng O.T., Pretorius-Holme M., et al. Patterns of pretreatment drug resistance mutations of very early diagnosed and treated infants in Botswana. *AIDS.* 2021; 35(15): 2413–21. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000003041>
9. Willim R., Shadabi E., Sampathkumar R., Li L., Balshaw R., Kimani J., et al. High level of pre-treatment HIV-1 drug resistance and its association with HLA class I-mediated restriction in the Pumwani Sex Worker cohort. *Viruses.* 2022; 14(2): 273. <https://doi.org/10.3390/v14020273>
10. Weidle P.J., Mastro T.D., Grant A.D., Nkengasong J., Macharia D. HIV/AIDS treatment and HIV vaccines for Africa. *Lancet.* 2002; 359(9325): 2261–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09297-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09297-8)

11. Little S.J., Holte S., Routy J.P., Daar E.S., Markowitz M., Collier A.C., et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(6): 385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013552>
12. Blower S., Volberding P. What can modeling tell us about the threat of antiviral drug resistance? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15(6): 609–14. <https://doi.org/10.1097/00001432-200212000-00009>
13. Hecht F.M., Grant R.M., Petropoulos C.J., Dillon B., Chesney M.A., Tian H., et al. Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(5): 307–11. <https://doi.org/10.1056/nejm199807303390504>
14. Ammaranond P., Cunningham P., Oelrichs R., Suzuki K., Harris C., Leas L., et al. Rates of transmission of antiretroviral drug resistant strains of HIV-1. *J. Clin. Virol.* 2003; 26(2): 153–61. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(02\)00114-2](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(02)00114-2)
15. Bertagnolio S., Beanland R.L., Jordan M.R., Doherty M., Hirschall G. The World Health Organization's response to emerging human immunodeficiency virus drug resistance and a call for global action. *J. Infect. Dis.* 2017; 216(Suppl. 9): S801–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix402>
16. Laga V.Yu., Nemykin A.V., Begma E.N., Strakhova A.M., Vasil'eva N.A., Ozhmegova E.N., et al. Molecular genetic analysis of HIV-1 variants circulating in the Republic of Crimea. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2019; 11(4): 91–7. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97> (in Russian)
17. Van Cleef G.F., Fisher E.J., Polk R.E. Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. *Pharmacotherapy.* 1997; 17(4): 774–8.
18. King J.R., Wynn H., Brundage R., Acosta E.P. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 2004; 43(5): 291–310. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>
19. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance. *AIDS.* 2001; 15(Suppl. 5): S27–34. <https://doi.org/10.1097/00002030-200100005-00005>
20. Deeks S.G., Wrin T., Liegler T., Hoh R., Hayden M., Barbour J.D., et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(7): 472–80. <https://doi.org/10.1056/nejm200102153440702>
21. Bangsberg D.R., Deeks S.G. Is average adherence to HIV antiretroviral therapy enough? *J. Gen. Intern. Med.* 2002; 17(10): 812–3. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20812.x>
22. Viswanathan S., Detels R., Mehta S.H., Macatangay B.J., Kirk G.D., Jacobson L.P. Level of adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *AIDS Behav.* 2015; 19(4): 601–11. <https://doi.org/10.1007/s10461-014-0927-4>
23. Parienti J.J., Bangsberg D.R., Verdon R., Gardner E.M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(4): 484–8. <https://doi.org/10.1086/596482>
24. Bangsberg D.R., Ragland K., Monk A., Deeks S.G. 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; 24(18): 2835–40. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832840a209>
25. AIDSinfo. Side Effects of Anti-HIV Medications. Available at: <https://doh.dc.gov/sites/default/files/dc/sites/doh/publication/attachments/sideeffectanithivmeds.pdf>
26. Caramelli B. Cardiovascular risk and metabolic effects in HIV patients. In: *Proceedings of 29th World Congress of Internal Medicine.* Buenos Aires; 2008: 16–20.
27. Richman D.D. HIV chemotherapy. *Nature.* 2001; 410(6831): 995–1001. <https://doi.org/10.1038/35073673>
28. Bangsberg D.R., Moss A.R., Deeks S.G. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53(5): 696–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh162>
29. Bennett D.E., Jordan M.R., Bertagnolio S., Hong S.Y., Ravasi G., McMahon J.H., 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. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(Suppl. 4): S280–9. <https://doi.org/10.1093/cid/cis207>
30. WHO. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance – 2016. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246219/9789241511179-eng.pdf?sequence=1>
31. Rojas Sánchez P., Domínguez S., Jiménez De Ory S., Prieto L., Rojo P., Mellado P., et al. Trends in drug resistance prevalence, HIV-1 variants and clinical status in HIV-1-infected pediatric population in Madrid: 1993 to 2015 analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018; 37(3): e48–57. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001760>
32. Schmidt D., Kollan C., Fätkenheuer G., Schülter E., Stellbrink H.J., Noah C., et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>
33. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Lapovok I.A., Saleeva D.V., et al. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on ART in Russia in 2013–2021. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2021; 11(3): 53–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62> (in Russian)
34. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E., Chua A., Parkin N., Kantor R., et al. HIV-1 drug resistance mutations: potential applications for point-of-care genotypic resistance testing. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772>
35. Pimentel V., Pingarilho M., Alves D., Diogo I., Fernandes S., Miranda M., et al. Molecular epidemiology of HIV-1 infected migrants followed up in Portugal: Trends between 2001–2017. *Viruses.* 2020; 12(3): 268. <https://doi.org/10.3390/v12030268>
36. Campbell T.B., Shulman N.S., Johnson S.C., Zolopa A.R., Young R.K., Bushman L., et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(2): 236–42. <https://doi.org/10.1086/430709>
37. Kuritzkes D.R. Clinical significance of drug resistance in HIV-1 infection. *AIDS.* 1996; 10(Suppl. 5): S27–31. <https://doi.org/10.1097/00002030-199612005-00005>
38. Turner D., Brenner B., Wainberg M.A. Multiple effects of the M184V resistance mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003; 10(6): 979–81. <https://doi.org/10.1128/cdli.10.6.979-981.2003>
39. Petrella M., Wainberg M.A. Might the M184V substitution in HIV-1 RT confer clinical benefit? *AIDS Rev.* 2002; 4(4): 224–32.
40. Melikian G.L., Rhee S.Y., Varghese V., Porter D., White K., Taylor J., et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69(1): 12–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt316>
41. Kuritzkes D.R., Lalama C.M., Ribaudo H.J., Marcial M., Meyer W.A. 3rd, Shikuma C., et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J. Infect. Dis.* 2008; 197(6): 867–70. <https://doi.org/10.1086/528802>
42. Gallant J.E., DeJesus E., Arribas J.R., Pozniak A.L., Gazzard B., Campo R.E., et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(3): 251–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051871>
43. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J., Alexiev I., Garcia F., Struck D., et al. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62(5): 655–63. <https://doi.org/10.1093/cid/civ963>
44. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., Charpentier C., Günthard H.F., Paredes R., et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top. Antivir. Med.* 2019; 27(3): 111–21.
45. Fun A., Wensing A.M., Verheyen J., Nijhuis M. Human immunodeficiency virus gag and protease: partners in resistance. *Retrovirology.* 2012; 9: 63. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-9-63>
46. Rabi S.A., Laird G.M., Durand C.M., Laskey S., Shan L., Bailey J.R., et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(9): 3848–60. <https://doi.org/10.1172/jci67399>
47. Gupta U., Jain N.K. Non-polymeric nano-carriers in HIV/AIDS drug delivery and targeting. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010; 62(4-5): 478–90. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.018>
48. Orta-Resendiz A., Rodriguez-Diaz R.A., Angulo-Medina L.A., Hernandez-Flores M., Soto-Ramirez L.E. HIV-1 acquired drug resistance to integrase inhibitors in a cohort of antiretroviral therapy multi-experienced Mexican patients failing to raltegravir: a cross-sectional study. *AIDS Res. Ther.* 2020; 17(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-0262-y>

49. Castagna A., Maggiolo F., Penco G., Wright D., Mills A., Grossberg R., et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(3): 354–62. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu051>
50. Smith S.J., Zhao X.Z., Burke T.R. Jr., Hughes S.H. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology.* 2018; 15(1): 37. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0420-7>
51. Eron J.J., Clotet B., Durant J., Katlama C., Kumar P., Lazzarin A., et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J. Infect. Dis.* 2013; 207(5): 740–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis750>
52. Mesplède T., Wainberg M.A. Resistance against integrase strand transfer inhibitors and relevance to HIV persistence. *Viruses.* 2015; 7(7): 3703–18. <https://doi.org/10.3390/v7072790>
53. Hassounah S.A., Alikhani A., Oliveira M., Bharaj S., Ibanescu R.I., Osman N., et al. Antiviral activity of bictegravir and cabotegravir against integrase inhibitor-resistant SIVmac239 and HIV-1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(12): e01695-17. <https://doi.org/10.1128/aac.01695-17>
54. Rizzardini G., Overton E.T., Orkin C., Swindells S., Arasteh K., Górgolas Hernández-Mora M., et al. Long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance therapy: week 48 pooled analysis of phase 3 ATLAS and FLAIR trials. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020; 85(4): 498–506. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002466>
55. Anstett K., Brenner B., Mesplede T., Wainberg M.A. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology.* 2017; 14(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>
56. Viani R.M., Alvero C., Fenton T., Acosta E.P., Hazra R., Townley E., et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34(11): 1207–13. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000848>
57. Cahn P., Pozniak A.L., Mingrone H., Shuldryakov A., Brites C., Andrade-Villanueva J.F., et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013; 382(9893): 700–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61221-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61221-0)
58. Lepik K.J., Harrigan P.R., Yip B., Wang L., Robbins M.A., Zhang W.W., et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS.* 2017; 31(10): 1425–34. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001494>
59. Claborn K.R., Meier E., Miller M.B., Leffingwell T.R. A systematic review of treatment fatigue among HIV-infected patients prescribed antiretroviral therapy. *Psychol. Health Med.* 2015; 20(3): 255–65. <https://doi.org/10.1080/13548506.2014.945601>
60. Overton E.T., Richmond G., Rizzardini G., Jaeger H., Orrell C., Nagimova F., et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet.* 2021; 396(10267): 1994–2005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32666-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32666-0)
61. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D., van Kampen J.J.A., Boucher C.A.B., et al. Genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6 predominant in Russia and predicted susceptibility to INSTIs. *Viruses.* 2020; 12(8): 838. <https://doi.org/10.3390/v12080838>
62. Marcelin A.G., Charpentier C., Jary A., Perrier M., Margot N., Callebaut C., et al. Frequency of capsid substitutions associated with GS-6207 in vitro resistance in HIV-1 from antiretroviral-naïve and -experienced patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75(6): 1588–90. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa060>
63. Grobler J.A., Huang Q., Hazuda D., Lai M. Efficacy of MK-8591M against diverse HIV-1 subtypes and NRTI-resistant clinical isolates. In: *International Congress of Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow)*. Glasgow; 2018.
64. Celum C., Baeten J.M. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: evolving evidence. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012; 25(1): 51–7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834ef5ef>
65. Grant R.M., Lama J.R., Anderson P.L., McMahan V., Liu A.Y., Vargas L., et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(27): 2587–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011205>
66. Andrei G., Lisco A., Vanpouille C., Introvini A., Balestra E., van den Oord J., et al. Topical tenofovir, a microbicide effective against HIV, inhibits herpes simplex virus-2 replication. *Cell Host Microbe.* 2011; 10(4): 379–89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.08.015>
67. Gibas K.M., van den Berg P., Powell V.E., Krakower D.S. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs.* 2019; 79(6): 609–19. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01108-x>