

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

\*К.Е.Новак, \*А.О.Никифорова, \*\*Т.Ингабире, \*\*Е.Б.Зуева, \*\*А.Н.Щемелев, \*\*\*Е.В.Эсауленко, \*\*А.В.Семенов

## OPTIMIZATION OF PREVENTION OF HIV-1 DRUG-RESISTANCE MUTATION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH VIROLOGIC AND ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) FAILURE

\*K.E.Novak, \*A.O.Nikiforova, \*\*T.Ingabire, \*\*E.B.Zueva, \*\*A.N.Schemelev, \*\*\*E.V.Esaulevko, \*\*A.V.Semenov

\*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, \*\*Санкт-Петербургский научно — исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, [infection-gpmu@mail.ru](mailto:infection-gpmu@mail.ru)

По данным на 2019 г., среднее количество пациентов с резистентностью к АРВТ по регионам Российской Федерации составило 6—10%. Цель исследования: изучить данные о резистентности ВИЧ у пациентов в Ленинградской области, получавших стандартные схемы АРВТ, определить наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости для оптимизации мер профилактики развития резистентности ВИЧ. Результаты получены методом ретроспективного анализа 61 истории болезни, пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция и развившейся лекарственной устойчивостью на фоне приема АРВТ в 2018 г., определенной методом генотипирования вируса иммунодефицита человека. Резистентность к АРВТ выявлена у 74,6% мужчин и 25,4% женщин, средний возраст — 40,5 лет. В 40,5% АРВТ была начата безотлагательно. До начала АРВТ у 42,8% вирусная нагрузка — 100—500 тысяч копий/мл, у 59,5% количество СД4+ лимфоцитов меньше 50. Коморбидные заболевания: хронический вирусный гепатит С (25,0%), В (8,3%). ВИЧ-ассоциированные заболевания: туберкулез 28,6%, 15,9% — токсоплазмоз головного мозга, 15,9% — грибковые инфекции. У 69,0% первой стандартной схемой АРВТ была тенофовир (ТДФ), ламивудин (ЗТС), эфавиренц (ЕФВ). Выявлены наиболее часто встречающиеся мутации вируса среди НИОТ 42,0% — К65R, ННИОТ 30,3% — G190S. В связи с этим у 40,5% была изменена схема на азидотимидин (АЗТ)/ламивудин (ЗТС) лопинавир / ритонавир (LPV/r) и у 35,8% на азидотимидин (АЗТ) / дамибудин (ЗТС) атазанавир / ритонавир (ATV/r). У 69,5% не было обнаружено предрасполагающих факторов к развитию лекарственной устойчивости ВИЧ (низкий уровень приверженности к АРВТ, прерывание схем лечения). После смены терапии все пациенты достигли вирусологической и клинической эффективности. В целях профилактики развития лекарственной устойчивости ВИЧ необходимо обеспечить доступ к современным препаратам с минимальными нежелательными эффектами. Оптимизировать стандартные схемы АРВТ, учитывая наиболее часто встречающиеся мутации к АРВ-препаратам.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, резистентность, мутации, антиретровирусная терапия

2019 data analysis suggests that the pooled prevalence of resistance to antiretroviral drugs by regions of the Russian Federation has been estimated at 6 to 10%. Purpose of the study: Analysis of HIV drug resistant mutations (DRMs) database in HIV patients receiving antiretroviral therapy (ART) in Leningrad region, to identify the most frequent drug resistance mutation. The results were obtained from a retrospective analysis of 61 cases of diagnosed HIV positive patients on ART with a development of drug resistance in 2018, using genotypic assays based on determination of nucleotide sequence of regions. DRMs have been 74.6% of men and 25.4% of women with an average age of 40.5 years. ART has been initiated immediately in 40.5% of cases initiating ART, viral load was  $1-5 \times 10^4$  copies/ml in 42.8% of patients and CD4+ cell counts less than 50 cells/ $\mu$ L in 59.5%. Some of the most comorbidities were hepatitis diseases: hepatitis C (HCV) — 25.0%, hepatitis B (HBV) — 8.3% and AIDS-associated (AIDS-defining) illness: tuberculosis (TB) — 28.6%, toxoplasmosis of the brain — 15.9%, fungal infections — 15.9%. The first line antiretroviral regimens used by 69.0% of patients were: the ART containing Tenofovir (TDF), Lamivudine (LVL), and Efavirenz (EFV). Detected the most frequent NRTI-associated mutations: K65R — 42.0% and NNRTI-resistant mutants: G190S — 30.3%. To that end, the antiretroviral regimen has been changed to azidotimidine (AZT)/lamivudine (3TC) lopinavir/ritonavir (LPV/r) for 40.5% of the cases and to azidotimidine (AZT) / lamivudine (3TC) atazanavir / ritonavir (ATV/r) for 35.8%. In 69.5% of cases, there were no predictors of HIV drug-resistance mutations (low adherence, treatment interruption). After changing antiretroviral therapy, all patients improved rates of virologic and clinical efficacy. In order to prevent the development of HIV drug resistance, access to modern drugs with minimum side effects is needed. Optimize standard ART regimens, taking into account the most frequent antiretroviral drug resistance mutations.

**Keywords:** HIV infection, resistance, mutations, antiretroviral therapy

**Актуальность.** Проблема лекарственной устойчивости ВИЧ на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных для всех специалистов,

принимающих участие в диагностике, лечении и эпидемиологическом мониторинге ВИЧ-инфекции. Многие лабораторные и клинические центры приобрели

оборудование для генотипирования ВИЧ и применяют этот метод на практике. Молекулярная изменчивость ВИЧ является результатом большого числа ошибок при репликации вируса, высоких темпов мутации и рекомбинации фермента обратной транскриптазы. Введение антиретровирусной терапии (АРВТ) значительно улучшает прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, однако высокие темпы эволюции вируса и неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ приводят к накоплению с течением времени мутаций лекарственной устойчивости [1]. Резистентность ВИЧ — одна из основных проблем антиретровирусной терапии (АРВТ), широко применяемой в последние годы для лечения ВИЧ-инфицированных. В 2019 г. в России получали антиретровирусную терапию 534 990 пациентов. Охват лечением составил 48,5% от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция и 68,9% от числа состоявших на диспансерном наблюдении. За 2019 г. 116 510 инфицированных ВИЧ были впервые взяты на антиретровирусную терапию. По разным причинам терапию прерывали 36 703 больных, что, несомненно, является одной из возможных причин развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) [2].

При развитии устойчивости более чем к одной группе препаратов возможности выбора режимов АРВТ значительно сокращаются, а схемы терапии II—III линии обычно обладают более низкой эффективностью, безопасностью и более высокой стоимостью [3]. В связи с этим изучение спектра и частоты встречаемости мутаций, приводящих к возникновению резистентности к антиретровирусным препаратам, позволяет изменить подходы к назначению АРВТ для повышения эффективности и профилактики дальнейшего развития резистентности как основной причины неудач терапии ВИЧ-инфицированных, что является крайне важной задачей здравоохранения [4].

**Цель.** На основании изученных данных о резистентности ВИЧ у пациентов в Ленинградской области определить наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости ВИЧ при применении стандартных схем АРВТ для оптимизации мер профилактики развития резистентности ВИЧ.

**Материалы и методы.** В исследование включен 61 пациент, наблюдавшийся в ГКУЗ Ленинградской областной «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в 2018 г. с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция и развившейся лекарственной устойчивостью на фоне приема АРВТ. Данные пациенты были направлены для определения лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРВТ в течение 2—3 лет. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Определение вирусной нагрузки ВИЧ выполнялось с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1. Чувствитель-

ность тест-систем составляла соответственно 40 копий/мл, что соответствует требованиям валидации. Анализ мутаций фармакорезистентности ВИЧ выполнялся с использованием набора реагентов АмплиСенс-HIV-Resist-Seq. Генотипирование (оценка рекомбинации) в онлайн-инструментах REGA HIV subtyping tool. Для создания профиля лекарственной устойчивости использовалась программа анализа мутаций HIVdb Program: Sequence Analysis Стэнфордского университета. Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитометре BD FACSCanto II.

**Результаты исследования и обсуждение:** в группе наблюдавшихся пациентов было 74,6% мужчин, 25,4% женщин. Средний возраст составил  $40,5 \pm 5,3$  лет. Исходя из анамнестических данных, 69,5% пациентов не имели факторов, способствующих развитию резистентности, таких как самостоятельное прерывание или нарушение режима приема антиретровирусных препаратов (низкая приверженность), боязнь стигмы и дискриминации и т.п., что могло привести к прогрессированию заболевания, развитию оппортунистических инфекций.

На момент обращения к врачу-инфекционисту за медицинской помощью первично установленный диагноз ВИЧ-инфекции соответствовал поздним стадиям заболевания. На стадии IV А ВИЧ-инфекция была диагностирована у 42,4% пациентов, IV Б стадия — у 30,5% и стадия IV В — у 27,1%.

Общность путей передачи при ВИЧ-инфекции и вирусных парентеральных гепатитов приводит к развитию сочетанной инфекции — хронический гепатит С и / или В и ВИЧ-инфекция. В большинстве случаев в первую очередь диагностируются хронические гепатиты, особенно при декомпенсации функций печени, прогрессирующих на фоне ко-инфицирования и употребления инъекционных наркотиков [5, 6]. Именно субкомпенсация и декомпенсация цирроза печени является причиной госпитализации пациентов, а также при необходимости коррекции данных состояний на совместимость лекарственных препаратов с антиретровирусной терапией [7, 8]. В нашем исследовании особое место в коморбидности у пациентов занимают хронические вирусные гепатит В (8,3%) и С (25,0%). Кроме поражения печени, наиболее часто встречались заболевания других органов желудочно-кишечного тракта (18,3%): панкреатиты различного генеза, холецистит и желчнокаменная болезнь, острые и хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки. Так как у всех исследуемых пациентов диагноз ВИЧ-инфекции был установлен на стадии вторичных заболеваний (IV стадия), клинические проявления были обусловлены различными оппортунистическими инфекциями, такими как легочный туберкулез (28,6%), пневмоцистная пневмония (7,9%), токсоплазмоз головного мозга (15,9%), орофарингеальный кандидоз (15,9%), ВИЧ-ассоциированные энцефалопатии (12,7%). Больше половины пациентов имело высокую вирусную нагрузку и почти у трех четвертых исследуемых показатель CD4+ составил менее 100 в мл, что объясняет

наличие ВИЧ-ассоциированных заболеваний на фоне иммунного дефицита [9]. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у наблюдаемых пациентов обусловила и позднее назначение антиретровирусной терапии, причем 38,6% стали получать АРВТ безотлагательно, 15,9% — через год, 9,1% — через 2 года, 4,5% — через 3 и 6 лет. По данным литературы, раннее начало антиретровирусной терапии снижает частоту развития оппортунистических инфекций и смертность среди ВИЧ-инфицированных [10, 11].

У длительно пролеченных пациентов прогрессивная коррекция соотношения CD4: CD8 является исключительно результатом восстановления CD4, так как количество Т-клеток CD8 остается постоянным. Более раннее начало АРТ способствует более быстрой нормализации соотношения CD4:CD8 по сравнению с поздним началом лечения [12].

На основании филогенетического анализа показано, что в обследованной группе пациентов преобладал ВИЧ-1 субтипа А1 (86,7%) и на втором месте остается субтип В и составляет долю 10,7%, также 1% случаев связан с рекомбинантной формой CRF06\_srx, что соответствует данным о преимущественном распространении IDU-A субтипа в Северо-Западном регионе Российской Федерации (РФ). Зарегистрированы также субтипы С, G, F1 и варианты CRF02AG и CRF03\_AB, однако они редки для нашего региона [13].

Первой линией АРВТ у анализируемых пациентов были: у 29 человек — тенофовир (ТДФ), ламивудин (ЗТС), эфавиренц (ЕФВ), у 8 — азидотимидин (АЗТ) / ламивудин (ЗТС) и эфавиренц (ЕФВ), у 2 — АЗТ/ЗТС, атазанавир (АТВ) и абакавир (АВС)/ЗТС, ЕФВ, у 1 — ТДФ, ЗТС, ЕФВ и АЗТ/ЗТС, лопинавир / ритонавир (LPV/r). Образцы плазмы крови всех пациентов были направлены на определение лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРВТ (вирусная нагрузка >50 МЕ/мл после 6 месяцев АРВТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса).

При оценке мутаций лекарственной устойчивости были выявлены мутации резистентности к каким-либо препаратам. Из них мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ): 42,0%, мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ): 30,3%.

Наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективной АРВТ представлены в таблице.

Таблица

Резистентность ВИЧ к АРВП в Ленинградской области в 2018 г.

Тип препарата	Мутации	Встречаемость мутации (%)
НИОТ	K65R	42,0%
	M184V	40,0%
ННИОТ	G190S	30,3%
	K101E	21,3%

Наиболее распространенные резистентность-ассоциированные мутации в гене обратной транскриптазы (ОТ) в 2018 г.: K65R была доминантной мутацией в данном исследовании и встречалась с частотой 42,0%, реже обнаруживалась мутация M184V — в 40,0%.

K65R снижает чувствительность ко всем НИОТ, если они не комбинированы с ZDV, что сокращает возможности дальнейшего применения схем на основе НИОТ, повышает чувствительность к ZDV и M184V является мутацией к ламивудину (ЗТС) [14]. G190S является доминантной мутацией ННИОТ-резистентности, определенной в нашем исследовании. K101E четвертая, наиболее распространенная мутация, и вторая по частоте среди ННИОТ-мутаций резистентности. Мутация K101E также препятствует связыванию сразу нескольких препаратов (перекрестная устойчивость) и способна вызвать высокий уровень устойчивости к невирапину (NVP), средний — к эфавиренцу (ЕФВ), также снижает чувствительность к этравирину (ЕТР) [15, 16].

Возникновение лекарственной резистентности зависит от совокупного барьера. Назначение препаратов с низким генетическим барьером (примерное число мутаций, необходимых для вирусологической неудачи), к которым относятся все нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, повышает риск развития резистентности не только к этой группе, но и к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Однако наиболее часто встречающиеся мутации ВИЧ среди рассмотренных историй болезни являются мутациями к НИОТ и ННИОТ.

Механизм действия НИОТ заключается в ингибировании обратной транскриптазы, что приводит к остановке синтеза комплиментарной ДНК (кДНК) и прекращению образования новых вирусных частиц. НИОТ активны в Т-клетках и макрофагах, ингибируют репликацию ВИЧ на ранних стадиях. Существует два пути формирования резистентности: блокирование присоединения молекул НИОТ или вырезание уже имеющихся молекул из комплиментарной ДНК, что затрагивает активный центр обратной транскриптазы и создает помехи для вхождения в него молекул лекарства. Механизм действия мутации ННИОТ G190S состоит в изменении трехмерной структуры фермента таким образом, что присоединение молекулы ингибитора становится затруднительным, при этом ферментативные свойства обратной транскриптазы не страдают [17].

При обнаружении мутаций ВИЧ к АРВТ встает вопрос о смене схемы терапии. Необходимо сделать замену как можно раньше, так как даже невысокий уровень репликации вируса может привести к формированию множественно устойчивых штаммов вируса, при этом чем ниже вирусная нагрузка на момент изменения схемы, тем выше вероятность ее успеха. При выборе препаратов новой схемы, необходимо учитывать уровень генетического барьера, так же можно сделать замену на препараты более нового поколения. Например, прием ННИОТ второго поколения, которые обладают особой гибкостью молеку-

лы, позволяет им связывать активный центр фермента с уже имеющейся устойчивостью [17]. Назначение ингибиторов протеазы (ИП), которые в большинстве случаев имеют высокий генетический барьер, уменьшает риск развития резистентности. Ритонавир используется в виде комбинированной терапии. Такое комбинированное лечение известно как высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). Он является ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, в результате чего резистентность редко формируется. Однако препарат обладает побочными эффектами: снижение массы тела, диспепсические расстройства, бессонница, гематологические реакции. Возможно включить в стандартные схемы ингибиторы интегразы (ИИ), такие как элвитегравир и ралтегравир. Они блокируют перенос цепи ДНК, действуют на конечный этап деятельности фермента — интегразы. Основной их побочный эффект — диспепсические расстройства.

Всем наблюдаемым нами пациентам была проведена смена терапии с дальнейшим клиническим улучшением и вирусологической эффективностью: 40,5% поучили измененную терапию в виде азидотимидин (AZT) / дамовудин (ЗТС) лопинавир / ритонавир (LPV/r) и 35,8% азидотимидин (AZT) / дамовудин (ЗТС) атазанавир / ритонавир (ATV/r). Учитывая высокую стоимость проведения определения мутаций ВИЧ к препаратам АРВТ путем генотипирования, нецелесообразно рутинно проводить это исследование до назначения антиретровирусной терапии. Ранее авторами разработана модель суммарного балла риска развития резистентности. В процессе построения модели анализируются наиболее значимые показатели, достоверно связанные с резистентностью таких факторов, как социальный статус пациента, стадия заболевания, употребление наркотиков / алкоголя во время приема АРТ, группа применяемых АРВП, приверженность к лечению, длительность инфицирования, уровень CD4-лимфоцитов. Балльная оценка риска предусматривает, что при суммарном балле риска, не превышающем 5 баллов, риск резистентности минимален, при суммарном балле риска в диапазоне 6—8 баллов он существенно увеличивается, а при значениях более 8 баллов риск развития резистентности значителен [18]. Применение оценки риска развития резистентности позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать формирование лекарственной устойчивости ВИЧ.

**Заключение.** У наблюдаемых нами пациентов 2018 г. наиболее распространенными мутациями резистентности к АРВП среди НИОТ являются M184V, K65R, а среди ННИОТ G190S и K101E.

В целях профилактики развития лекарственной устойчивости ВИЧ необходимо обеспечить доступ к современным комбинированным препаратам с минимальными нежелательными эффектами. Оптимизировать стандартные схемы АРВТ, учитывая наиболее часто встречающиеся мутации к АРВ-препаратам. Снизить процент стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ, начать реализацию программ по реадaptации в семье и обществе.

1. Чурина М.А. [и др.]. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ в Архангельске // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8. № 4. С. 93-94.
2. Справка: ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г [Электр. ресурс] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 2019. 31 Декабря. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (дата обращения: 31.12.2019).
3. Покровский В.В. Лекции по ВИЧ-инфекции / Под ред. В.В.Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2018. С. 57-70.
4. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults // HIV Medicine. 2008. Vol. 9. № 2. P. 65-71.
5. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 47-52.
6. Цыкин Д.Б. [и др.]. Изменения внутренних органов при нарко- и токсикоманиях // Советская медицина. 1991. Т. 54. № 3. С. 78-80.
7. Ермак Т.Н. [и др.]. Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных с ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 11. С. 19-24.
8. Леванович В.В. [и др.]. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей. СПб.: Изд-во Н-Л., 2012. 496 с.
9. Беляков Н.А. [и др.]. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2016 году. Аналитический обзор. СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2017. 52 с.
10. Барлетт Дж. [и др.]. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. М.: ГРАНАТ, 2013. 696 с.
11. Te-Yu L. [et al]. Clinical features of acute human immunodeficiency virus infection in Taiwan: A multicenter study // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2019. Vol. 52. P. 700-709.
12. Lu W. [et al]. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients // J Int AIDS Soc. 2015. Vol. 18. № 1. 20052. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.20052>
13. Лаповок И.А. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987—2015 гг. // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 11. С. 44-49.
14. Лебедева Н.Н. [и др.]. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10. № 4. С.67-75.
15. Johnson V. A., Brun-Vésinet F., Clotet B. et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 // Topics in HIV Medicine. 2010. Vol. 18. № 5. P. 156-163.
16. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009. Vol. 64. № 5. P. 910-928.
17. Weinstock H.S., Zaidi I., Heneine W. et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities // Journal of Infectious Diseases. 2004. Vol. 189. № 12. P. 2174-2180.
18. Сизова Н.В., Губа З.В. Прогнозирование риска развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам при назначении первой схемы ВААРТ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8. № 3. С. 45-52.

#### References

1. Churina M.A. [et al]. Mutatsii lekarstvennoy ustoychivosti VICH-1 u patsientov s virusologicheskoy neeffektivnost'yu ARVT v Arkhangel'ske [HIV-1 drug-resistance mutation in patients with virologic and antiretroviral therapy (ART) failure in Arkhangelsk]. VICH-infektsiya i immunosupressii, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 93-94.

2. Spravka: VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 g. [Reference: HIV infection in the Russian Federation in 2019]. Federal'nyy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Tsentral'nogo NII epidemiologii Rospotrebnadzora. 2019. 31 Dekabrya. Available at: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2020/02/VICH-infektsiya-v-Rossiyskoj-Federatsii-na-31.12.2019.pdf> (accessed: 31.12.2019).
3. Pokrovskiy V.V. Lektsii po VICH-infektsii [HIV infection Lectures]. Moscow, 2018, pp. 57-70.
4. Clumeck N., Pozniak A., Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 65-71.
5. Novak K.E. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika subkompensirovannogo i dekompensirovannogo tsirroza pecheni virusnoy etiologii [Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology]. *Pediatr*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 47-52.
6. Tsykin D.B. [et al]. Izmeneniya vnutrennikh organov pri narko- i toksikomaniyakh [Changes of internal organs after drug and substance abuse]. *Sovetskaya meditsina*, 1991, vol. 54, no. 3, pp.78-80.
7. Ermak T.N. [et al]. Sovremennoe techenie pnevmotsistnoy pnevmonii u bol'nykh s VICH-infektsiey [Pneumocystis pneumonia in patients with HIV-infection]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2011, vol 83, no. 11, pp. 19-24.
8. Levanovich V.V. [et al]. VICH-infektsiya na rubezhe vekov [HIV infection at the turn of the century]: Rukovodstvo dlya vrachey vsekh spetsial'nostey. St. Petersburg, 2012, p. 496.
9. Belyakov N.A. [et al]. VICH-infektsiya i komorbidnye sostoyaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge RF v 2016 godu. [HIV infection and comorbid conditions in the North-Western Federal district of the Russian Federation in 2016]. *Analiticheskiy obzor*. St. Petersburg, 2017, p. 52.
10. Bartlett Dzh. [et al]. Klinicheskie aspekty VICH-infektsii [Clinical aspects of HIV infection]. Rossiyskoe izdanie. Moscow, 2013, 696 p.
11. Te-Yu L. [et al]. Clinical features of acute human immunodeficiency virus infection in Taiwan: A multicenter study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2019, vol. 52, pp. 700-709.
12. Lu W. [et al]. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc.*, 2015, vol. 18, no. 1, 20052. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.20052>.
13. Lapovok I.A. [et al]. Molekulyarno-epidemiologicheskii analiz variantov VICH-1, tsirkulirovavshikh v Rossii v 1987—2015 gg. [Molecular and epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987—2015]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2017, vol. 89, no. 11, pp. 44-49.
14. Lebedeva N.N. [et al]. Indikatory rannego preduprezhdeniya lekarstvennoy ustoychivosti VICH i ikh otsenka v nekotorykh regionakh Rossii [HIV-drug resistance early warning indicators and their assessment in some regions of Russia]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 67-75.
15. Johnson V.A., Brun-Vésinet F., Clotet B. et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in HIV Medicine*, 2010, vol. 18, no. 5, pp. 156-163.
16. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, no. 5, pp. 910-928.
17. Weinstock H.S., Zaidi I., Heneime W. et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1- infected persons in 10 US cities. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, vol. 189, no. 12, pp. 2174-2180.
18. Sizova N.V., Guba Z.V. Prognozirovaniye riska razvitiya rezistentnosti VICH k antiretrovirusnym preparatam pri naznachenii pervoy skhemy VAART [Forecasting the risk of the development of VHI resistance against antiretroviral drugs upon prescribing the first HAART regimen]. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 45-52.