

ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ЭЛСУЛЬФАВИРИНУ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.А. Кириченко¹, Д.Е. Киреев¹, А.В. Кравченко¹, А.В. Покровская^{1,2}, У.А. Куимова¹, Н.В. Сизова^{3,4}, С.О. Майорова³, Д.А. Гусев^{5,6}, В.В. Покровский¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvitegravir and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients

A.A. Kirichenko¹, D.E. Kireev¹, A.V. Kravchenko¹, A.V. Pokrovskaya^{1,2}, U.A. Kuimova¹, N.V. Sizova^{3,4}, S.O. Mayorova³, D.A. Gusev^{5,6}, V.V. Pokrovsky¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia

³ Saint-Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

⁵ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать частоту встречаемости мутаций резистентности к элсульфавирину и оценить эффективность его применения среди ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема антиретровирусных препаратов, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 578 больных ВИЧ-инфекцией, которые были распределены в 3 группы. Первая группа состояла из 354 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, для которых были получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 в рамках рутинного тестирования на лекарственную устойчивость. Вторая исследуемая группа включала 111 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов, обследованных на лекарственную устойчивость перед назначением антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин. Третья исследуемая группа включала 113 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема антиретровирусных препаратов, каждому из которых была назначена схема антиретровирусной терапии, содержащая элсульфавирин, без предварительного теста на лекарственную устойчивость. Период наблюдения за пациентами второй и третьей группы, получившими лечение, составил 24 недели. Для оценки

Abstract

The aim of the study: to analyze the prevalence of resistance mutations to elvitegravir and to evaluate the effectiveness of it among HIV-infected treatment-naïve patients in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 578 patients with HIV infection, which divided into 3 groups. The first group is 354 HIV-infected treatment-naïve patients for whom HIV-1 nucleotide sequences were obtained as part of routine drug resistance testing. The second study group included 111 HIV-infected treatment-naïve patients, tested for drug resistance before the antiretroviral therapy containing elvitegravir. The third study group included 113 HIV-infected treatment-naïve patients, each of whom was assigned a treatment regimen containing elvitegravir without prior drug resistance testing. The observation period for patients of the second and third groups who received treatment was 24 weeks. To assess the effectiveness of antiretroviral therapy in patients, viral load, CD4+ T-cell counts, and adherence to therapy were assessed. HIV-1 subtypes and drug resistance mutations were determined using the Stanford HIV Resistance Database (v. 8.9-1). To clarify the results of subtyping, phylogenetic analysis of nucleotide sequences was carried out using the MEGA program (v. 6.0).

Results. The prevalence of mutations associated with decreased susceptibility to elvitegravir among HIV-infected treatment-naïve patients was 1.7% and 4.5% for the first

эффективности антиретровирусной терапии у пациентов оценивались вирусная нагрузка, количество CD4⁺-лимфоцитов и приверженность терапии. Для выявления мутаций резистентности и субтипирования ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1). Для уточнения полученных результатов субтипирования проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей с помощью программы MEGA (v. 6.0).

Результаты. Уровень распространения мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к элсульфавирину, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов составил 1,7% и 4,5% для первой и второй группы пациентов соответственно. У всех пациентов были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно результатам доклинических исследований, не может вызвать лекарственную устойчивость к препарату. Применение элсульфавирина в реальной клинической практике среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, продемонстрировало хорошую вирусологическую и иммунологическую эффективность препарата. В результате 24 недель терапии у пациентов второй группы не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса. Среди пациентов третьей группы у 6 пациентов (5,3%) был установлен вирусологический неуспех терапии, связанный с резистентностью вируса к применяемой схеме. У всех пациентов с вирусологическим неуспехом был выявлен профиль мутаций резистентности, ассоциированный с высоким уровнем лекарственной устойчивости к одному из препаратов применяемой схемы, ламивудину. Кроме того, у 1 пациента была выявлена комбинация мутаций, снижающая чувствительность к элсульфавирину, и у 4 пациентов были выявлены мутации, которые способны снижать чувствительность к элсульфавирину в комбинации с другими мутациями.

Заключение. Низкий уровень распространения мутаций, ассоциированных со снижением восприимчивости к элсульфавирину, и отсутствие комбинаций мутаций позволяют прогнозировать успешное применение препарата для российских пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов. Зарегистрированные случаи вирусологического неуспеха антиретровирусной терапии сложны в интерпретации в отношении элсульфавирина в связи с отсутствием точного перечня мутаций и их комбинаций, и ассоциаций со степенью устойчивости к нему. Данное исследование впервые описывает профили мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей элсульфавирин, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения профиля резистентности к препарату *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, элсульфавирин, лекарственная устойчивость.

Введение

Благодаря применению антиретровирусной терапии (АРТ) удается повысить продолжительность и качество жизни и снизить смертность пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а также замедлить скорость его

and second groups of patients, respectively. All of the patients have only single resistance mutations which, according to the results of preclinical studies, cannot cause drug resistance. The use of elvitegravir in real clinical practice among treatment-naïve patients has demonstrated good virological and immunological efficacy of the drug. As a result of 24 weeks of therapy in patients of the second group, no treatment ineffectiveness, and the development of drug resistance were observed. Among the patients of the third group, 6 patients (5.3%) have the virological failure of therapy associated with the resistance to the used drugs. All patients with virological failure had a resistance mutation profile associated with a high level of drug resistance to one of the drugs in the treatment regimen, lamivudine. Additionally, 1 patient had a combination of mutations that reduce susceptibility to elvitegravir, and 4 patients had mutations that can reduce susceptibility to elvitegravir in combination with other mutations.

Conclusion. The low prevalence of mutations associated with a decrease in susceptibility to elvitegravir and the absence of combinations of mutations make it possible to predict the successful use of this drug for Russian treatment-naïve patients. Reported cases of virological failure of antiretroviral therapy are difficult to interpret in the context of elvitegravir due to the lack of an exact list of mutations and their combinations, and associations with the degree of resistance to it. This study describes for the first time the mutation profiles in patients with virological failure of therapy containing elvitegravir and demonstrates the necessity of the further study of drug resistance profile to drug *in vitro* and *in vivo*.

Key words: HIV-1, ART, NNRTI, elvitegravir, drug resistance.

распространения. Современная АРТ представляет собой комбинацию из нескольких антиретровирусных препаратов (АРВП), подавляющих размножение ВИЧ, действуя на разные этапы его жизненного цикла. Несмотря на высокую эффективность современных схем АРТ, значительная

часть пациентов в ходе лечения сталкиваются с проблемой возникновения мутаций резистентности ВИЧ к АРВП, являющихся причиной развития лекарственной устойчивости (ЛУ) к ним.

Среди современных АРВП наиболее подвержены формированию мутаций ЛУ, в силу особенностей фармакокинетики, препараты класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), которые являются одним из важнейших компонентов схем АРТ [1, 2].

Механизм противовирусного действия препаратов данного класса заключается в инактивации каталитической активности фермента обратной транскриптазы ВИЧ-1 путем связывания с определенным участком фермента, так называемым ННИОТ-связывающим карманом (NNRTI binding pocket, NNRTI BP), который влияет на геометрию активного сайта фермента и препятствует синтезу вирусной ДНК. Этот участок формируется аминокислотами большой субъединицы: L100, K101, K103, V106, T107, V108, V179, Y181, Y188, V189, G190, F227, W229, L234, Y318 и аминокислотным остатком E138 малой субъединицы обратной транскриптазы ВИЧ-1. Мутации именно в этих аминокислотных позициях обычно приводят к снижению восприимчивости вируса к АРВП данного класса [3, 4].

Класс ННИОТ включает в себя препараты первого поколения: невирапин (NVP) и эфавиренз (EFV), и второго поколения: этравирин (ETR), рилпивириин (RPV), доравирин (DOR) и элсульфавирин (ESV) [3, 5, 6]. ННИОТ первого поколения имеют низкий генетический барьер к появлению мутаций резистентности вируса из-за своей жесткой структуры, достаточно одной замены для уменьшения сродства препарата к обратной транскриптазе ВИЧ-1 и возникновения ЛУ. Кроме того, мишенью для большинства ННИОТ первого поколения является один и тот же участок фермента, ННИОТ-связывающий карман, что приводит к перекрестной резистентности вируса и ограничивает доступные терапевтические возможности для пациента [3, 5, 7]. Также следует отметить наличие неблагоприятного профиля нежелательных явлений (НЯ) у ННИОТ первого поколения, что приводит к снижению приверженности пациентов терапии и возникновению мутаций резистентности ВИЧ-1.

Для решения этих проблем были разработаны ННИОТ второго поколения. Эти препараты имеют более высокий генетический барьер из-за своей гибкой конфигурации молекулы, благодаря которой они могут адаптироваться к мутациям внутри ННИОТ-связывающего кармана. Они сохраняют активность против большинства единичных точечных мутаций [8]. Кроме того, ННИОТ второго поколения имеют более длительный период полураспада, меньшее количество лекарственных вза-

имодействий и более благоприятные профили НЯ, что позволяет пациентам принимать их в течение длительного времени и соблюдать необходимый режим их приема [9].

Одним из ННИОТ второго поколения является российский препарат ESV (Элпида®), разработанный компанией «Вириом» в партнерстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош» для лечения ВИЧ-инфекции. Пероральная лекарственная форма ESV для лечения пациентов с ВИЧ-1 в составе комбинированной АРТ была одобрена в России в 2017 г., включена в «Рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ» в составе АРТ первой линии и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [10 – 12].

ESV имеет высокую способность связывания с обратной транскриптазой ВИЧ-1 даже в условиях её конформационных изменений, вызванных мутациями. Это формирует уникальный профиль резистентности, отличный от других препаратов этого же класса. В доклинических исследованиях было установлено, что препарат обладает более высоким генетическим барьером по сравнению с другими препаратами класса ННИОТ. Для появления значимого уровня лекарственной устойчивости требуется комбинация как минимум из двух или более мутаций. Так, согласно результатам доклинических исследований варианты вируса с пониженной восприимчивостью к препарату содержали комбинацию основных мутаций V106A/I + F227C с одной или несколькими мутациями: A98G, V108I, E138K, Y181C, M230L, P236L и комбинацию V106I + Y188L, которая часто сопровождалась мутациями L100I, E138K, Y181C [4, 9, 13].

Было установлено, что препарат обладает широким спектром противовирусной активности к различным вариантам и клиническим изолятам ВИЧ-1, в том числе устойчивым к другим препаратам класса ННИОТ, что позволит эффективно применять его как для пациентов без опыта АРТ, так и для пациентов, столкнувшихся с вирусологическим неуспехом терапии, в том числе содержащей АРВП того же класса. Противовирусная активность соединения VM-1500A (активный метаболит ESV) продемонстрирована на панели из 50 рекомбинантных вирусов, полученных от пациентов с опытом применения терапии, содержащей ННИОТ, и высоким уровнем ЛУ к EFV. Наиболее часто встречающимися в этой панели были мутации A98G/S, L100I, K101E, K103N/R/S, V106A/I, V108I, V179D/I, Y181C, Y188L, G190A/S, P225H и M230L [14].

Также в исследованиях *in vitro* на клетках линии MT-4, инфицированных ВИЧ-1 с мутациями (V106A, G190A, L100I + K103N и K103N + Y181C),

ассоциированными с устойчивостью к препаратам класса ННИОТ, было показано, что соединение VM-1500A эффективно подавляет репликацию ВИЧ-1 [14].

Результаты клинических исследований ESV в сочетании с двумя препаратами класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), тенофовиром (TDF) и эмтрицитабином (FTC) продемонстрировали устойчивую (на протяжении 48 недель), не уступающую вирусологическую и иммунологическую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с аналогичной наиболее часто применяемой в РФ схемой АРТ, содержащей EFV, у пациентов, ранее не получавших АРВП [4, 15]. В течение второго года исследования (48 – 96 недели АРТ) была показана сохраняющаяся высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность, а также безопасность терапевтического режима, включавшего ESV в комбинации не только с TDF + FTC, но и другими сочетаниями препаратов группы НИОТ: TDF + ламивудин (ЗТС), абакавир (ABC) + ЗТС, зидовудин (ЗДВ) + ЗТС [11].

Следует отметить, что, помимо пероральной лекарственной формы, существует пролонгированная инъекционная форма препарата VM1500A LAI исходного соединения VM-1500A, прошедшая первую стадию клинических исследований в России [12]. Особенно важна эта разработка в отношении повышения приверженности терапии пациентами, что, в свою очередь, уменьшит случаи развития ЛУ к препарату.

До настоящего момента публикаций, описывающих распространенность мутаций резистентности к ESV, не было.

Таким образом, на фоне активного внедрения препарата в предпочтительные схемы АРТ первой линии в РФ представляло интерес изучить распространенность мутаций ЛУ к препарату и оценить эффективность его применения у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования – анализ частоты встречаемости мутаций резистентности к ESV и оценка эффективности его применения у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема АРВП, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Выборка и основные характеристики пациентов

В исследование были включены 578 больных ВИЧ-инфекцией, которые были распределены в 3 группы.

Первая группа состояла из 354 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема

АРВП, для которых были получены нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 в рамках рутинного тестирования на ЛУ за период 2017 – 2019 гг. Для данной группы пациентов первые положительные результаты иммунного блоттинга (ИБ) были получены в 1997 – 2017 гг., для значительной части (82,2%) в 2014 – 2019 гг. В группе преобладали пациенты мужского пола (233; 65,8%). Средний возраст пациентов на момент забора крови для проведения тестирования на ЛУ составил 34,9 лет, медиана 34 года. Среди пациентов, для которых путь инфицирования ВИЧ-1 был известен (234 пациента), наиболее частым, в 69,2% случаев, являлся половой путь: для 44,9% пациентов гетеросексуальный, для 3% гомосексуальный и для 21,4% без уточнения. Реже, в 27,4% случаев, пациенты заразились в результате парентерального употребления наркотиков, в единичных случаях были зарегистрированы заражение в результате пребывания в нозокомиальном очаге (1,7%), вертикальный путь передачи (1,3%) и заражение при переливании крови (0,4%). Исследуемая группа включала пациентов из всех федеральных округов (ФО): Центрального (186; 52,5%), Приволжского (93; 26,3%), Северо-Западного (20; 5,6%), Уральского (15; 4,2%), Дальневосточного (13; 3,7%), Южного (8; 2,3%), Северо-Кавказского (7; 2%) и Сибирского (4; 1,1%).

Вторая исследуемая группа включала 111 ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема АРВП, обследованных перед назначением терапии, содержащей ESV. Пациенты данной группы состояли на наблюдении в Специализированном научно-исследовательском отделе по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии в Москве. Период наблюдения за пациентами, получившими лечение, составил 24 недели. У большинства ВИЧ-инфицированных (79,3%) данной группы результаты первого положительного ИБ были получены в период 2014 – 2019 гг. В исследуемую группу вошли 83 (74,8%) пациентов мужского пола и 28 (25,2%) женского пола. Средний возраст пациентов на момент забора крови для проведения теста на ЛУ составил 35,2 лет, медиана 33 года. Среди ВИЧ-инфицированных с известными путями передачи (107 человек) преобладал половой путь – 92,5% (40,2% без уточнения, 28% гетеросексуальный, 24,3% гомосексуальный), реже, в 7,5% случаев, заражение произошло в результате парентерального употребления наркотиков. Исследуемая группа включала пациентов из всех ФО: Центрального (52; 46,8%), Приволжского (19; 17,1%), Северо-Западного (4; 3,6%), Уральского (7; 6,3%), Дальневосточного (2; 1,8%), Южного (12; 10,8%), Северо-Кавказского (7; 6,3%) и Сибирского (5; 4,5%). По результатам генотипирующего теста принималось решение о включении пациента в ис-

следование. Так, в случае наличия хотя бы одной основной мутации, ассоциированной с ЛУ к назначаемым препаратам, пациент исключался из исследования. В случае отсутствия основных или при наличии только дополнительных мутаций, ассоциированных с ЛУ к назначаемым препаратам, пациентам назначалась одна из схем АРТ: фосфазад (PhAZT) + ЗТС + ESV или TDF + ЗТС + ESV. Выбор НИОТ в схеме определялся в соответствии с рекомендациями по назначению PhAZT и TDF.

Третья исследуемая группа включала 113 ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не имевших опыта приема АРВП, каждому из которых была назначена одна из схем АРТ, в составе которой был ESV: 1) ZDV + ЗТС + ESV (1; 0,9%); 2) TDF + ЗТС + ESV (90; 79,6%); 3) TDF + FTC + ESV (21; 18,6%); 4) ABC + ЗТС + ESV (1; 0,9%). Нуклеозидная основа назначалась в зависимости от клинико-лабораторных показаний. Все пациенты состояли на наблюдении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в Санкт-Петербурге. Период наблюдения за пациентами после назначения терапии составил 24 недели. Для исследуемой группы первые положительные результаты ИБ были получены в 2000–2019 гг., преимущественно (83,2%) в 2014–2018 гг. Преобладали пациенты мужского пола (72; 63,7%). Средний возраст пациентов на момент назначения терапии составил 30,6 лет, медиана 31 год. Среди пациентов данной группы преобладали гетеросексуальный (69; 61,1%) и гомосексуальный (40; 35,4%) пути заражения, реже — парентеральный (4; 3,5%). Исследуемая группа включала пациентов только из Северо-Западного ФО.

Оценка эффективности проводимой терапии

Для оценки эффективности проводимой терапии у пациентов второй и третьей групп на каждом визите (0, 3, 6, 12, 24 недели терапии) оценивались следующие показатели: вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ, количество CD4 + -лимфоцитов, приверженность терапии.

Приверженность оценивали со слов пациентов, учитывая следующие критерии: прием более 95% предписанных врачом доз — высокая приверженность, прием 70–95% — средняя, менее 70% — низкая.

Вирусологическая эффективность терапии определялась на 24-й неделе терапии как два последовательных анализа ВН с интервалом 12 недель, результатом которых был неопределяемый уровень ВН (менее 50 копий/мл). Если уровень ВН превышал 1000 копий/мл, то лечение считали неэффективным.

Генотипирующий тест и его интерпретация

Генотипирующий тест проводился для всех пациентов первой группы, для всех пациентов

второй группы перед назначением терапии и для пациентов третьей группы в случае установления вирусологической неэффективности проводимого лечения.

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы, ВИЧ-1 были получены с использованием тест-системы «АмплиСенс®HIV-Resist-Seq» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Секвенирование очищенных фрагментов ДНК проводили с помощью генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (Life Technologies, США). Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версия 1.7.0) (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Все нуклеотидные последовательности прошли контроль качества, который был проведен с использованием инструмента WHO BCCfE HIVDR QC (http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/).

Для выявления мутаций резистентности ВИЧ-1 использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>). Мутациями, ассоциированными со снижением восприимчивости вируса к ESV, считали A98G, L100I, V106A/I, V108I, E138K, Y181C, Y188L, F227C, M230L, P236L, согласно результатам доклинических исследований и инструкции к применению препарата [4, 9, 13, 14].

Субтипирование

Субтипирование вируса проводилось для всех полученных нуклеотидных последовательностей с использованием базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 8.9-1) (<https://hivdb.stanford.edu/>). Для уточнения полученных результатов проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей с помощью программы MEGA (v. 6.0).

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были проанализированы распространенность субтипов ВИЧ-1 и частота встречаемости мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов первой группы, включающей 354 пациента без опыта применения АРВП, для оценки прогностической эффективности препарата среди пациентов, ранее не получавших лечение.

В результате субтипирования ВИЧ-1 большая часть вирусов была классифицирована как субсубтип A6 (283; 79,9%), генетический вариант, доминирующий в России и странах постсоветского пространства [16, 17]. Распределение других генетических вариантов было следующим: субтипы В

(25; 7,1%), G (7; 1,9%), A1 (1; 0,3%) и циркулирующие рекомбинантные формы CRF63_02A1 (19; 5,4%), CRF02_AG (11; 3,1%), CRF03_AB (6; 1,7%), CRF20_BG (1; 0,3%), CRF06_cpx (1; 0,3%).

Анализ распространенности мутаций, ассоциированных со снижением восприимчивости к ESV, согласно доклиническим исследованиям [4, 9, 13, 14], среди пациентов данной группы показал, что хотя бы одна такая замена была обнаружена у 6 ВИЧ-инфицированных, что составляет 1,7% от общей выборки пациентов (табл. 1). У всех пациентов были выявлены только одиночные мутации резистентности к ESV, что, согласно результатам доклинических исследований, не может вызвать ЛУ к препарату. У 4 пациентов была обнаружена основная мутация V106I, встречающаяся, согласно базе данных Стэнфорда, среди пациентов, ранее не получавших лечения, с частотой 1–2% и снижающая восприимчивость к препаратам класса ННИОТ только в комбинации с другими мутациями. У 1 ВИЧ-инфицированного была обнаружена замена A98G и у 1 пациента — V108I, которые являются неполиморфными дополнительными мутациями, ассоциированными со снижением чувствительности ко всем препаратам класса ННИОТ. Таким образом, низкий уровень распространенности мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности вируса к ESV, и отсутствие комбинаций мутаций позволяют прогнозировать успешное применение данного препарата в России среди пациентов без опыта приема АРВП.

Таблица 1

Профили выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV, среди пациентов первой группы

Количество пациентов с данным профилем мутаций, n (%)	Профиль выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ к ESV*
4 (1,1%)	V106I
1 (0,3%)	<i>A98G</i>
1 (0,3%)	<i>V108I</i>

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно.

На следующем этапе исследования был проведен анализ распространенности субтипов ВИЧ-1 и частоты встречаемости мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, в том числе ассоциированных с ЛУ к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта применения АРВП второй группы (111 пациентов) перед назначением лечения, а также анализ эффективности применения ESV в составе первой линии

терапии среди пациентов, получивших лечение в данной группе.

В результате субтипирования ВИЧ-1 для второй когорты пациентов было получено следующее распределение генетических вариантов вируса: A6 (79; 71,2%), B (19; 17,1%), CRF02_AG (5; 4,5%), G (4; 3,6%), CRF63_02A1 (2; 1,8%), CRF03_AB (2; 1,8%).

В результате исследования профиля резистентности в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, мутации были выявлены у 44 пациентов (39,6%) (табл. 2). Однако у 27 (24,3%) из них была определена только единственная мутация A62V, являющаяся полиморфной для генетического варианта A6 и самостоятельно не вызывающая снижения чувствительности к АРВП [18, 19]. У остальных 17 пациентов были выявлены 9 различных профилей резистентности. Наиболее часто была обнаружена полиморфная мутация E138A, одиночная (7) или в сопровождении мутации A62V (2), высокая частота встречаемости которой также ранее была описана для российской выборки [18, 19]. Данная мутация ассоциирована с незначительным снижением чувствительности вируса к ETR и RPV. У 2 пациентов была выявлена основная мутация V106I, описанная ранее для первой когорты пациентов. Все остальные профили резистентности встречались в единичных случаях. Так, у 1 пациента была обнаружена необычная для данной позиции замена D67A, не оказывающая влияния на чувствительность к АРВП. У 2 пациентов были обнаружены замены в позиции 179, ассоциированные с незначительным снижением восприимчивости вируса к EFV, ETR, NVP и RPV. У 2 пациентов были обнаружены одиночные дополнительные неполиморфные мутации A98G и V108I, ассоциированные со снижением восприимчивости ко всем препаратам класса ННИОТ, описанные для пациентов первой группы. И наконец, у одного пациента был выявлен следующий профиль мутаций в обратной транскриптазе ВИЧ-1: K70Q + M184V + V106I + E138Q, который может привести к значительной ЛУ к препаратам класса НИОТ: ABC, FTC, 3TC и TDF и к незначительной ЛУ к препаратам класса ННИОТ: DOR, EFV, ETR, NVP и RPV.

Таким образом, мы можем наблюдать схожий с первой группой профиль выявленных мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности вируса к ESV, однако распространенность для данной выборки выше в 2,6 раза, что не является достоверным отличием ($p = 0,100$).

Пациенты с хотя бы одной основной мутацией, снижающей чувствительность, по крайней мере, к одному назначаемому препарату были исключены из дальнейшего исследования (см. табл. 2). Таким образом, по результатам генотипирующего теста 3 пациента, у которых была обнаружена основ-

Таблица 2

Профили выявленных мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, среди пациентов второй группы

Количество пациентов с данным профилем мутаций, n (%)	Профиль выявленных мутаций к НИОТ	Профиль выявленных мутаций к ННИОТ*
27 (24,3%)	A62V	—
7 (6,3%)	—	E138A
2 (1,8%)	A62V	E138A
2 (1,8%)	—	V106I
1(0,9%)	D67A	—
1(0,9%)	—	V179E
1(0,9%)	A62V	V179D
1(0,9%)	—	A98G
1(0,9%)	—	V108I
1(0,9%)	K70Q, M184V	V106I, E138Q

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно. Серым цветом выделены профили резистентности, при наличии которых пациенты были исключены из исследования.

ная мутация V106I, ассоциированная с ЛУ к ESV, и мутации K70Q, M184V, ассоциированные с ЛУ высокого уровня к назначаемому препарату ЗТС, не начали прием АРТ в рамках данного исследования. Кроме того, 13 человек были исключены из исследования по другим причинам: ввиду отказа пациента от участия или согласно клиническим показаниям (количество CD4 + лимфоцитов, беременность, наличие сопутствующих заболеваний), не связанным с выявленным профилем мутаций резистентности к АРВП.

Таким образом, 94 пациентам была назначена одна из схем АРТ: PhAZT + ЗТС + ESV (92) или TDF + ЗТС + ESV (2), из них у 11 пациентов были выявлены одиночные мутации D67A, A98G, E138A и V179E/D из ранее описанного профиля и только 1 дополнительная мутация A98G, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV.

Завершили 24 недели лечения 90 пациентов (95,7%). Причинами прекращения участия в исследовании был отказ пациентов от продолжения участия. При оценке уровня приверженности проводимой терапии было установлено, что у 87 пациентов она была высокой и у 3 пациентов средней. На момент завершения 24 недель исследования неопределяемый уровень РНК ВИЧ (менее 50 копий/мл) был установлен у 85/90 пациентов (94,4%). У 3 пациентов на 24-й неделе не было полного подавления вируса, у 2 пациентов наблюдалось возобновление ВН. Показатель ВН у них составлял 60, 72,

81, 336 и 539 коп/мл, что, однако, не учитывалось как вирусологический неуспех терапии, при котором, согласно протоколу исследования, показатель ВН должен превысить 1000 копий/мл. Через 24 недели медиана количества CD4 + -лимфоцитов составила 521 клеток/мкл, прирост медианы по сравнению с исходным уровнем составил 88 клеток/мкл.

Таким образом, ни у одного пациента данной группы по завершении 24 недель терапии не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса, в частности у пациента, у которого была обнаружена дополнительная мутация A98G перед назначением лечения, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ эффективности применения ESV в составе первой линии терапии среди третьей группы ВИЧ-инфицированных пациентов (113 человек), ранее не имевших опыта приема АРВП, в условиях реальной клинической практики.

Пациентам была назначена одна из схем, содержащих ESV. Завершили 24 недели терапии 104 пациента (92,1%). Основной причиной прекращения терапии была вирусологическая неэффективность лечения (у 6 пациентов), 2 пациента отказались от участия, у 1 пациента развилась нейротоксичность. На момент завершения 24 недель терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ был установлен у 99/104 пациентов (95,2%). У 2 пациентов на 24-й неделе регистрировалось возобновление ВН (79 и 81 коп/мл)

и у 3 пациентов тест на ВН не проводился. У всех пациентов, завершивших 24 недели терапии, отмечалась высокая приверженность лечению. Через 24 недели медиана количества CD4⁺-лимфоцитов составила 727 клеток/мкл, прирост медианы количества CD4⁺-лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем составил 146 клеток/мкл.

Пациентам с вирусологическим неуспехом терапии был выполнен тест на определение мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, в том числе ассоциированных с ЛУ к ESV, и анализ субтипов ВИЧ-1 (табл. 3).

Все пациенты с вирусологическим неуспехом принимали схему АРТ, содержащую TDF, 3ТС и ESV. У 2 пациентов отмечался средний уровень приверженности терапии и у 3 высокий уровень. В результате субтипирования вирусов от пациентов с вирусологическим неуспехом терапии было установлено, что 2 были классифицированы как субтип В и 3 как суб-субтип А6, что не позволяет сделать вывод о влиянии субтипов на исход терапии. Выявленный профиль мутаций указывает на то, что все пациенты были чувствительны к TDF и имели ЛУ высокого уровня к 3ТС, что связано с выявленной заменой в 184-й позиции. Кроме того, у пациента 02-0311 выявлен характерный профиль ЛУ к ESV (V106I + E138K + F227C), который согласно результатам доклинических исследований, снижает восприимчивость к препарату. У пациентов 05-0353 и 05-0437 была обнаружена только одна мутация E138K, что, согласно результатам доклинических исследований, самостоятельно не вызывает ЛУ, однако может снижать восприимчивость вируса к ESV в комбинации с другими основ-

ными мутациями. У пациента 05-0420 выявлена замена K101E, однако описано, что наличие данной одиночной мутации не подавляло эффективность препарата [14]. У пациента 05-0445 была выявлена комбинация мутаций V106I и H221Y. В профиле резистентности к ESV описана только мутация V106I, способная снизить чувствительность в комбинации с другими мутациями. Мутация H221Y не описана в исследованиях ESV, однако, согласно базе данных Стэнфорда, является дополнительной и снижает чувствительность ко всем остальным препаратам данного класса. Профиль выявленных мутаций пациента 05-0456 содержит комбинацию ранее охарактеризованных мутаций V106I, E138K и K101E. Таким образом, ранее не описанная в контексте ESV мутация K101E, которая встречалась у 2 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, вероятно, может влиять на восприимчивость к препарату.

Заключение

Результаты анализа распространенности мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к ESV, среди ВИЧ-инфицированных пациентов без опыта приема АРВП показали, что уровень не превышает 5%. Кроме того, были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно доклиническим исследованиям, не приводит к развитию устойчивости вируса к препарату. Следует также отметить, что основная часть пациентов была инфицирована за последние 5 лет. Всё это позволяет прогнозировать успешное применение препарата для российских пациентов без опыта приема АРВП.

Таблица 3

Характеристика и профиль выявленных мутаций в участке гена, кодирующем обратную транскриптазу ВИЧ-1, среди пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV

Пациент	Схема АРТ	Приверженность АРТ	Показатель ВН до назначения АРТ, коп/мл	Неделя терапии, на которой зарегистрирован вирусологический неуспех	Показатель ВН на момент проведения анализа на ЛУ ВИЧ-1	Профиль выявленных мутаций к НИОТ	Профиль выявленных мутаций к ННИОТ*	Субтип ВИЧ-1
02-0311	TDF + 3ТС + ESV	Средняя	166 315	12	79 100	M184I/V	V106I, E138K, F227C	A6
05-0353	TDF + 3ТС + ESV	Средняя	285 103	12	496 000	A62V, M184I	<i>E138K</i>	A6
05-0420	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	50 147	24	3 990	M184I	K101E	B
05-0437	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	58 199	12	14 400	M184I	<i>E138K</i>	A6
05-0445	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	402 992	24	2 720	M184I	V106I, H221Y	B
05-0456	TDF + 3ТС + ESV	Высокая	134 754	24	79 500	M184V	K101E, V106I, E138K	A6

*Жирным шрифтом и курсивом выделены основные и дополнительные мутации резистентности к ESV соответственно.

В то же время уровень первичной ЛУ может варьировать в зависимости от различных параметров, в частности, от региона проживания. Так, например, в Центральном ФО данный показатель выше, что объясняется более длительным и масштабным применением АРВП [19]. Следует также учитывать, что уровень лекарственной устойчивости к препаратам класса ННИОТ будет увеличиваться в связи с широким применением препаратов в схемах АРТ, с низким генетическим барьером и с широким профилем перекрестной резистентности препаратов данного класса.

Применение ESV в реальной клинической практике среди пациентов, ранее не получавших АРВП, продемонстрировало хорошую вирусологическую и иммунологическую эффективность препарата.

В результате 24 недель терапии у пациентов второй группы, обследованных на ЛУ перед назначением АРТ, не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса, в том числе у пациента, у которого была обнаружена дополнительная мутация перед назначением лечения A98G, ассоциированная со снижением чувствительности к ESV, что согласуется с результатами доклинических исследований.

Среди пациентов третьей группы в 5,3% случаев был установлен вирусологический неуспех терапии, связанный с резистентностью вируса к применяемым препаратам. У всех пациентов с вирусологическим неуспехом был выявлен профиль мутаций резистентности, ассоциированный с высоким уровнем ЛУ к одному из препаратов применяемой схемы, ЗТС. Также у всех пациентов были выявлены различные профили мутаций резистентности к препаратам класса ННИОТ, однако интерпретация выявленных профилей в отношении ESV затруднительна в связи с отсутствием точного перечня мутаций и их комбинаций, и ассоциаций с тем или иным уровнем устойчивости к исследуемому препарату. Согласно профилям резистентности, описанным в доклинических исследованиях, среди 6 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии у 1 была выявлена комбинация мутаций, снижающая чувствительность к ESV, и у 4 пациентов были выявлены мутации, которые способны снижать чувствительность к препарату в комбинации с другими мутациями. У 2 пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, кроме того, была выявлена мутация K101E, не описанная в доклинических исследованиях, которая, вероятно, может влиять на восприимчивость вируса к препарату.

У пациентов третьей группы возникновение случаев вирусологической неэффективности терапии, в отличие от второй группы пациентов, можно объяснить проведением генотипирующего

теста и исключением пациентов с хотя бы одной основной мутацией, ассоциированной со снижением чувствительности к препарату схемы, перед назначением лечения у второй группы. Однако следует отметить, что в условиях реальной клинической практики в настоящий момент не представляется возможным проведение генотипирующего теста у всех пациентов перед назначением АРВП.

Отсутствие данных теста на ЛУ ВИЧ перед началом лечения не позволяет утверждать, что мутации к препаратам класса ННИОТ присутствовали у пациентов с вирусологическим неуспехом на момент включения в исследование, так же, как и то, что они появились в результате селективного давления ESV.

Данное исследование дополняет имеющиеся сведения о профиле резистентности к препарату, впервые описывает профили мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV, и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения профиля резистентности к препарату *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. Wang Y., E. De Clercq, G. Li. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(10): 813-829. DOI: 10.1080/17425255.2019.1673367.
2. Sluis-Cremer N., M.A. Wainberg, R.F. Schinazi. Resistance to reverse transcriptase inhibitors used in the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Future Microbiol.* 2015; 10(11): 1773-82. DOI: 10.2217/fmb.15.106.
3. Николенко, Г.Н. Механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы / Г.Н. Николенко [и др.] // Молекулярная биология. — 2011. — № 1. — С. 108 — 126.
4. Namasivayam V., Vanangamudi M., Kramer V.G., et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem.* 2019; 62(10): 4851-4883. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00843.
5. Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ / М.Р. Бобкова. — М.: Человек, 2014. — 288 с.
6. Валуев-Эллисон, В.Т. Новые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1: комбинаторный подход / В.Т. Валуев-Эллисон, С.Н. Кочетков // Успехи биологической химии. — 2017. — Т. 57. — С. 331 — 384.
7. Antinori A., Zaccarelli M., Cingolani A., et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18(12): 835-838. DOI: 10.1089/08892220260190308.
8. Battini L., Bollini M. Challenges and approaches in the discovery of human immunodeficiency virus type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Med Res Rev.* 2019; 39(4): 1235-1273. DOI: 10.1002/med.21544.
9. Rai M.A., Pannek S., Fichtenbaum C.J. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23(2): 149-157. DOI:10.1080/14728214.2018.1474202.
10. Покровский, В.В. Рекомендации по лечению больных ВИЧ-инфекцией и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В.В. Покровский [и др.]

// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4 (приложение). — С. 1–87.

11. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсультавина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы — исследование 96 недель / А.В. Кравченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — № 2. — С. 76–82.

12. Al-Salama, Z. T. Elsulfavirine: First global approval. *Drugs*. 2017; 77(16): 1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3.

13. Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., et al. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antiviral Research*. 2010; 86: 212–219 DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.

14. Инструкция по применению лекарственного препарата ЭЛПИДА®. URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf> (Июль 2020).

15. Murphy R.L., Kravchenko A., Orlova-Morozova E., et al. Elsulfavirine as compared to efavirenz in combination with TDF/FTC: 48-week study. CROI. 2017; Abstract no. 452LB plus poster 2637. Available online: <https://www.croiconference.org/abstract/elsulfavirine-compared-efavirenz-combination-tddftc-48-week-study/> (accessed on 12 August 2020).

16. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 150–158. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.

17. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013; 15(4): 204–212. PMID: 24192601.

18. Казеннова, Е.В. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ-1 IDU-A / Е.В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — № 4. — С. 44–51.

19. Кириченко, А.А. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации / А.А. Кириченко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 11 (2). — С. 5–83.

References

1. Wang Y., E. De Clercq, G. Li. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(10): 813-829. DOI: 10.1080/17425255.2019.1673367.

2. Sluis-Cremer N., M.A. Wainberg, R.F. Schinazi. Resistance to reverse transcriptase inhibitors used in the treatment and prevention of HIV-1 infection. *Future Microbiol*. 2015; 10(11): 1773-82. DOI: 10.2217/fmb.15.106.

3. Nikolenko G.N., Kotelnik A.T., Oreshkova S.F., Ilyichev A.A. Mechanisms of HIV-1 drug resistance to nucleoside and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Molecular Biology*, 2011, Vol. 45, No. 1, pp. 93–109 (In Russian).

4. Namasivayam V., Vanangamudi M., Kramer V.G., et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem*. 2019; 62(10): 4851-4883. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00843.

5. Bobkova M.R. *Lekarstvennaya ustoychivost'*. Moscow: Chelovek. 2014, 288 p. (In Russian).

6. Valuev-Elliston V.T., Kochetkov S.N. New non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase: a combinatorial

approach. *Advances in Biological Chemistry*, 2017, Vol. 57, pp. 331–384. (In Russian).

7. Antinori A., Zaccarelli M., Cingolani A., et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002; 18(12): 835-838. DOI: 10.1089/08892220260190308.

8. Battini L., Bollini M. Challenges and approaches in the discovery of human immunodeficiency virus type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Med Res Rev*. 2019; 39(4): 1235-1273. DOI: 10.1002/med.21544.

9. Rai M.A., Pannek S., Fichtenbaum C.J. Emerging reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018; 23(2): 149-157. DOI:10.1080/14728214.2018.1474202.

10. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Recommendations for the treatment of HIV Infection And related Diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. Current Items, 2019, No. 4, Suppl. pp. 1–87 (In Russian).

11. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zaharova N.G., Ivanova E.S., Kuimova U.A., Popova A.A., Chernova O.E., Tonkih O.S., Gusev D.A., Yakovlev A.A., Pokrovsky V.V., Bychko V.V., Vostokova N.V. Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment — 96-week study. *Journal Infectology*. 2018; Vol. 10, No. 2, pp. 76–82 (In Russian).

12. Al-Salama, Z. T. Elsulfavirine: First global approval. *Drugs*. 2017; 77(16): 1811-1816. DOI: 10.1007/s40265-017-0820-3.

13. Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., et al. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antiviral Research*. 2010; 86: 212–219 DOI: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.

14. Instructions for the use of the drug ELPIDA®. URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf> (July 2020) (In Russian).

15. Murphy R.L., Kravchenko A., Orlova-Morozova E., et al. Elsulfavirine as compared to efavirenz in combination with TDF/FTC: 48-week study. CROI. 2017; Abstract no. 452LB plus poster 2637. Available online: <https://www.croiconference.org/abstract/elsulfavirine-compared-efavirenz-combination-tddftc-48-week-study/> (accessed on 12 August 2020).

16. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect Genet Evol*. 2016; 46: 150–158. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.

17. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013; 15(4): 204–212. PMID: 24192601.

18. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasilyev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 44–51 (In Russian).

19. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Lopatukhin A.E., Murzakova A.V., Lapovok I.A., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance among treatment naive patients since the introduction of antiretroviral therapy in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 2, pp. 75–83 (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>.

Авторский коллектив:

Кириченко Алина Алексеевна — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ и вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: +7-916-465-46-22, e-mail: kotova-kirichenko@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики ВИЧ и вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: +7-903-578-56-98, e-mail: dmitkireev@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Покровская Анастасия Вадимовна — старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru

Куимова Ульяна Ангреевна — научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: ulyanakuimova@gmail.ru

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая поликлиническим инфекционным отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-921-439-95-79, e-mail: svetlana.majorova11@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Покровский Вадим Валентинович — заведующий специализированной научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, академик РАН; тел.: 8(495)365-30-09, e-mail: pokrovsky.vad@yandex.ru