

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-565>



Пилотное исследование по изучению особенностей распространения резистентных вариантов ВИЧ-1 с помощью молекулярных кластеров

Кириченко А.А.^{1✉}, Киреев Д.Е.¹, Сидорина Ю.Н.², Абашина Н.Д.², Брусенцева Е.Е.², Акимкин В.Г.¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия;

²Орловский центр СПИД, Орел, Россия

Аннотация

Введение. Благодаря рутинному тестированию лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ-1 накапливается значимое количество нуклеотидных последовательностей (НП) вируса и эпидемиологических данных о ВИЧ-инфицированных лицах, что вместе с активным внедрением в практику биоинформатических методов позволяет использовать их для изучения особенностей распространения резистентных вариантов ВИЧ-1 с помощью анализа молекулярных кластеров.

Цель исследования — апробация анализа молекулярных кластеров на территории пилотного региона России с использованием значимого количества НП для изучения особенностей распространения резистентных вариантов ВИЧ-1.

Материалы и методы. Получены НП ВИЧ-1 от 899 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на диспансерном учёте в Орловском центре СПИД в 2016–2021 гг. Определены генетические варианты ВИЧ-1 с помощью базы данных Стенфордского университета, REGA и HIV BLAST. Выявлены мутации резистентности и определена прогностическая ЛУ ВИЧ-1 с использованием базы данных Стенфордского университета. Проведён филогенетический анализ в программе «MEGA». Выявлены молекулярные кластеры ВИЧ-1 с помощью программного обеспечения «Cluster Picker».

Результаты. На территории пилотного региона доминировал суб-субтип А6 (85,7%), отмечено увеличение доли CRF63_02A6. Резистентность ВИЧ-1 была обнаружена у 13,6% пациентов без опыта антиретровирусной терапии (АРТ) и у 52,0% с опытом АРТ. Молекулярные кластеры чаще образовывали НП ВИЧ-1 от пациентов без опыта АРТ. ЛУ-варианты ВИЧ-1 реже попадали в молекулярные кластеры. Источниками передаваемых мутаций чаще являлись пациенты с опытом АРТ. Наиболее активно и эффективно передавались мутации *K103N*, *V179E/T*, *Y181C*, *G190S*, ассоциированные с устойчивостью вируса к эфавирензу и невирапину.

Заключение. Применение анализа молекулярных кластеров, предоставляющего информацию об особенностях распространения резистентных вариантов ВИЧ-1, может быть рекомендовано к использованию в России с целью разработки стратегий профилактики предотвращения передачи ЛУ-вариантов вируса и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-1, лекарственная устойчивость, мутации резистентности, антиретровирусная терапия, молекулярные кластеры, кластеры передачи, эпидемиологический надзор, геномный эпидемиологический надзор

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 93 от 18.06.2019).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Сидорина Ю.Н., Абашина Н.Д., Брусенцева Е.Е., Акимкин В.Г. Пилотное исследование по изучению особенностей распространения резистентных вариантов ВИЧ-1 с помощью молекулярных кластеров. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(5): 581–593.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-565>

EDN: <https://www.elibrary.ru/dsxqmo>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-565>

The pilot study of the features of HIV-1 resistant variants spread using molecular clusters

Alina A. Kirichenko¹✉, Dmitry E. Kireev¹, Yulia N. Sidorina², Natalia D. Abashina², Elena E. Brusentseva², Vasily G. Akimkin¹

¹Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia;

²Oryol AIDS Center, Oryol, Russia

Abstract

Introduction. As a result of routine testing of HIV-1 drug resistance (DR), a significant amount of viral nucleotide sequences and epidemiological data of HIV-infected individuals have been collected. Combined with the increasing use of bioinformatics methods in practice, it has become possible to study the features of HIV-1 resistant variants spread using molecular clustering analysis.

The **aim** of the study was to validate the molecular clustering analysis in a pilot region of Russia using a significant number of nucleotide sequences to study the features of the spread of HIV-1 resistant variants.

Materials and methods. HIV-1 nucleotide sequences were obtained from 899 HIV-infected patients who were registered at the Oryol AIDS Center in 2016–2021. HIV-1 genetic variants were determined using the Stanford University database, REGA and HIV BLAST. Resistance mutations and prognostic HIV-1 DR were determined using the Stanford University database. Phylogenetic analysis was carried out using the MEGA program. HIV-1 molecular clusters were identified using Cluster Picker software.

Results. In the pilot region, sub-subtype A6 dominated (85.7%); an increase in the share of CRF63_02A6 was noted. HIV-1 resistance was found in 13.6% of patients without antiretroviral therapy (ART) experience and in 52.0% with ART experience. Molecular clusters were more often formed by HIV-1 nucleotide sequences from ART-naïve patients. HIV-1 DR variants were less likely to fall into molecular clusters. The sources of transmitted mutations were more often patients with ART experience. The most actively and efficiently transmitted mutations were *K103N*, *V179E/T*, *Y181C* and *G190S*, associated with virus resistance to efavirenz and nevirapine.

Keywords: HIV-1, drug resistance, resistance mutations, antiretroviral therapy, molecular clusters, transmission clusters, surveillance, genomic surveillance

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The local Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (Protocol No. 93, June 18, 2019) approved the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kirichenko A.A., Kireev D.E., Sidorina Yu.N., Abashina N.D., Brusentseva E.E., Akimkin V.G. The pilot study of the features of HIV-1 resistant variants spread using molecular clusters. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(5):581–593.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-565>

EDN: <https://www.elibrary.ru/dsxqmo>

Введение

Широкое применение антиретровирусной терапии (АРТ) в значительной мере снижает заболеваемость и смертность людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [1, 2], а также уменьшает риск передачи ВИЧ-инфекции [3, 4]. Вместе с тем расширение охвата АРТ ВИЧ-инфицированных пациентов неизбежно приводит к возникновению и распространению лекарственной устойчивости (ЛУ) вируса, что ставит под угрозу эффективность АРТ [5, 6]. С вирусологической неэффективностью АРТ в России ежегодно сталкивается не менее 20% ВИЧ-инфици-

рованных пациентов¹, основной причиной которой является ЛУ ВИЧ-1.

Отсутствие мер по противодействию возникновению и распространению ЛУ-вариантов ВИЧ-1 приведёт к снижению эффективности АРТ, повышению заболеваемости и смертности, ухудшению здоровья

¹ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/09/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2022.pdf> (дата обращения: 08.07.2024).

ЛЖВ, уменьшению доступных терапевтических возможностей для пациентов, что повлечёт за собой увеличение экономических затрат на противодействие эпидемии ВИЧ-инфекции [7, 8]. Таким образом, ЛУ ВИЧ-1 представляет собой клиническую, эпидемиологическую и экономическую угрозу для достижения контроля над эпидемией ВИЧ-инфекции.

В связи с этим в России были разработаны рекомендации по определению ЛУ ВИЧ-1 в клинической практике для повышения эффективности лечения на индивидуальном уровне² и как одного из компонентов эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией для повышения эффективности АРТ и снижения распространения ЛУ ВИЧ-1 на уровне популяции ВИЧ-инфицированных лиц³.

В России надзорные исследования за ЛУ ВИЧ-1 проводятся несистематически, однако тест на ЛУ ВИЧ-1 на индивидуальном уровне является одним из рутинных видов анализа эффективности проводимой АРТ, включён в стандарты первичной медико-санитарной помощи при ВИЧ-инфекции⁴ и ежегодно проводится не менее 7 тыс. ВИЧ-инфицированных пациентов⁵. Благодаря рутинному тестированию ЛУ ВИЧ-1 накапливается значимое количество нуклеотидных последовательностей (НП) ВИЧ-1 и сопутствующих эпидемиологических данных о ВИЧ-инфицированных лицах, что вместе с активным внедрением в практику биоинформатических методов позволило развить новое направление, получившее название геномного эпидемиологического надзора [9]. В 2021 г. во время пандемии COVID-19 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала страны усилить роль геномного эпидемиологического надзора для более глубокого изучения особенностей передачи возбудителей инфекционных болезней, обладающих пандемическим и эпидемическим потенциалом, с целью разработки вакцин, лекарственных препаратов, диагностических тест-систем, а также для принятия мер, направленных на предотвращение распространения инфекций⁶.

Одним из важнейших инструментов для осуществления геномного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией является определение молекулярных кластеров, т. е. НП ВИЧ-1, имеющих высокое генетическое сходство⁷ и позволяющих предположить наличие эпидемиологической связи между ВИЧ-инфицированными лицами, от которых они получены [10]. Кластеризация НП ВИЧ-1 свидетельствует о более активной передаче вируса [11] и позволяет определять очаги повышенной заболеваемости, а также охарактеризовать когорту, в которой происходит наиболее активная передача ВИЧ-1, для проведения эффективных противоэпидемических мероприятий. В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) выделяет определение молекулярных кластеров и быстрое реагирование на них как один из основных принципов, необходимых для окончания эпидемии ВИЧ-инфекции, наряду с ранней диагностикой, быстрым и эффективным лечением и профилактикой в группах риска [12].

Для проведения таких исследований ключевым фактором является «плотность выборки» ВИЧ-инфицированных, т. е. доля лиц, для которых известна НП ВИЧ-1, среди всех выявленных ЛЖВ на изучаемой территории. При «плотности выборки» менее 10% достоверность и точность получаемых результатов значительно снижается [13].

В России биоинформатические методы в эпидемиологическом надзоре применяются только с целью проведения расследования случаев ВИЧ-инфекции, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи⁸. В свою очередь исследования, посвящённые анализу молекулярных кластеров в эпидемиологическом надзоре за ЛУ-вариантами ВИЧ в России, не проводились.

В связи с этим **цель** настоящего исследования заключалась в апробации анализа молекулярных кластеров на территории пилотного региона России с использованием значимого количества НП для изучения особенностей распространения резистентных вариантов ВИЧ-1.

Материалы и методы

Исследуемая выборка

В исследование были включены 899 ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на диспансерном учёте в БУЗ Орловской области «Орловский центр СПИД» в период с 2016 по 2021 г.

² Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ». М.; 2017. URL: https://fedlab.ru/upload/media-library/f38/_-10_04_2017_.pdf (дата обращения: 08.07.2024).

³ Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам». М.; 2013.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ № 438н от 23.06.2022 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при ВИЧ-инфекции (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)».

⁵ Международная коалиция по готовности к лечению, Восточная Европа и Центральная Азия. Анализ закупок средств диагностики для лечения ВИЧ в России в 2020–2021 годах. 2022. URL: <https://itpc-ecca.org/wp-content/uploads/2022/07/monitoring-testov-vich-2020-21-gg-1.pdf>

⁶ World Health Organization. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032. 2022. 32 p. URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240046979> (дата обращения: 08.07.2024).

⁷ CDC. A guide for health departments: detecting and responding to HIV Transmission Clusters, 2018. 2019. 131 p. URL: <https://www.cdc.gov/hiv/programresources/guidance/cluster-outbreak/index.html> (дата обращения: 08.07.2024).

⁸ Методические указания Роспотребнадзора МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией». М.; 2016.

Критерии включения в исследование: диагноз ВИЧ-инфекции, подтверждённый в соответствии с национальными клиническими протоколами, а также наличие данных о пациенте: пол, дата первого положительного результата иммунного блоттинга и опыт приёма антиретровирусных препаратов (АРВП).

Критерием невключения являлась вирусная нагрузка менее 500 копий/мл РНК ВИЧ-1.

От всех пациентов или их законных представителей (если пациенту на момент исследования было менее 18 лет) получено информированное согласие до выполнения процедур, связанных с настоящим исследованием. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 93 от 18.06.2019).

Экстракция РНК и секвенирование ВИЧ-1

Экстракцию РНК ВИЧ-1 из плазмы крови и секвенирование амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253–3368 н.п. относительно референсного штамма HXB2, GenBank #K03455), осуществляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) с использованием секвенатора «Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer» («Life Technologies») либо с помощью *in house* метода с использованием секвенатора следующего поколения «MiSeq» («Illumina»).

Обработку данных секвенирования и получение консенсусной последовательности осуществляли с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (версии 1.2.3, 1.7.0) («РМБит») для данных классического секвенирования и с помощью программ «Trimmomatic» [14] и «VirGenA» [15] для данных секвенирования следующего поколения с установленным 20% порогом чувствительности к минорным вариантам ВИЧ-1.

Все НП подвергались контролю качества, который проводили с использованием инструмента «WHO BCCfE HIVDR QC»⁹.

Полученные НП ВИЧ-1, а также сопутствующие эпидемиологические и лабораторные данные о пациентах были загружены в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к АРВП¹⁰.

Определение генетических вариантов ВИЧ-1

Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили с использованием инструментов базы данных Стенфордского университета HIVdb (v. 9.1)¹¹ и REGA HIV-1 Subtyping Tool (v. 3.0)¹².

В случае получения дискордантных результатов между двумя указанными инструментами НП анализировали с помощью инструмента HIV BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) международной базы данных института Лос-Аламос¹³.

Определение ЛУ ВИЧ-1

Выявление мутаций резистентности проводили с использованием базы данных Стенфордского университета HIVdb (v. 9.1), согласно которой каждой мутации и комбинации мутаций присваиваются баллы, характеризующие уровень прогностической ЛУ ВИЧ-1: потенциально низкий (10–14 баллов), низкий (15–29 баллов), средний (30–59 баллов) и высокий (более 60 баллов). ЛУ-вариантами вируса считали те, для которых были получены 15 и более баллов.

Оценка прогностической ЛУ ВИЧ-1 была проведена к:

- ингибиторам протеазы (ИП): атазанавиру (ATV), дарунавиру (DRV), фосампренавиру (FPV), индинавиру (IDV), лопинавиру (LPV), нелфинавиру (NFV), ритонавиру (RTV), саквинавиру (SQV), типранавиру (TPV);
- нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ): абакавиру (ABC), зидовудину (ZDV), ставудину (d4T), диданозину (ddI), эмтрицитабину (FTC), ламивудину (3TC), тенофовиру (TDF);
- ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ): доравирину (DOR), эфавирензу (EFV), этравирину (ETR), невирапину (NVP), рилпивирину (RPV).

Для оценки мутаций, значимых для надзора за передаваемой ЛУ ВИЧ-1 у пациентов без опыта АРТ, использовали список мутаций, значимых для надзора за передаваемой ЛУ ВИЧ-1 (Surveillance Drug Resistance Mutation, SDRM) 2009 г. [16].

Филогенетический анализ

Выравнивание НП ВИЧ-1 проводили с использованием онлайн-инструмента международной базы данных института Лос-Аламос методом HMMER.

Редактирование и обрезку выровненных НП выполняли с помощью программы «BioEdit 7.0.9.0».

Филогенетический анализ проводили методом максимального правдоподобия с bootstrap 100 и общей реверсивной моделью с инвариантными сайтами и гамма-распределением (G+I) в программе «MEGA6».

Определение молекулярных кластеров ВИЧ-1

Молекулярные кластеры ВИЧ-1 были выявлены с помощью программного обеспечения «Cluster Picker 1.2.3» [17] с порогом bootstrap 0,9 и порогом

⁹ URL: http://pssm.cfenet.ubc.ca/who_qc/

¹⁰ URL: <https://ruhiv.ru>

¹¹ URL: <https://hivdb.stanford.edu/>

¹² URL: <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>

¹³ URL: <https://www.hiv.lanl.gov>

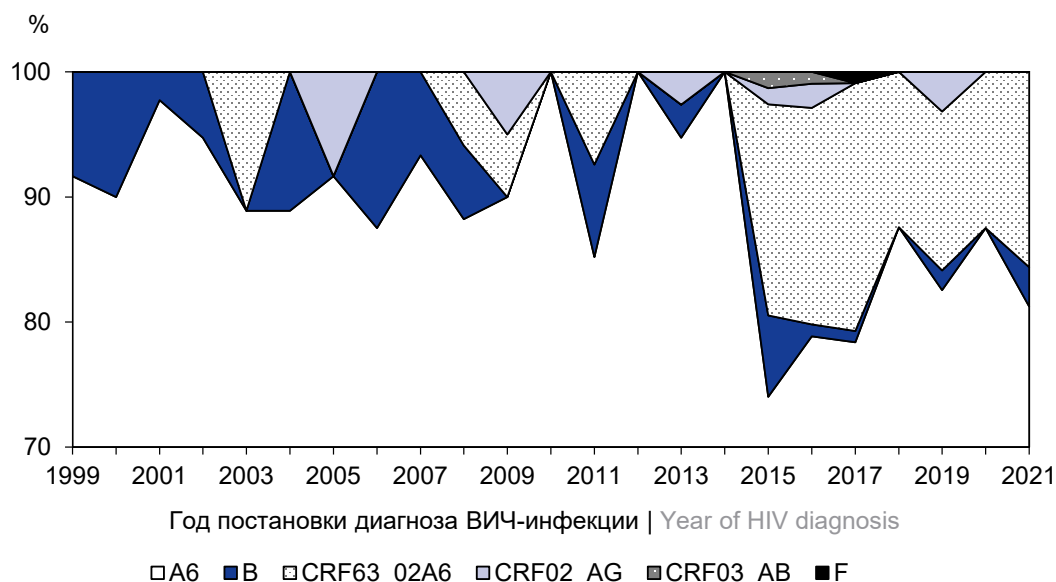


Рис. 1. Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по году постановки диагноза «ВИЧ-инфекция».

Fig. 1. Distribution of HIV-1 genetic variants by year of diagnosis of HIV infection.

генетической дистанции 0,045 нуклеотидных замен на позицию (4,5%).

Визуализацию молекулярных кластеров проводили с помощью онлайн-инструмента «MicrobeTrace»¹⁴. Кластеры были классифицированы как большие, если состояли из 4 и более НП, а также как активные, если содержали хотя бы 1 НП от пациента с диагнозом «ВИЧ-инфекция», поставленным в 2019–2021 гг.

Статистический анализ

Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы «Microsoft Excel» и онлайн-инструмента «GraphPad Prism». Статистическую значимость различий между количественными показателями оценивали с использованием двустороннего точного теста Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование были включены 899 больных с ВИЧ-инфекцией, что составило 34,1% от выявленных ЛЖВ в исследуемом регионе по состоянию на конец 2021 г.¹⁵ На момент забора крови 354 (39,4%) пациента имели опыт приёма АРВП и 545 (60,6%) пациентов были АРТ-наивными.

Медиана возраста пациентов на момент забора крови для проведения исследования составила 37 (32–42) лет. Среди пациентов с опытом АРТ было 6 (1,7%) ВИЧ-инфицированных в возрасте менее 18 лет.

Путь передачи ВИЧ-1 был известен для 874 (97,2%) исследуемых пациентов. Основными путями передачи ВИЧ-1 являлись половой (507; 65,0%) и парентеральный при внутривенном введении наркотиков (283; 31,5%).

Преобладали пациенты мужского пола (512; 57,0%).

В табл. 1 представлена клинико-эпидемиологическая характеристика всех пациентов, включённых в исследование.

Генетические варианты ВИЧ-1

Доминирующим генетическим вариантом ВИЧ-1 был суб-субтип А6, он обнаружен у 85,7% ВИЧ-инфицированных. С высокой частотой выявлялась циркулирующая рекомбинантная форма (CRF) 63_02A6 (10,6%), распространённость которой увеличилась среди исследуемых пациентов, которым поставили диагноз «ВИЧ-инфекция», в 2015–2021 гг. (рис. 1). Остальные генетические варианты ВИЧ-1 встречались значительно реже: субтип В — 2,4%; CRF02_AG — 1,0%; CRF03_AB — 0,2%; субтип F — 0,1%.

ЛУ и мутации резистентности ВИЧ-1

Среди 545 пациентов без опыта АРТ ЛУ ВИЧ-1 хотя бы к одному АРВП была выявлена у 74 (13,6%) ВИЧ-инфицированных лиц: наиболее часто — к препаратам класса ННИОТ (11,4%), значительно реже — к ИП (2,8%) и НИОТ (0,7%).

¹⁴ URL: <https://microbetrace.cdc.gov>

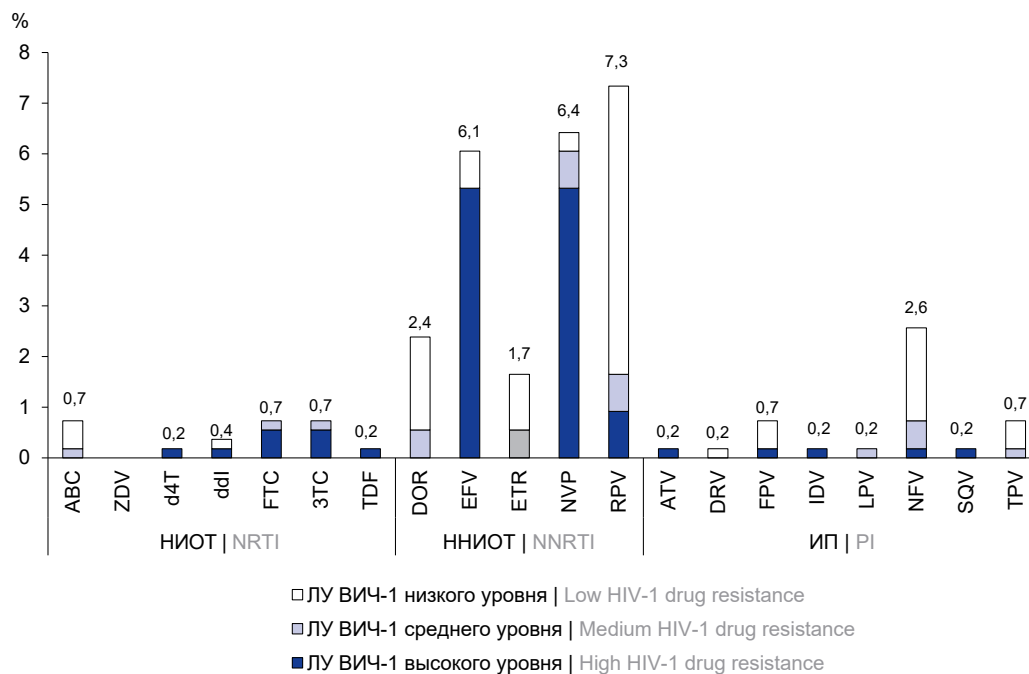
¹⁵ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Информационный бюллетень № 46 «ВИЧ-инфекция». 2021. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/05/Bulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf> (дата обращения: 08.07.2024).

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов**Table 1.** Clinical and epidemiological characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Пациенты с опытом АРТ ART-experienced patients	Пациенты без опыта АРТ ART-naïve patients	Все Total
Количество пациентов Number of patients	354	545	899
Возраст, лет, медиана (IQR) Age, years, median (IQR)	37 (33–42)	36 (31–42)	37 (32–42)
Пол, <i>n</i> (%) Sex, <i>n</i> (%)			
мужской male	196 (55,4)	316 (58,0)	512 (57,0)
женский female	158 (44,6)	229 (42,0)	387 (43,0)
Путь передачи, <i>n</i> (%) Route of transmission, <i>n</i> (%)			
половой (гетеросексуальный) sexual (heterosexual)	177 (50,0)	330 (60,6)	507 (56,4)
половой (гомосексуальный) sexual (homosexual)	1 (0,3)	6 (1,1)	7 (0,8)
половой (без уточнения) sexual (unspecified)	46 (13,0)	24 (4,4)	70 (7,8)
парентеральный (наркотический) parenteral (narcotic)	116 (32,8)	167 (30,6)	283 (31,5)
вертикальный mother-to-child	7 (2,0)	0	7 (0,8)
нет данных unknown	7 (2,0)	18 (3,3)	25 (2,8)
Вирусная нагрузка, log ₁₀ копий/мл, медиана (IQR) Viral load, log ₁₀ copies/mL, median (IQR)	4,2 (3,7–4,9)	4,6 (4,0–5,2)	4,5 (3,9–5,1)
Год забора крови, <i>n</i> (%) Sampling year, <i>n</i> (%)			
2016	22 (6,2)	0	22 (2,4)
2017	35 (9,9)	0	35 (3,9)
2018	139 (39,3)	341 (62,6)	480 (53,4)
2019	110 (31,1)	113 (20,7)	223 (24,8)
2020	6 (1,7)	0	6 (0,7)
2021	42 (11,9)	91 (16,7)	133 (14,8)

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена чаще всего к RPV (7,3%), NVP (6,4%) и EFV (6,1%), причём к препаратам 1-го поколения преимущественно высокого уровня (рис. 2). Среди ИП

ЛУ ВИЧ-1 чаще всего была выявлена к NFV (2,6%). Среди препаратов класса НИОТ резистентность ВИЧ-1 была определена наиболее часто к ABC (0,7%), FTC (0,7%) и ЗТС (0,7%).

**Рис. 2.** Распространённость и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРТ.**Fig. 2.** Prevalence and level of HIV-1 drug resistance among ART-naïve patients.

Преимущественно ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов без опыта АРТ была обнаружена только к одному классу препаратов — ННИОТ (10,1%). Резистентность ВИЧ-1 только к ИП была обнаружена у 12 (2,2%) пациентов, ЛУ ВИЧ-1 только к препаратам класса НИОТ не выявлена. Мультирезистентность была обнаружена редко и только одновременно к двум классам АРВП: ИП + ННИОТ (0,6%) и НИОТ + ННИОТ (0,7%).

В результате анализа паттернов ЛУ ВИЧ-1 установлено, что хотя бы одна мутация резистентности, включая полиморфные мутации для суб-суб-типа А6 — *A62V* и *E138A*, была обнаружена у 273 (50,1%) ВИЧ-инфицированных. Наиболее распространёнными мутациями к классу ННИОТ являлись *K103N* (4,6%), *E138A* (4,2%), *G190S* (1,5%), *V179E* (1,3%) и *K101E* (1,1%), к классу НИОТ: *A62V* (39,4%). Остальные мутации, в том числе к классу ИП, встречались с частотой менее 1%.

SDRMs были выявлены у 6,8% пациентов без опыта АРТ, отмечалась тенденция к увеличению их распространённости. Так, у пациентов с датой забора крови в 2018, 2019 и 2021 гг. хотя бы одна надзорная мутация была выявлена в 5,9% (95% ДИ 3,8–8,9%), 6,2% (95% ДИ 2,8–12,4%) и 8,8% (95% ДИ 4,3–16,6%) случаев соответственно.

Полный перечень обнаруженных мутаций среди пациентов без опыта АРТ представлен в табл. 2.

Среди 354 пациентов с опытом АРТ ЛУ ВИЧ-1 хотя бы к одному АРВП была обнаружена в 52,0% случаев, наиболее часто — к препаратам класса

Таблица 2. Распространённость мутаций резистентности среди пациентов без опыта АРТ

Table 2. Prevalence of resistance mutations among ART-naïve patients

Класс АРВП ARV class	Мутации Mutations	Частота встречаемости, n (%) Mutation detection rate, n (%)
НИОТ NRTI	<i>E44D</i>	3 (0,6)
	<i>A62V</i>	215 (39,4)
	<i>K65R*</i>	1 (0,2)
	<i>M184I*</i>	1 (0,2)
	<i>M184V*</i>	2 (0,4)
ННИОТ NNRTI	<i>A98G</i>	1 (0,2)
	<i>K101E*</i>	6 (1,1)
	<i>K103N*</i>	25 (4,6)
	<i>V106I</i>	1 (0,2)
	<i>V108I</i>	3 (0,6)
	<i>E138A</i>	23 (4,2)
	<i>E138G</i>	5 (0,9)
	<i>E138K</i>	1 (0,2)
	<i>V179D</i>	3 (0,6)
	<i>V179E</i>	7 (1,3)
ИП PI	<i>V179T</i>	3 (0,6)
	<i>G190S*</i>	8 (1,5)
	<i>M46I*</i>	3 (0,6)
	<i>M46V</i>	2 (0,4)
	<i>M46L*</i>	1 (0,2)
	<i>I84V*</i>	1 (0,2)

Примечание. *Мутации из списка SDRM.
Note. *Mutations from the SDRM list.

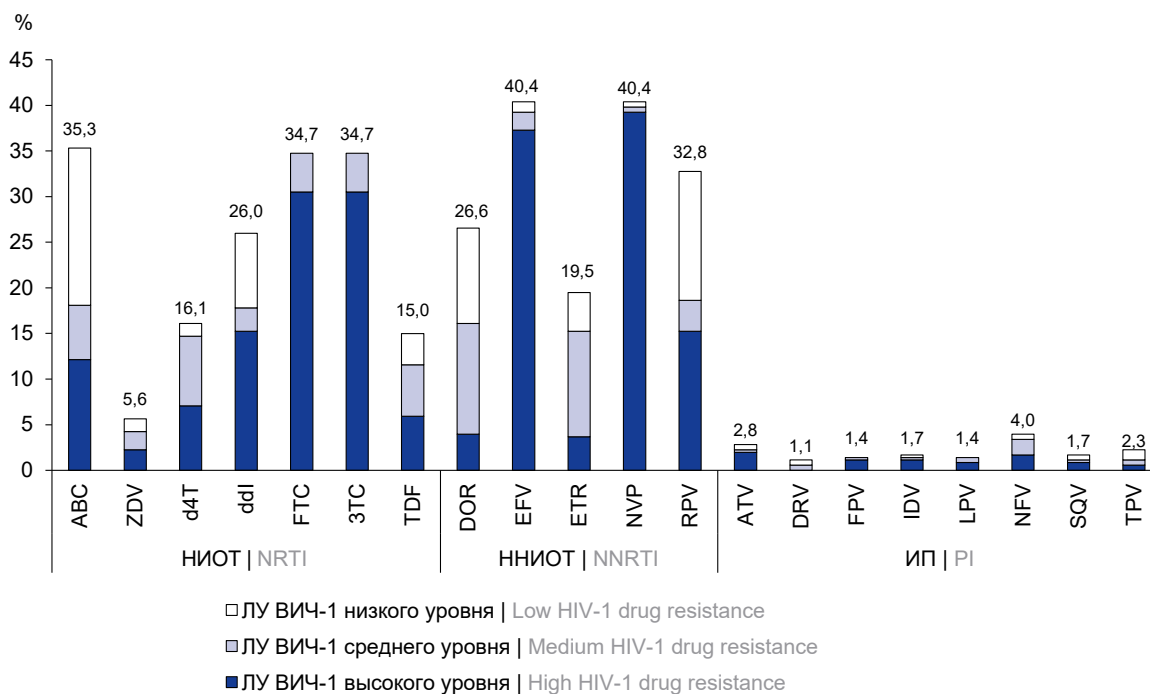


Рис. 3. Распространённость и уровень ЛУ ВИЧ-1 среди пациентов с опытом АРТ.
Fig. 3. Prevalence and level of HIV-1 drug resistance among ART-experienced patients.

ННИОТ (44,6%) и НИОТ (36,2%). ЛУ ВИЧ-1 к ИП была обнаружена редко, у 5,4% пациентов.

Среди класса ННИОТ ЛУ ВИЧ-1 была обнаружена чаще всего к NVP (40,4%), EFV (40,4%) и RPV (32,8%) (рис. 3). При этом к ННИОТ 1-го поколения (EFV и NVP) резистентность была преимущественно высокого уровня. Среди НИОТ ЛУ ВИЧ-1 наиболее часто была выявлена к ABC (35,3%), FTC (34,7%) и 3ТС (34,7%), преимущественно высокого уровня к первым 2 препаратам. ЛУ ко всем препаратам класса ИП не превышала 5% и чаще всего была обнаружена к NFV (4,0%).

ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с опытом АРТ чаще всего, в 27,1% случаев, была обнаружена к двум классам препаратов (НИОТ + ННИОТ), а также только к препаратам класса ННИОТ в 14,1% случаев. Мультирезистентность к 3 классам препаратов (ИП + НИОТ + ННИОТ) была обнаружена редко, у 3,1% пациентов.

В результате анализа паттернов ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с опытом АРТ мутации резистентности были обнаружены у 255 (72,0%) ВИЧ-инфицированных, включая полиморфные мутации. Наиболее часто встречающиеся мутации к ННИОТ — *G190S* (20,1%), *K103N* (12,7%), *K101E* (10,2%), *Y181C* (6,8%), *E138A* (6,2%), к НИОТ — *A62V* (38,4%), *M184V/I* (26,8%), *K65R* (10,5%), к ИП — *M46I* (2,5%). В табл. 3 представлен перечень выявленных мутаций резистентности среди пациентов с опытом АРТ.

Молекулярные кластеры ВИЧ-1

В результате анализа молекулярных кластеров установлено, что 243 из 899 НП ВИЧ-1 (27,1%) образовали 91 кластер. Внутри кластеров чаще были обнаружены НП ВИЧ-1 от пациентов без опыта АРТ (69,5% против 57,3%; $p = 0,0009$).

Распространённость ЛУ ВИЧ-1 внутри кластеров составила 20,2% (49/243) по сравнению с 42,7% (209/656) вне кластеров ($p = 0,0005$). При этом не отмечалось зависимости кластеризации НП ВИЧ-1 с ЛУ ВИЧ-1 от наличия у пациентов опыта АРТ или каких-либо других клинико-эпидемиологических характеристик.

Мутации резистентности (без учёта полиморфных мутаций для суб-субтипа А6 — *A62V*, *E138A*) обнаружены в 54 НП ВИЧ-1 в 33 кластерах.

Проанализированы особенности кластеризации НП ВИЧ-1 с мутациями, встречающимися с частотой более 1,0% в исследуемой выборке (табл. 4). Наиболее распространёнными мутациями в обнаруженных кластерах были *K103N* (6,2%), *V179E* (4,1%), *G190S* (4,9%) и *M184V* (4,9%). При этом мутация *V179E* достоверно чаще встречалась в кластерах, а мутации *M184V*, *K101E* и *G190S*, напротив, реже, чем среди всех исследуемых пациентов.

Передаваемые мутации, т. е. такие, которые встречались хотя бы в 2 НП ВИЧ-1 в кластере, были

обнаружены в 9 кластерах в 27 НП (рис. 4). Профиль передаваемых мутаций был ограничен и включал мутации к ННИОТ (*K103N*, *V179E/T*, *G190S*, *Y181C*), НИОТ (*M184V*, *K65R*) и ИП (*L33F*).

Внутри кластеров была определена эффективность передачи мутаций резистентности как отношение количества передаваемых мутаций в кластерах ко всем мутациям в кластерах. Наибольшая эффективность передачи (50% и выше) установлена у мутаций *K103N* (10/15; 66,7%), *V179E/T* (11/12; 91,7%), *Y181C* (2/4; 50,0%) и *G190S* (6/12; 50,0%).

На основании даты постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» были определены предполагаемые источники передаваемых мутаций ВИЧ-1, ко-

Таблица 3. Распространённость мутаций резистентности* среди пациентов с опытом АРТ

Table 3. Prevalence of resistance mutations* among ART-experienced patients

Класс АРВП ARV class	Мутации* Mutations*	Частота встречаемости, n (%) Mutation detection rate, n (%)
НИОТ NRTI	<i>A62V</i>	136 (38,4)
	<i>K65R</i>	37 (10,5)
	<i>D67N</i>	13 (3,7)
	<i>K70R</i>	10 (2,8)
	<i>K70E</i>	4 (1,1)
	<i>L74I</i>	6 (1,7)
	<i>L74V</i>	13 (3,7)
	<i>M184I</i>	19 (5,4)
	<i>M184V</i>	76 (21,5)
	<i>T215Y</i>	4 (1,1)
	<i>K219E</i>	4 (1,1)
	<i>K219Q</i>	7 (2,0)
ННИОТ NNRTI	<i>L100I</i>	4 (1,1)
	<i>K101E</i>	36 (10,2)
	<i>K103N</i>	45 (12,7)
	<i>V106I</i>	8 (2,3)
	<i>V108I</i>	7 (2,0)
	<i>E138A</i>	22 (6,2)
	<i>E138G</i>	8 (2,3)
	<i>V179D</i>	6 (1,7)
	<i>V179E</i>	7 (2,0)
	<i>V179T</i>	4 (1,1)
	<i>Y181C</i>	24 (6,8)
	<i>G190S</i>	71 (20,1)
ИП PI	<i>H221Y</i>	5 (1,4)
	<i>P225H</i>	9 (2,5)
	<i>M46I</i>	9 (2,5)
	<i>I50L</i>	4 (1,1)

Примечание. *Представлены мутации с частотой распространённости не менее 1%.

Note. *Mutations with a prevalence of at least 1% are represented.

Таблица 4. Распространённость мутаций ЛУ ВИЧ-1 внутри кластеров
Table 4. Prevalence of HIV-1 DR mutations within clusters

Класс АРВП ARV class	Мутации Mutations	Распространённость среди всех исследуемых пациентов Prevalence among all study patients (n = 899), %	Распространённость внутри кластеров Prevalence within clusters (n = 243), %	p*
НИОТ NRTI	<i>K65R</i>	4,2	2,1	0,0604
	<i>D67N</i>	1,4	0,4	0,2039
	<i>K70R</i>	1,1	0	0,0701
	<i>M184I</i>	2,2	2,1	1
	<i>M184V</i>	8,7	4,9	0,0159
ННИОТ NNRTI	<i>K101E</i>	4,7	2,1	0,0211
	<i>K103N</i>	7,8	6,2	0,3270
	<i>V106I</i>	1,0	1,2	0,7091
	<i>V108I</i>	1,1	1,2	0,7349
	<i>E138G</i>	1,4	1,6	0,7568
	<i>V179D</i>	1,0	1,6	0,2625
	<i>V179E</i>	1,6	4,1	0,0006
	<i>Y181C</i>	2,7	1,6	0,3515
	<i>G190S</i>	8,8	4,9	0,0117
ИП PI	<i>P225H</i>	1,0	0	0,1233
	<i>M46I</i>	1,3	0,4	0,1975

Примечание. *Жирным шрифтом выделены достоверные различия ($p < 0,05$).
Note. *Statistically significant differences are highlighted in bold ($p < 0.05$).

торыми в 6/9 кластерах (66,7%) были пациенты с опытом приёма АРВП.

Во всех кластерах пациенты с более ранней датой постановки диагноза передавали полный профиль мутаций, за исключением одного кластера, в котором из профиля *M184V* + *K103N* передалась только *K103N*.

Большинство кластеров (7/9) с передаваемыми мутациями ВИЧ-1 были небольшими и неактивными. В больших активных кластерах были выявлены только мутации *K103N* (1 кластер) и *V179E* (1 кластер).

Обсуждение

На фоне многолетнего опыта приёма АРВП и возрастающего количества пациентов на АРТ распространённость ЛУ-вариантов ВИЧ в России с каждым годом увеличивается [18], что является основанием для увеличения охвата ВИЧ-инфицированных лиц тестированием на ЛУ ВИЧ-1. Благодаря совершенствованию технологий секвенирования и усилению национальной базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП [19] накапливается значительный объём генетических и эпидемиологических данных, что вместе с развитием биоинформатических методов исследования позволяет использовать их для более глубокого изучения особенностей распространения ВИЧ-1.

В настоящем исследовании на примере пилотного региона России впервые в стране были проде-

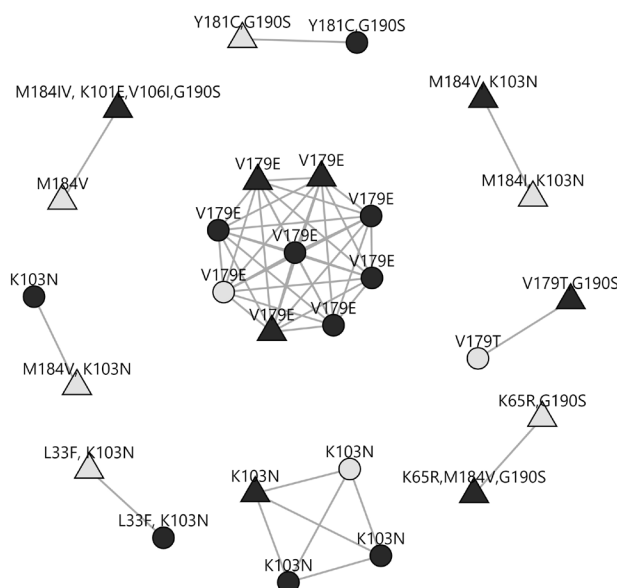


Рис. 4. Кластеры с передаваемыми мутациями резистентности.

Треугольником обозначены НП ВИЧ-1 от пациентов с опытом АРТ, кругом — НП ВИЧ-1 от пациентов без опыта АРТ. Светло-серым цветом выделены НП ВИЧ-1 от пациентов с наиболее ранней датой диагноза «ВИЧ-инфекция» в кластере.

Fig. 4. Clusters with transmitted resistance mutations.

The triangle indicates HIV-1 nucleotide sequences from ART-experienced patients, and the circle indicates HIV-1 nucleotide sequences from ART-naïve patients. HIV-1 nucleotide sequences from patients with the earliest date of diagnosis of HIV infection in the cluster are marked in light grey.

монстрированы возможности нового направления, геномного эпидемиологического надзора, в части распространения резистентных вариантов ВИЧ-1. Впервые для одного региона России был получен высокий охват секвенированием ВИЧ-1 ЛЖВ, который составил 34,1% по состоянию на конец 2021 г.¹⁶, что позволяет получить достоверные результаты исследования.

В результате оценки генетического разнообразия ВИЧ-1 в исследуемом регионе обнаружены 5 генетических вариантов (суб-субтип А6, субтип В, CRF63_02A6, CRF02_AG, CRF03_A6B), характерных для генетического ландшафта России [20], а также нетипичный для российской эпидемии субтип F, вероятно, являющийся следствием завозного случая ВИЧ-инфекции. Обнаруженное увеличение доли CRF63_02A6 среди пациентов с диагнозом, поставленным в период с 2015 по 2021 г., отражает общую тенденцию в стране [21, 22].

В результате анализа ЛУ ВИЧ-1 установлено, что устойчивость ВИЧ-1 хотя бы к одному АРВП была выявлена у 13,6% пациентов без опыта АРТ, чаще всего к препаратам класса ННИОТ (11,4%): RPV (7,3%), NVP (6,4%) и EFV (6,1%), что соответствует данным, полученным по России в целом [21].

Распространённость ЛУ ВИЧ-1 у исследуемых пациентов с опытом АРТ составила 52,0%, наиболее часто — к тем же препаратам класса ННИОТ (44,6%): NVP (40,4%), EFV (40,4%) и RPV (32,8%), а также к НИОТ (36,2%): ABC (35,3%), FTC (34,7%) и ЗТС (34,7%). Описанный уровень распространённости ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с опытом АРТ в России значительно варьирует от 50% [23] до 82,4% [24], что отражает правильность назначения генотипирующего теста. В настоящем исследовании относительно низкий уровень ЛУ ВИЧ-1 связан с тем, что не у всех пациентов был установлен вирусологический неуспех применяемой АРТ.

Следует отметить, что ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня среди всех пациентов, независимо от наличия опыта АРТ, наиболее часто была установлена к препаратам класса ННИОТ (NVP, EFV) и НИОТ (FTC и ЗТС), что объясняется их широким применением и низким генетическим барьером к развитию ЛУ ВИЧ-1 [25].

В исследуемый период в регионе наиболее часто применяемая схема АРТ 1-й линии включала TDF, ЗТС и EFV. Согласно результатам настоящего исследования, первичная резистентность ВИЧ-1 к применяемой нуклеозидной основе не превышала 1%, а резистентность к EFV составила 6,1%, что

позволяет рекомендовать замену третьего компонента схемы в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-инфекции¹⁷.

Наиболее часто встречаемыми мутациями (без учёта полиморфных мутаций для суб-субтипа А6 — *A62V* и *E138A*) среди пациентов без опыта АРТ были *K101E*, *K103N*, *V179E* и *G190S* к ННИОТ, среди пациентов с опытом АРТ — *K101E*, *K103N*, *V179E*, *Y181C*, *G190S* к ННИОТ и *M184V/I*, *K65R* к НИОТ. ЛУ ВИЧ-1 и мутации резистентности к препаратам класса ИП среди исследуемых пациентов встречались редко.

Распространённость мутаций, значимых для эпидемиологического надзора за передаваемой ЛУ ВИЧ-1, в Орловской области составила 6,8%, что соответствует среднему уровню по России [18]. Мультирезистентность к трем классам АРВП (ИП + НИОТ + ННИОТ) была выявлена только у пациентов с опытом АРТ в 3,1% случаев. Таким образом, можно заключить, что уровень ЛУ ВИЧ-1 в исследуемом регионе умеренный, а выявленные паттерны ЛУ ВИЧ-1 соответствуют применяемым схемам АРТ и являются типичными для России.

Оценка уровня и структуры ЛУ ВИЧ-1 предоставляет важную информацию о том, какие препараты эффективны на момент исследования, однако не позволяет определить особенности распространения ЛУ-вариантов или спрогнозировать, какие препараты будут эффективны в будущем. Для более глубокого анализа в настоящем исследовании был применён один из инструментов геномного эпидемиологического надзора — метод анализа молекулярных кластеров — в отношении распространения ЛУ ВИЧ-1.

В результате анализа установлено, что молекулярные кластеры чаще формировали ИП ВИЧ-1 от пациентов без опыта АРТ, что свидетельствует о том, что они являлись основными источниками инфицирования ВИЧ в регионе, и что позволяет предположить отсутствие высоких рисков передачи ЛУ-вариантов ВИЧ-1 из-за относительно низкой распространённости первичной ЛУ ВИЧ-1.

Кроме того, было обнаружено, что ЛУ-варианты вируса как от пациентов без опыта АРТ, так и от пациентов с опытом АРТ реже попадали в молекулярные кластеры, что, вероятно, объясняется тем, что у большинства из них значимо снижен фитнес [26].

Несмотря на то что передача ВИЧ-инфекции в Орловской области происходила в основном от пациентов без опыта АРТ, источниками резистентных вариантов ВИЧ предположительно являлись пациенты с опытом АРТ. Интересно отметить, что в зарубежных исследованиях описано, что источником

¹⁶ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Информационный бюллетень № 46 «ВИЧ-инфекция». 2021. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/05/Byulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf>. (дата обращения: 08.07.2024).

¹⁷ Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» (утв. Министерством здравоохранения РФ). М., 2020.

ЛУ-вариантов ВИЧ-1 являлись, напротив, пациенты без опыта АРТ [27–29], что, вероятно, связано с более высокими показателями эффективности АРТ в странах.

В результате оценки передаваемых мутаций ЛУ ВИЧ-1 установлено, что профиль ограничен 9 мутациями: *K103N*, *V179E/T*, *Y181C*, *G190S* к ННИОТ; *K65R*, *M184I/V* к НИОТ; *L33F* к ИП, что позволяет прогнозировать, какие препараты будут малоэффективны в будущем. Так, наиболее часто передаваемой мутацией была *K103N*, которая ассоциирована с возникновением резистентности ВИЧ-1 к NVP и EFV. Результаты других исследований также показали, что данная мутация передаётся чаще других [30, 31], что связано с тем, что вирусы с этой мутацией и «дикие» имеют схожий фитнес, а также с тем, что данная мутация может персистировать в организме пациента длительное время [32, 33]. Важно также отметить, что наличие данной мутации у пациентов, начинающих лечение по схеме TDF + 3ТС + EFV, связано с повышенными рисками вирусологического неуспеха [34].

Мутации *V179E/T*, которые также встречались с высокой частотой в кластерах, связаны со снижением ответа на лечение ННИОТ (за исключением DOR), но, как правило, не приводят к возникновению вирусологической неудачи лечения [35]. Однако при наличии этих мутаций не рекомендуется назначать схему, содержащую EFV, если у пациента высокая вирусная нагрузка на старте лечения [36].

Следующая по распространённости в кластерах передаваемая мутация — *G190S* — ассоциирована с 200-кратным и 130-кратным снижением восприимчивости ВИЧ-1 к NVP и EFV соответственно и часто встречается у вирусов суб-субтипа А6 ввиду предрасположенности к ней [37]. При этом отмечается, что фитнес вируса, содержащего данную мутацию, снижен [38].

Мутация *Y181C* снижает восприимчивость вируса ко всем ННИОТ, особенно к NVP, и практически не ухудшает фитнес вируса [39].

Передаваемые мутации к НИОТ *M184I/V*, обнаруженные в кластерах, ассоциированы с высоким уровнем устойчивости ВИЧ-1 к 3ТС, FTC и низким — к ABC, при этом повышают чувствительность к d4T, ZDV и TDF, что позволяет сохранять в схемах 3ТС и FTC при их появлении. В зарубежных исследованиях описано, что данные мутации часто передаются от пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ [40], а также длительное время сохраняются в резервуарах ВИЧ [41].

Мутация *K65R* связана со снижением восприимчивости ко всем НИОТ, кроме ZDV, к которому она, наоборот, повышает чувствительность вируса. Описано, что мутации *M184I/V* и *K65R* значимо снижают фитнес вируса [42, 43].

Единственная мутация к ИП — *L33F*, которая встречалась в кластерах, является дополнительной и лишь незначительно влияет на восприимчивость вируса к АРВП.

Присутствие описанных выше мутаций в молекулярных кластерах свидетельствует об их активной передаче, однако наибольшую опасность представляют те мутации, которые имеют ещё и высокую эффективность передачи внутри этих кластеров. В результате оценки эффективности установлено, что такими мутациями являются *K103N*, *V179E/T*, *Y181C*, *G190S*, которые вызывают устойчивость вируса к ННИОТ 1-го поколения — EFV и NVP.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что риск увеличения передачи ЛУ ВИЧ-1 в Орловской области отсутствует, о чём свидетельствуют высокая степень кластеризации пациентов без опыта АРТ, имеющих относительно невысокий уровень первичной резистентности, низкая степень кластеризации ЛУ-вариантов ВИЧ, а также тот факт, что передача мутаций была обнаружена в основном в небольших и неактивных кластерах. Установленная в настоящем исследовании быстрая и эффективная передача мутаций, ассоциированных с устойчивостью вируса к ННИОТ 1-го поколения, позволяет рекомендовать ограничить их использование для предотвращения распространения ЛУ-вариантов ВИЧ-1 в регионе и повышения эффективности АРТ.

Заключение

Результаты анализа молекулярных кластеров предоставляют информацию об особенностях распространения ЛУ-вариантов ВИЧ-1, в частности о динамике передачи ЛУ ВИЧ-1, источниках резистентных вариантов вируса, эффективности передачи мутаций резистентности, что позволяет рекомендовать данный метод к использованию в рамках геномного эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России для разработки стратегий профилактики предотвращения передачи ЛУ-вариантов вируса и повышения эффективности лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293–9.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61113-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61113-7)
2. Lima V.D., Lourenço L., Yip B., et al. AIDS incidence and AIDS-related mortality in British Columbia, Canada, between 1981 and 2013: a retrospective study. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e92–7.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00017-X)
3. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(9):830–9.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>
4. Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples

- with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0)
5. Hamers R.L., Schuurman R., Sigaloff K.C., et al. Effect of pre-treatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: a multicentre cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12(4):307–17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70255-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70255-9)
 6. Kiekens A., Dierckx de Casterlé B., Pellizzer G., et al. Exploring the mechanisms behind HIV drug resistance in sub-Saharan Africa: conceptual mapping of a complex adaptive system based on multi-disciplinary expert insights. *BMC Public Health*. 2022;22(1):455. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12738-4>
 7. Phillips A.N., Stover J., Cambiano V., et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in sub-Saharan Africa. *J. Infect. Dis.* 2017;215(9):1362–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>
 8. Cambiano V., Bertagnolio S., Jordan M.R., et al. Transmission of drug resistant HIV and its potential impact on mortality and treatment outcomes in resource-limited settings. *J. Infect. Dis.* 2013;207(Suppl. 2):S57–62. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit111>
 9. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024;101(2):163–72. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Khafizov K.F., et al. Genomic surveillance strategy. Problems and perspectives. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(2):163–72. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-507> EDN: <https://elibrary.ru/mymnik>
 10. Wertheim J.O., Kosakovsky Pond S.L., Forgiione L.A., et al. Social and genetic networks of HIV-1 transmission in New York city. *PLoS Pathog.* 2017;13(1):e1006000. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006000>
 11. Oster A.M., Lyss S.B., McClung R.P., et al. HIV cluster and outbreak detection and response: the science and experience. *Am. J. Prev. Med.* 2021;61(5 Suppl. 1):S130–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2021.05.029>
 12. Fauci A.S., Redfield R.R., Sigounas G., et al. Ending the HIV epidemic: A plan for the United States. *JAMA*. 2019;321(9):844–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1343>
 13. Novitsky V., Moyo S., Lei Q., et al. Impact of sampling density on the extent of HIV clustering. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014;30(12):1226–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/aid.2014.0173>
 14. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(15):2114–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
 15. Fedonin G.G., Fantin Y.S., Favorov A.V., et al. VirGenA: a reference-based assembler for variable viral genomes. *Brief. Bioinform.* 2019;20(1):15–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbx079>
 16. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D., et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One*. 2009;4(3):e4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>
 17. Ragonnet-Cronin M., Hodcroft E., Hué S., et al. Automated analysis of phylogenetic clusters. *BMC Bioinformatics*. 2013;14:317. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-317>
 18. Kireev D., Kirichenko A., Lebedev A., et al. Alarming rise of primary HIV drug resistance in major regions of Russia. *Curr. HIV Res.* 2023;21(6):347–53. DOI: <https://doi.org/10.2174/011570162X271430231201075335>
 19. Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Лопатухин А.Э. и др. Российская база данных лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2023;100(2):219–27. Kireev D.E., Kirichenko A.A., Lopatukhin A.E., et al. The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(2):219–27. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-345> EDN: <https://elibrary.ru/rwawu>
 20. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):44–9. Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic Archive*. 2017;89(11):44–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49> EDN: <https://elibrary.ru/zwosol>
 21. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., et al. HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022. *Viruses*. 2023;15(4):991. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>
 22. Пасечник О.А., Блох А.И. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(2):127–38. Pasechnik O.A., Blokh A.I. The prevalence of HIV recombinant forms in Russia and countries of the CIS: systematic review and metaanalysis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):127–38. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-127-138> EDN: <https://elibrary.ru/xshjlf>
 23. Ozhmegova E., Lebedev A., Antonova A., et al. Prevalence of HIV drug resistance at antiretroviral treatment failure across regions of Russia. *HIV Med.* 2024;25(7):862–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.13642>
 24. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.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. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V., et al. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on art in Russia in 2013–2021. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2021;11(3):53–62. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62> EDN: <https://elibrary.ru/uqiuni>
 25. Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., et al. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect. Genet. Evol.* 2016;46:292–307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.031>
 26. Geretti A.M., ed. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. London: Mediscript; 2006.
 27. Drescher S.M., von Wyl V., Yang W.L., et al. Treatment-naïve individuals are the major source of transmitted HIV-1 drug resistance in men who have sex with men in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(2):285–94. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cit694>
 28. Paraskevis D., Kostaki E., Magiorkinis G., et al. Prevalence of drug resistance among HIV-1 treatment-naïve patients in Greece during 2003–2015: Transmitted drug resistance is due to onward transmissions. *Infect. Genet. Evol.* 2017;54:183–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.07.003>
 29. Mbisa J.L., Fearnhill E., Dunn D.T., et al. Evidence of self-sustaining drug resistant HIV-1 lineages among untreated patients in the United Kingdom. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61(5):829–36. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/civ393>
 30. Eshleman S.H., Jones D., Galovich J., et al. Phenotypic drug resistance patterns in subtype A HIV-1 clones with nonnucleoside reverse transcriptase resistance mutations. *AIDS Res. Hum.*

- Retroviruses*. 2006;22(3):289-293.
DOI: <https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.289>
31. Rhee S.Y., Tzou P.L., Shafer R.W. Temporal trends in HIV-1 mutations used for the surveillance of transmitted drug resistance. *Viruses*. 2021;13(5):879.
DOI: <https://doi.org/10.3390/v13050879>
32. Kühnert D., Kouyos R., Shirreff G., et al. Quantifying the fitness cost of HIV-1 drug resistance mutations through phylodynamics. *PLoS Pathog*. 2018;14(2):e1006895.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006895>
33. Wertheim J.O., Oster A.M., Johnson J.A., et al. Transmission fitness of drug-resistant HIV revealed in a surveillance system transmission network. *Virus Evol*. 2017;3(1):vex008.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vex008>
34. Bertagnolio S., Hermans L., Jordan M.R., et al. Clinical impact of pretreatment human immunodeficiency virus drug resistance in people initiating nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis*. 2021;224(3):377-88.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa683>
35. Mackie N.E., Dunn D.T., Dolling D., et al. The impact of HIV-1 reverse transcriptase polymorphisms on responses to first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2013;27(14):2245-53.
DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283636179>
36. Wang Z., Zhang M., Wang J., et al. Efficacy of efavirenz-based regimen in antiretroviral-naïve patients with HIV-1 V179D/E mutations in Shanghai, China. *Infect. Dis. Ther*. 2023;12(1):245-55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00723-8>
37. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS*. 2014;28(17):F1-8.
DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000485>
38. Wang J., Dykes C., Domaol R.A., et al. The HIV-1 reverse transcriptase mutants G190S and G190A, which confer resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, demonstrate reductions in RNase H activity and DNA synthesis from tRNA(Lys, 3) that correlate with reductions in replication efficiency. *Virology*. 2006;348(2):462-74.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.01.014>
39. Hu Z., Kuritzkes D.R. Altered viral fitness and drug susceptibility in HIV-1 carrying mutations that confer resistance to non-nucleoside reverse transcriptase and integrase strand transfer inhibitors. *J. Virol*. 2014;88(16):9268-76.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00695-14>
40. Wainberg M.A., Moisi D., Oliveira M., et al. Transmission dynamics of the M184V drug resistance mutation in primary HIV infection. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011;66(10):2346-9.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/ckr291>
41. Teysou E., Soulie C., Fauchois A., et al. The RT M184V resistance mutation clearance in the reservoir is mainly related to CD4 nadir and viral load zenith independently of therapeutic regimen type. *J. Antimicrob. Chemother*. 2024;79(7):1673-6.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkae164>
42. Pao D., Andrady U., Clarke J., et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2004;37(5):1570-3.
DOI: <https://doi.org/10.1097/00126334-200412150-00006>
43. Castro H., Pillay D., Cane P., et al. Persistence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations. *J. Infect. Dis*. 2013;208(9):1459-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit345>

Информация об авторах

Кириченко Алина Алексеевна[✉] — к. м. н., с. н. с. лаб. диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, kirichenko@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-7116-0138>

Киреев Дмитрий Евгеньевич — к. б. н., зав. лаб. диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>

Сидорина Юлия Николаевна — зав. отделением профилактики, врач-эпидемиолог Орловского центра СПИД, Орел, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-0888-113X>

Абашина Наталья Дмитриевна — заместитель главного врача по эпидемиологической, профилактической и организационно-методической работе Орловского центра СПИД, Орел, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-5078-8026>

Брусенцева Елена Евгеньевна — врач-инфекционист Орловского центра СПИД, Орел, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-8358-6145>

Акимкин Василий Геннадьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Участие авторов: Кириченко А.А. — подбор и анализ литературы, анализ данных, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Киреев Д.Е., Акимкин В.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Сидорина Ю.Н., Абашина Н.Д., Брусенцева Е.Е. — сбор и обработка биоматериала, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 19.07.2024;
принята к публикации 20.09.2024;
опубликована 30.10.2024

Information about the authors

Alina A. Kirichenko[✉] — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, kirichenko@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-7116-0138>

Dmitry E. Kireev — Cand. Sci. (Biol.), Head, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7896-2379>

Yulia N. Sidorina — Head, Prevention department, epidemiologist, Oryol AIDS Center, Oryol, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-0888-113X>

Natalia D. Abashina — Deputy Chief physician for epidemiological, preventive and organizational and methodological work, Oryol AIDS Center, Oryol, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-5078-8026>

Elena E. Brusentseva — infectious disease physician, Oryol AIDS Center, Oryol, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-8358-6145>

Vasily G. Akimkin — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of RAS, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Author contribution: Kirichenko A.A. — literature selection and analysis, data analysis, statistical processing, writing, editing; Kireev D.E., Akimkin V.G. — study concept and design, editing; Sidorina Yu.N., Abashina N.D., Brusentseva E.E. — collection and processing of biomaterial, editing. All authors made significant contributions to the search and analytical work, and preparation of the article, read and approved final version before publication.

The article was submitted 19.07.2024;
accepted for publication 20.09.2024;
published 30.10.2024