

Изучение приверженности к антиретровирусной терапии и ее влияния на риск развития резистентности ВИЧ-1 у больных с вирусологической неудачей

Д.В. Капустин^{1,2}, Е.И. Краснова^{1,2}, Н.И. Хохлова^{1,2}, Т.М. Налимова³, Н.П. Крикливая³, М.Р. Халиков³, А.В. Тотменин³, Л.Г. Готфрид³, М.П. Гашникова³, Н.М. Гашникова³, В.Г. Кузнецова¹, Л.Л. Позднякова², Т.А. Колпакова¹, Л.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

³ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . За последние 10 лет в мире отмечается рост устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. Больные ВИЧ-инфекцией с низким уровнем приверженности к антиретровирусной терапии (АРТ) наиболее часто подвержены риску развития приобретенной резистентности ВИЧ-1. Установление ключевых факторов, влияющих на степень приверженности, позволит своевременно выявлять больных с высоким риском «отрыва» от лечения и разработать индивидуальную тактику ведения таких пациентов для снижения риска формирования резистентности.

Ц е л ь . Изучить факторы, влияющие на приверженность к АРТ у больных с вирусологической неудачей, и влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено обследование 271 больного с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», с разными стадиями заболевания, в возрасте от 21 до 59 лет, наблюдавшихся в период с марта 2018 г. по август 2022 г. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска и получавших АРТ. Критерий включения пациентов в исследование: вирусологический прорыв на фоне ранее проводимой эффективной АРТ препаратами первой линии (когда в течение 3–6 мес регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ). Проводился ретроспективный анализ степени приверженности к АРТ обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией и вирусологическим прорывом с учетом различных факторов. Исследование на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 выполнялось на базе ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор».

Р е з у л ь т а т ы . Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 56.4 % ($n = 153$). Средний возраст составил 35.4 ± 2.85 года. Доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 64.8 %. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 31.5 % случаев. По результатам ретроспективного анализа степени приверженности к АРТ установлено, что у 48.3 % (131 из 271) больных имелись пропуски приема препаратов, в том числе низкая приверженность отмечена у 31.7 % (86 из 271) больных; средняя – у 16.6 % пациентов (45 из 271). Наиболее часто нарушения приверженности регистрировались у лиц с парентеральным путем передачи ВИЧ – 75.3 % по сравнению с половым – 36 % ($p < 0.001$) и у жителей сельской местности – 62.5 % по сравнению с городскими жителями – 34.1 % ($p < 0.001$). Среди мужчин нарушения приверженности выявлялись чаще, чем у женщин – 57.5 и 36.4 % соответственно ($p < 0.001$). Также значимым фактором явилось отсутствие постоянного трудоустройства – нарушение приверженности отмечалось у 69.5 % больных этой группы по сравнению с пациентами, имеющими постоянное место работы – 26.3 % ($p < 0.05$). Напротив, высокая приверженность чаще отмечалась у больных женского пола – 63.6 % по сравнению с мужчинами – 42.5 %; при наличии постоянного трудоустройства – 73.7 % по сравнению с 30.5 % при его отсутствии; при половом пути передачи – 64.0 % по сравнению с парентеральным путем передачи – 24.7 %; у городских жителей – 65.9 % против 37.5 % у сельских ($p < 0.05$).

Поступила в редакцию 24.04.2023
Прошла рецензирование 08.09.2023
Принята к публикации 28.09.2023

Автор, ответственный за переписку
Капустин Дмитрий Вячеславович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Received 24.04.2023
Revised 08.09.2023
Accepted 28.09.2023

Corresponding author
Dmitry V. Kapustin: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ выявлены у 54.6 % обследованных больных с вирусологической неудачей АРТ (148 из 271). Из числа 148 резистентных вариантов ВИЧ-1 чаще других выявлялось сочетание мутаций устойчивости к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – в 60.1 % (89) случаев. Изолированные мутации к НИОТ встречались в 15.5 % (23) случаев; к ННИОТ – в 12.2 % (18). Сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ингибиторам интегразы (ИИ) установлено у 4.1 % (6) больных. Доля пациентов с устойчивостью к НИОТ и ИП (ингибиторам протеазы) составила 2 % (3); к ННИОТ + ИИ – 1.4 % (2). Комбинация мутаций сразу к трем классам препаратов выявлена у 6 больных: НИОТ + ННИОТ + ИИ – 2.7 % (4) и НИОТ + ННИОТ + ИП – у 1.4 % (2). У одного пациента (0.6 %) зарегистрирована изолированная мутация к ИИ.

Заключение. Проведенный анализ показал, что нарушение приверженности отмечалось у значительной доли больных – 48.3 % (низкая – 31.7 %, средняя – 16.6 %). Факторами, способствующими нарушению приверженности к АРТ, являлись: парентеральный путь передачи ВИЧ (у 75.3 % лиц с нарушением приверженности); проживание в сельской местности (у 62.5 %); отсутствие постоянного трудоустройства (у 69.5 %); мужской пол (у 57.5 %). Среди больных с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ ($n = 148$) преобладали лица с нарушением приверженности (70.9 %) по сравнению с пациентами, у которых не выявлена резистентность ВИЧ (23.6 %) ($p < 0.001$). Учитывая полученные данные, при выборе стартовой схемы АРТ необходимо проводить анализ степени риска нарушения приверженности в зависимости от социальных и других факторов. Установленная на территории Новосибирской области высокая частота регистрации мутаций резистентности ВИЧ диктует необходимость своевременного обследования на резистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неудачей на фоне АРТ и внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости у больных из группы риска по нарушению приверженности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ-1, приверженность к терапии, резистентность, антиретровирусная терапия, мутации.

Образец цитирования: Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Налимова Т.М., Крикливая Н.П., Халиков М.Р., Тотменин А.В., Готфрид Л.Г., Гашникова М.П., Гашникова Н.М., Кузнецова В.Г., Позднякова Л.Л., Колпакова Т.А., Поддубная Л.В. Изучение приверженности к антиретровирусной терапии и ее влияния на риск развития резистентности ВИЧ-1 у больных с вирусологической неудачей // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(1):29-41. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-29-41

A study of adherence to antiretroviral therapy and its effect on the risk of HIV-1 resistance in patients with virological failure

D.V. Kapustin^{1,2}, E.I. Krasnova^{1,2}, N.I. Khokhlova^{1,2}, T.M. Nalimova³, N.P. Krikliyaya³, M.R. Khalikov³, A.V. Totmenin³, L.G. Gotfrid³, M.P. Gashnikova³, N.M. Gashnikova³, V.G. Kuznetsova¹, L.L. Pozdnyakova², T.A. Kolpakova¹, L.V. Poddubnaya¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

³State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

ABSTRACT

Introduction. Over the past 10 years, there has been an increase in HIV-1 resistance to antiretroviral drugs worldwide. HIV infection patients with low adherence to antiretroviral therapy (ART) are most often at risk of developing acquired HIV-1 resistance. The identification of key factors affecting the degree of adherence will allow timely detection of patients with a high risk of poor adherence to ART and treatment defaulting, and develop individual management tactics for such patients to reduce the risk of resistance development.

Aim. To study the factors influencing adherence to ART in patients with virological failure and the effect of adherence on the risk of developing acquired HIV-1 resistance to first-line antiretroviral drugs.

Materials and methods. Two hundred and seventy one patients with an confirmed diagnosis of HIV infection, with different stages of the disease, aged 21 to 59 years, who were followed-up from March 2018 to August 2022 at the Center for the Prevention and Control of AIDS (City Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk) and received ART, were enrolled in a study. The criterion to include patients in the study was a virological breakthrough during previously effective ART with first-line drugs (when an undetectable level of HIV RNA load was recorded for 3–6 months). A retrospective analysis of the degree of adherence to ART of the studied patients with HIV infection and virological breakthrough was performed, considering various factors. The HIV-1 drug resistance testing was carried out based on the State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR.

R e s u l t s . Men predominated among the patients – 56.4% ($n = 153$). The average age was 35.4 ± 2.85 years. Heterosexual transmission of HIV was dominant – 64.8%. Parenteral transmission of HIV (intravenous drug abuse) accounted for 31.5% of cases. According to the results of the retrospective analysis of the degree of adherence to ART, it was found that 48.3% (131 out of 271) of patients had missed medications, including low adherence in 31.7% (86 out of 271) patients; average – in 16.6% of patients (45 out of 271). Most often, poor adherence was reported in people with parenteral HIV transmission – 75.3% compared with sexual transmission – 36% ($p < 0.001$), and in rural residents – 62.5% compared with urban residents – 34.1% ($p < 0.001$). Among men, missed medication was detected more often than in women – 57.5 and 36.4%, respectively ($p < 0.001$). Also, a significant factor was the lack of permanent employment – poor adherence was in 69.5% of patients in this group compared with patients having permanent employment – 26.3% ($p < 0.05$). On the contrary, high adherence was more often observed in female patients – 63.6% compared with male ones – 42.5%; in the presence of permanent employment – 73.7% compared with 30.5% in its absence; in the case of sexual transmission – 64.0% compared with parenteral transmission – 24.7%; in urban residents – 65.9% versus 37.5% in rural residents ($p < 0.05$).

According to the totality of all mutations revealed, HIV drug-resistant variants were found in 54.6% of the patients with virological ART failure (148 out of 271). Of the 148 HIV-1 drug-resistant variants, a combination of drug resistance mutations from the group of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) was most often detected and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) – in 60.1% (89 cases). Isolated mutations to NRTIs were found in 15.5% (23) cases, for NNRTIs – in 12.2% (18). A combination of mutations of resistance to NRTIs + integrase inhibitors (IIs) was found in 4.1% (6) patients. The proportion of patients with resistance to NRTIs and PIs (protease inhibitors) was 2% (3); to NRTIs + IIs – 1.4% (2). A combination of mutations to three classes of drugs at once was detected in 6 patients: NRTIs + NNRTIs + IIs – 2.7% (4) and NRTIs + NNRTIs + PIs – 1.4% (2). An isolated mutation to IIs was in one patient (0.6%).

C o n c l u s i o n . The analysis showed that non-adherence was reported in a significant part of patients – 48.3% (low – 31.7%, moderate – 16.6%). Factors contributing to poor adherence to ART were: parenteral transmission of HIV (in 75.3% of people with poor adherence); living in rural areas (in 62.5%); lack of permanent employment (in 69.5%); male sex (in 57.5%). Among patients with detected HIV drug resistance ($n = 148$), individuals with poor adherence prevailed (70.9%) compared with patients who did not have HIV drug resistance (23.6%) ($p < 0.001$). Taking into account the data obtained, when choosing the initial ART regimen, it is necessary to analyze the degree of risk of non-adherence depending on social and other factors. The high frequency of registration of HIV drug-resistant mutations found in the Novosibirsk Region necessitates timely testing for drug-resistant HIV patients with virological ART failure and the introduction of screening for primary drug resistance in patients at risk of poor adherence.

Keywords: HIV infection, HIV-1, adherence to therapy, resistance, antiretroviral therapy, mutations.

Citation example: Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Nalimova T.M., Kriklivaya N.P., Khalikov M.R., Totmenin A.V., Gotfrid L.G., Gashnikova M.P., Gashnikova N.M., Kuznetsova V.G., Pozdnyakova L.L., Kolpakova T.A., Poddubnaya L.V. A study of adherence to antiretroviral therapy and its effect on the risk of HIV-1 resistance in patients with virological failure. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(1):29-41. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-29-41

ВВЕДЕНИЕ

Расширение охвата пациентов с ВИЧ-инфекцией антиретровирусной терапией (АРТ) и эффективными средствами профилактики является основной стратегией по противодействию распространению данного заболевания во многих странах мира [1]. В частности, с помощью высокоэффективных антиретровирусных препаратов (АРП), направленных на ингибирование различных ферментов вируса, удается быстро подавить репликацию ВИЧ и улучшить качество жизни пациентов, однако быстрая способность вируса адаптироваться к действию АРП и его сложная структурная организация приводят к формированию резистентности. За последние 10 лет отмечается рост устойчивости ВИЧ-1 к химиопрепаратам [2, 3]. Помимо лекарственной устойчивости существует ряд других потенциаль-

INTRODUCTION

Extending the coverage of HIV-infected patients with antiretroviral therapy (ART) and effective measures of prevention is the dominant strategy in counteracting the spread of this disease in many countries of the world [1]. In particular, owing to highly effective antiretroviral drugs (ARD) inhibiting various viral enzymes, it is possible to suppress HIV replication rapidly and improve the quality of life of patients, however, the rapid ability of the virus to adapt to ARD action and its complex structural organization lead to the development of resistance. Over the past 10 years, there has been an increase in HIV-1 resistance to chemotherapeutics [2, 3]. In addition to drug resistance, there are several other potential causes of virological failure of the ART regimen – undesirable drug interactions and impaired absorption of the drug [4]. One of the key points in effective ART is the degree of

ных причин вирусологической неэффективности проводимого режима АРТ – нежелательные межлекарственные взаимодействия и нарушения всасывания препарата [4]. Одним из ключевых моментов в эффективно проводимой АРТ является степень приверженности пациентов к АРТ, которая может зависеть от множества факторов, среди которых ведущими являются: путь передачи ВИЧ, пол, социальный статус, место проживания, а также переносимость и наличие нежелательных явлений АРТ [5]. Больные ВИЧ-инфекцией с низким уровнем приверженности наиболее часто подвержены риску развития приобретенной резистентности ВИЧ-1 к АРП [6].

Установление ключевых факторов, влияющих на степень приверженности, позволит своевременно выявлять больных с высоким риском отрыва от лечения и разработать индивидуальную тактику ведения таких пациентов для снижения риска формирования резистентности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение приверженности к антиретровирусной терапии у больных с вирусологической неудачей терапии и влияние приверженности на риск развития приобретенной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам первой линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 271 больного с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция», с разными стадиями заболевания, в возрасте от 21 до 59 лет, наблюдавшихся в период с марта 2018 г. по август 2022 г. в Центре по профилактике и борьбе со СПИД ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска и получавших АРТ. Критерием включения пациентов в исследование был выявленный вирусологический прорыв на фоне ранее проводимой эффективной АРТ препаратами первой линии (когда в течение 3–6 месяцев регистрировался неопределяемый уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ). От каждого больного было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Проводился анализ степени приверженности к АРТ обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией и вирусологическим прорывом с учетом следующих факторов: социальный статус (работающий, безработный); пол; место жительства

patients' adherence to ART, which may depend on many factors, among which the leading ones are: the route of HIV transmission, gender, social status, place of residence, as well as the tolerance and presence of adverse events of ART [5]. HIV-infected patients with a low level of adherence are most often at risk of developing acquired HIV-1 drug resistance [6].

Identifying key factors affecting the degree of adherence will allow timely identification of patients with a high risk of poor adherence, and develop individual management tactics for such patients to reduce the risk of resistance development.

AIM OF THE RESEARCH

To study adherence to antiretroviral therapy in patients with virological failure and the effect of adherence on the risk of developing acquired HIV-1 resistance to first-line antiretroviral drugs.

MATERIALS AND METHODS

Two hundred and seventy one patients with an established diagnosis of HIV infection, with different stages of the disease, aged 21 to 59 years, who were followed-up from March 2018 to August 2022 at the Center for the Prevention and Control of AIDS (City Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk) and received ART, were enrolled in a study. The criterion for inclusion of patients in the study was virological breakthrough during previously effective first-line ART (when an undetectable level of HIV RNA load was recorded for 3–6 months). Written informed consent was received from each patient to participate in the study, in compliance with the voluntary nature of the study under the Federal Law of the Russian Federation “On the Basics of protecting the Health of Citizens in the Russian Federation.”

The analysis of the degree of adherence to ART in patients with HIV infection and virological breakthrough was carried out, considering the following factors: social status (employed, unemployed); gender; place of residence (urban or rural); route of infection (sexual or parenteral). The following criteria for the degree of adherence to ART were determined: no medication missed – high adherence; single missed medication – moderate one; interruption of the treatment regimen for over than 7 days – low one.

At the State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, HIV-1 RNA was isolated from 250 µl of blood plasma using a RealBest Deltamag HBV/HCV/HIV kit (JSC Vector-Best, Russia) in accordance with the manufacturer's instructions. To obtain a virus-specific fragment encoding the viral protease-revertase region (PR-RT, with a length of 1300 base pairs), a nested polymerase chain reaction

(городской или сельский житель); путь инфицирования (половой или парентеральный). Были определены следующие критерии степени приверженности к АРТ: отсутствие пропусков в приеме препарата – высокая степень приверженности; однократные пропуски – средняя; прерывание схемы лечения более чем на 7 дней – низкая.

На базе ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» у пациентов осуществлялось выделение РНК ВИЧ-1 из 250 мкл плазмы крови с использованием набора «РеалБест ДельтаМаг ВГВ/ВГС/ВИЧ» (АО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для получения вирус-специфического фрагмента, кодирующего область протеазы-ревертазы вируса (PR-RT, протяженностью 1300 пар нуклеотидов), применяли схему гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием лабораторного набора праймеров. Первый раунд амплификации проводили с применением лиофилизированного набора «РеалБест Мастер микс ОТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), а второй – с набором «БиоМастер HS-Taq ПЦР-Color» (ООО «БиоЛабМикс», Россия). Последовательность нуклеотидов полученных фрагментов ВИЧ определяли методом прямого секвенирования по обеим цепям с помощью автоматического генетического анализатора ABI PRISM 3130xl (Applied Biosystems, США). Расшифрованные нуклеотидные последовательности ВИЧ собирали и редактировали в программе Sequencher 4.1 Software (Gene Codes Corporation, AnnArbor, MI, USA) и сравнивали с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (Los Alamos HIV-1 database) с применением программ ClustalW и BioEdit 7.2.5. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (neighbor joining method, NJ) на основе двухпараметрической модели Кимуры.

Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали через анализ бутстрепов. С использованием интернет-ресурса jpHMM (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html) исследованы возможные мозаичные последовательности и выявлены уникальные рекомбинантные (URF) вирусы. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu>). Анализ мутаций, связанных с резистентностью ВИЧ к

(PCR) scheme using a laboratory set of primers was used. The first round of amplification was performed using a RealBest Master Mix OT kit (JSC Vector-Best, Russia), and the second – with a BioMaster HS-Taq PCR-Colorkit (LLC BioLabMix, Russia). The nucleotide sequence of the obtained HIV fragments was determined by direct sequencing along both chains using an ABI PRISM 3130xl genetic analyzer (Applied Biosystems, USA). The decoded HIV nucleotide sequences were collected and edited using Sequencher 4.1 Software (Gene Codes Corporation, AnnArbor, MI, USA) and compared with the corresponding reference sequences of various subtypes and recombinant forms of HIV-1 from the international database (Los Alamos HIV Sequence Database) using ClustalW and BioEdit 7.2. softwares. Phylogenetic analysis was performed using MEGA 6.0.6 and the neighbor joining method (NJ) based on the Kimura two-parameter model.

The statistical significance of the phylogenetic tree topology was assessed using bootstrap-based analysis. Using the jpHMM webserver (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html) possible mosaic sequences have been investigated and unique recombinant form (URF) of viruses have been identified. The analysis of mutations associated with HIV drug resistance was carried out using the Stanford University HIV Drug Resistance Database (<https://hivdb.stanford.edu>). The analysis of mutations associated with HIV drug resistance was carried out based on WHO recommendations on the surveillance of the drug resistance mutations list.

Statistical analysis of the data was carried out using STATISTICA 10 software. The differences in the frequency characteristics of qualitative variables were evaluated using the Pearson's χ^2 criterion. Differences in the average values of quantitative variables were determined using the Mann-Whitney criterion. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Men predominated among the 271 patients – 56.4% ($n = 153$). The age of the patients ranged from 18 to 59 years and averaged 35.4 ± 2.85 years. According to the results of the contact tracing, it was revealed that in the cohort of patients ($n = 271$), heterosexual transmission of HIV was dominant – 64.8%. Parenteral transmission (intravenous drug abuse) accounted for 31.5% of cases, sexual transmission – 0.4%, the unspecified transmission route – 3.3% (Fig. 1). Parenteral HIV transmission was more often registered in men – in 50.9% of cases (78 out of 153) versus 25.4% (30 out of 118) in women ($p < 0.05$).

лекарственным препаратам, осуществляли на основе рекомендаций ВОЗ по эпиднадзору за переносом мутаций лекарственной устойчивости.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA 10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 271 обследованного пациента преобладали мужчины – 56.4 % ($n = 153$). Возраст больных варьировал от 18 до 59 лет и в среднем составил 35.4 ± 2.85 года. По результатам эпидемиологического расследования выявлено, что в общей группе больных ($n = 271$) доминировал половой гетеросексуальный путь передачи ВИЧ-инфекции – 64.8 %. На долю парентерального пути инфицирования (внутривенное введение наркотиков) пришлось 31.5 % случаев, полового гомосексуального пути – 0.4 %, неуточненного пути – 3.3 % (рис. 1). У мужчин чаще регистрировался парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции – в 50.9 % (78 из 153) случаев против 25.4 % (30 из 118) у женщин ($p < 0.05$).

По результатам ретроспективного анализа степени приверженности к АРТ установлено, что у 48.3 % (131 из 271) больных имелись пропуски в приеме препаратов, в том числе низкая приверженность отмечена у 31.7 % (86 из 271) больных; средняя – у 16.6 % (45 из 271) пациен-

According to the results of a retrospective analysis of the degree of adherence to ART, it was found that 48.3% (131 out of 271) patients had missed medications, with low adherence in 31.7% (86 out of 271) of patients; moderate – in 16.6% (45 out of 271) of patients. An analysis of the relationship between the degree of adherence to ART in HIV-infected patients and various social, gender and epidemiological factors was carried out (Fig. 2).

It was established that most often poor adherence was registered in people with parenteral HIV transmission – 75.3%, compared with sexual one – 36% ($p < 0.001$), and in rural residents – 62.5%, compared with urban ones – 34.1% ($p < 0.001$). Among men, poor adherence was found more often than in women – 57.5 and 36.4%, respectively ($p < 0.001$). Also, a significant factor was the lack of permanent employment – poor adherence was registered in 69.5% of patients in this group compared with patients having permanent employment – 26.3% ($p < 0.05$). On the contrary, high adherence was more often observed in female patients – 63.6%, compared with male ones – 42.5%; in the presence of permanent employment – 73.7%, compared with 30.5% in its absence; in the case of sexual transmission – 64.0%, compared with parenteral transmission – 24.7%; in urban residents – 65.9% versus 37.5% in rural residents ($p < 0.05$).

The patients received different ART regimens. An analysis of the degree of adherence in different treatment regimens was carried out (Fig. 3).

A significant part of patients (102 out of 271) received the following regimen as first-line therapy: tenofovir 300 mg once a day + lamivudine 300 mg

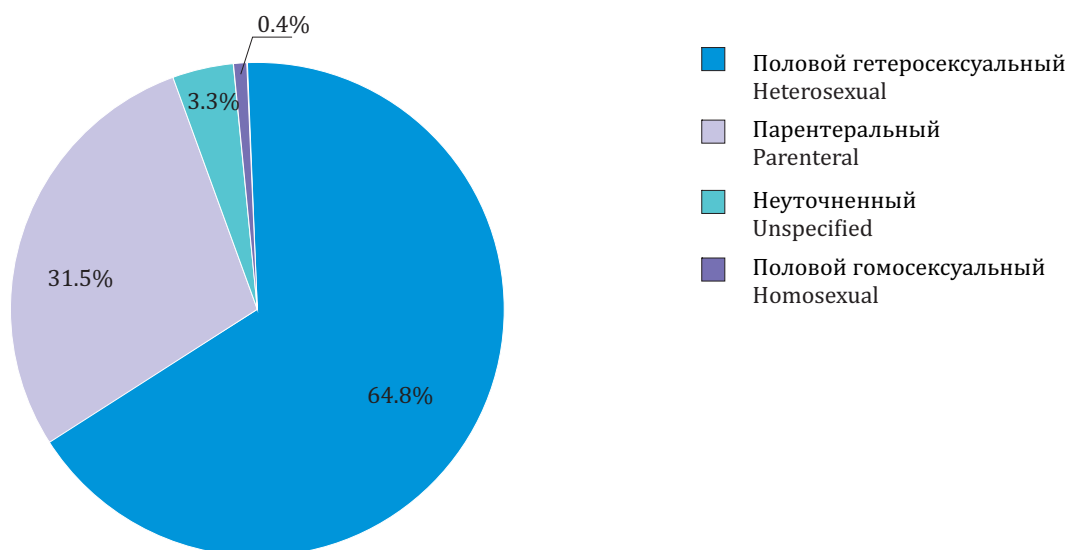


Рис. 1. Распределение больных по путям передачи ВИЧ-инфекции ($n = 271$)

Fig. 1. Distribution of patients by HIV transmission routes ($n = 271$)

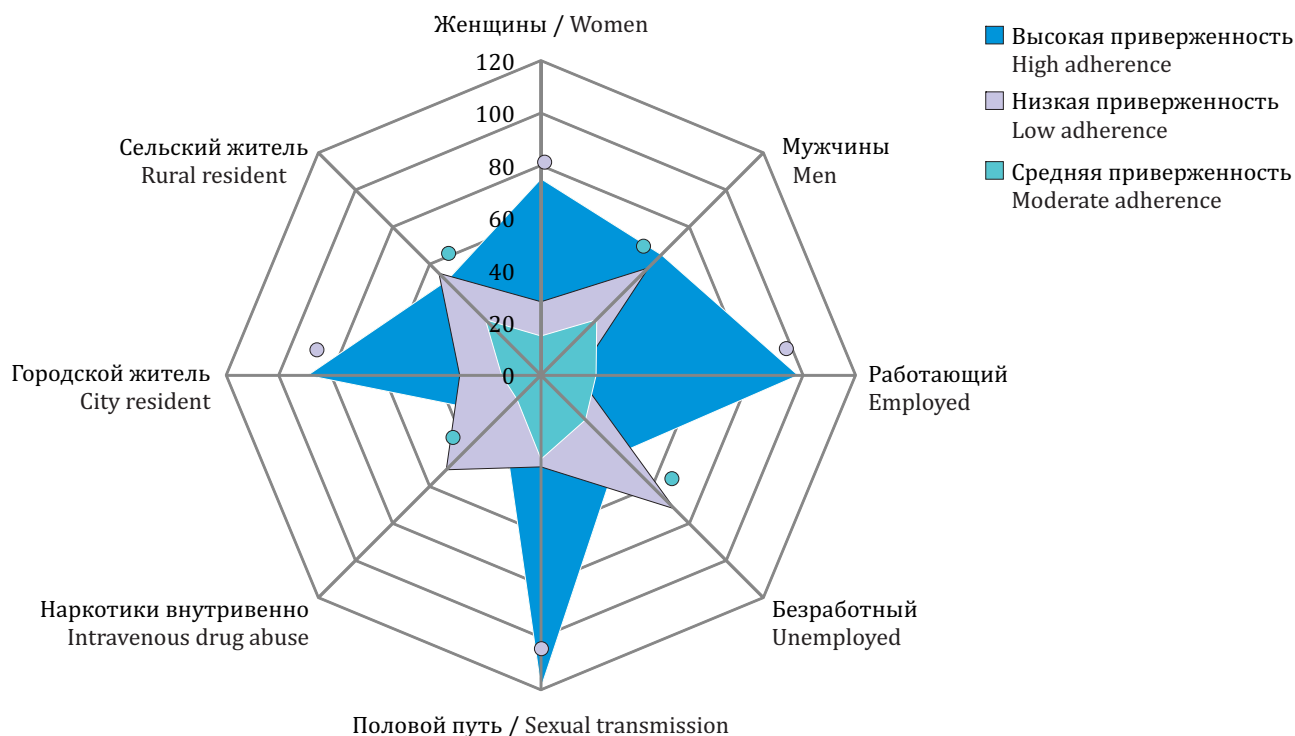


Рис. 2. Распределение больных по степени приверженности к антиретровирусной терапии в зависимости от изучаемых факторов, % (n = 271)

Fig. 2. Distribution of patients by the degree of adherence to antiretroviral therapy, depending on the factors studied, % (n = 271)

тов. Проведен анализ взаимосвязи степени приверженности к АРТ у обследованных больных ВИЧ-инфекцией с различными социальными, гендерными и эпидемиологическими факторами (рис. 2).

Установлено, что наиболее часто нарушения приверженности регистрировались у лиц с парентеральным путем передачи ВИЧ – 75.3 %, по сравнению с половым – 36 % ($p < 0.001$) и у жителей сельской местности – 62.5 %, по сравнению с городскими жителями – 34.1 % ($p < 0.001$). Среди мужчин нарушения приверженности выявлялись чаще, чем у женщин – 57.5 и 36.4 % соответственно ($p < 0.001$). Также значимым фактором явилось отсутствие постоянного трудоустройства – нарушение приверженности отмечалось у 69.5 % больных этой группы по сравнению с пациентами, имеющими постоянное место работы – 26.3 % ($p < 0.05$). Напротив, высокая приверженность чаще отмечалась у больных женского пола – 63.6 %, по сравнению с мужчинами – 42.5 %; при наличии постоянного трудоустройства – 73.7 %, по сравнению с 30.5 % при его отсутствии; при половом пути передачи – 64.0 %, по сравнению с парентеральным путем передачи – 24.7 %; у городских жителей – 65.9 % против 37.5 % у сельских ($p < 0.05$).

once a day + efavirenz 600 mg once a day (TDF + 3TC + EFV) – 37.6%. The proportion of patients with a high degree of adherence to this ART regimen was 40.2%; with moderate one – 16.7% and with low one – 43.1%.

Another regimen: abacavir 600 mg once a day + lamivudine 300 mg once a day + efavirenz 600 mg once a day (ABC + 3TC + EFV) received 21.7% of patients (59 out of 271), of which 45.7% turned out to have high adherence; moderate one – 16.9% and low one – 37.4% of patients.

The next regimen: tenofovir 300 mg once a day + lamivudine 300 mg once a day + dolutegravir 50 mg once a day (TDF + 3TC + DTG) was received by 17.7% of patients (48 out of 271). The proportion of patients with high adherence was 85.4%; moderate one – 8.3% and low one – 6.3%.

The regimen with the inclusion of protease inhibitors, lopinavir/ritonavir: tenofovir 300 mg once a day + lamivudine 300 mg once a day + lopinavir/ritonavir 200 + 50 mg 2 tab. twice a day (TDF + 3TC + LPV/r) received 15.1% of patients (41 out of 271), among whom 31.7% were with high adherence; with moderate one – 29.3% and low one – 39%.

The proportion of patients receiving the ART regimen: tenofovir 300 mg once a day + lamivudine 300 mg once a day + elvitegravir 20 mg once a day

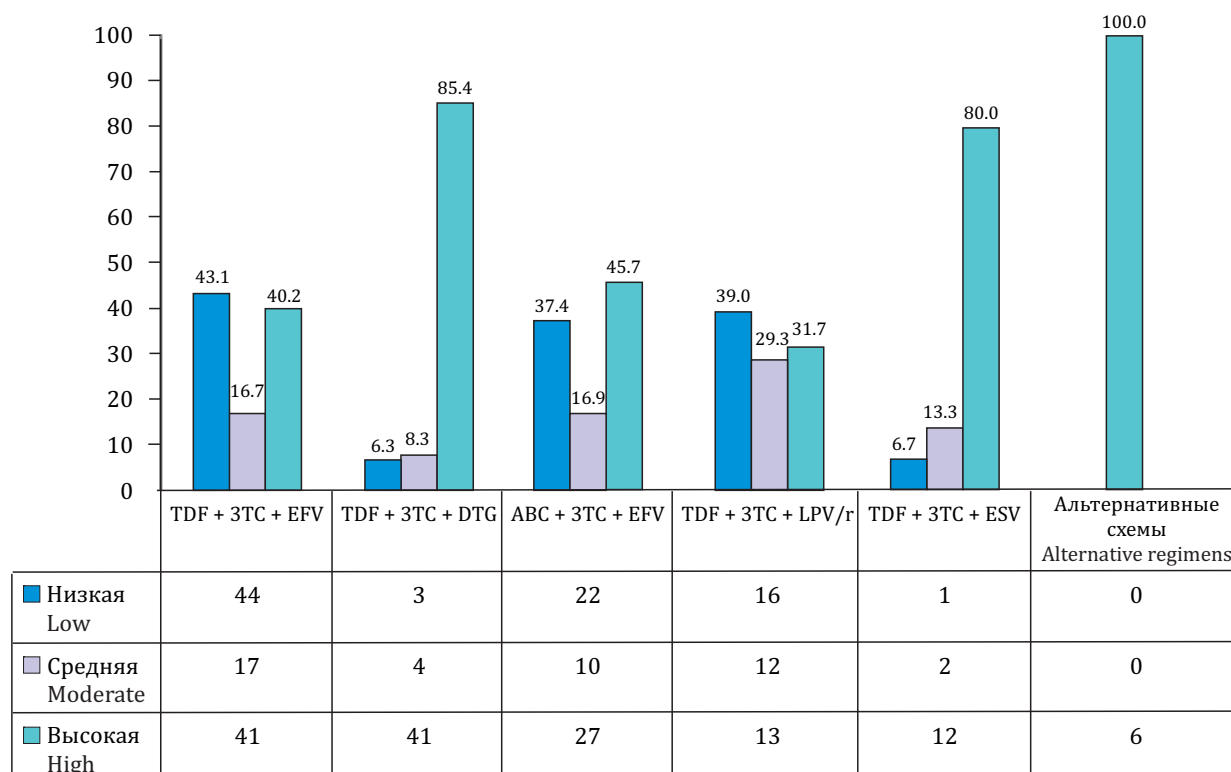


Рис. 3. Распределение больных ВИЧ-инфекцией с разной приверженностью с учетом режима АРТ ($n = 271$)

Fig. 3. Distribution of HIV-infected patients with different adherence to antiretroviral therapy, taking into account the ART regimen ($n = 271$)

Обследованные пациенты получали разные схемы АРТ. Проведен анализ степени приверженности при различных режимах терапии (рис. 3).

Значительная часть пациентов (102 из 271) в качестве терапии первой линии получали схему: тенофовир 300 мг 1 раз в сутки + ламивудин 300 мг 1 раз в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки (TDF + 3TC + EFV) – 37.6 %. Доля пациентов с высокой степенью приверженности на этой схеме АРТ составила 40.2 %; средней – 16.7 % и низкой – 43.1 %.

Лечение по схеме: абакавир 600 мг 1 раз в сутки + ламивудин 300 мг 1 раз в сутки + эфавиренз 600 мг 1 раз в сутки (ABC + 3TC + EFV) – получали 21.7 % пациентов (59 из 271), из которых с высоким уровнем приверженности оказалось 45.7 %, средним – 16.9 % и низким – 37.4 % больных.

Лечение по схеме: тенофовир 300 мг 1 раз в сутки + ламивудин 300 мг 1 раз в сутки + долутегавир 50 мг 1 раз в сутки (TDF + 3TC + DTG) получали 17.7 % больных (48 из 271). Доля больных с высокой степенью приверженности составила 85.4 %; средней – 8.3 % и низкой – 6.3 %.

Лечение по схеме с включением ингибитора протеазы лопинавир/ритонавир: тенофовир

(TDF + 3TC + ESV) was 5.5% (15 out of 271 patients). High adherence for patients treated with the TDF + 3TC + ESV regimen was revealed in 80%; moderate one – in 13.3% and low one – in 6.7% of patients.

Some patients received the first-line alternative regimen (2.4%): TDF + 3TC + RAL (raltegravir) (2 people); TDF + 3TC + DRV/r (darunavir/ritonavir) (3 people) and Ph-AZT (phosphazide) + 3TC + RAL (1 person) with high adherence (Fig. 3).

It has been established that patients receiving the TDF + 3TC + DTG regimen were more likely to have a high degree of adherence (85.4%), compared with patients treated with the TDF + 3TC + EFV and TDF + 3TC + LPV/r regimens (40.2% and 31.7%, respectively) ($p < 0.001$). On the contrary, low adherence was most often recorded in treatment with the following regimens: TDF + 3TC + EFV (43.1%), ABC + 3TC + EFV (37.4%), and TDF + 3TC + LPV/r (39%), compared to patients treated with the TDF + 3TC + DTG (6.3%) and TDF + 3TC + ESV (6.7%) regimens ($p < 0.001$). According to the totality of all mutations detected, HIV drug-resistant variants were found in 54.6% of examined patients with virological failure (148 out of 271). Of the 148 HIV-1 drug-resistant variants, a combination of drug resistance mutations to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

300 мг 1 раз в сутки + ламивудин 300 мг 1 раз в сутки + лопинавир / ритонавир 200 + 50 мг по 2 таб. 2 раза в сутки (TDF + 3TC + LPV/r) получали 15.1 % пациентов (41 из 271), среди которых с высокой приверженностью оказалось 31.7 %; средней – 29.3 % и низкой – 39 %.

Доля пациентов, получавших терапию по схеме: тенофовир 300 мг 1 раз в сутки + ламивудин 300 мг 1 раз в сутки + элсульфавирин 20 мг 1 раз в сутки (TDF + 3TC + ESV) составила 5.5 % (15 из 271 абс). Высокая степень приверженности на схеме TDF + 3TC + ESV выявлена у 80 %; средняя – у 13.3 % и низкая – у 6.7 % больных.

Часть пациентов получали препараты первой линии альтернативного ряда (2.4 %) – TDF + 3TC + RAL (ралтегравир) (2 чел.); TDF + 3TC + DRV/r (дарунавир/ритонавир) (3 чел.) и Ph-AZT (фосфазид) + 3TC + RAL (1 чел.) с высокой степенью приверженности (см. рис. 3).

Установлено, что пациенты, получавшие схему TDF + 3TC + DTG, чаще имели высокую степень приверженности (85.4 %), по сравнению с больными, получавшими лечение по схемам TDF + 3TC + EFV и TDF + 3TC + LPV/r (40.2 % и 31.7 % соответственно) ($p < 0.001$). Напротив, низкая приверженность наиболее часто регистрировалась при лечении по схемам TDF + 3TC + EFV – 43.1 %, ABC + 3TC + EFV – 37.4 % и TDF + 3TC + LPV/r – 39 %, по сравнению с больными, получающими терапию по схемам TDF + 3TC + DTG – 6.3 % и TDF + 3TC + ESV – 6.7 % ($p < 0.001$).

По совокупности всех зарегистрированных мутаций резистентные варианты ВИЧ выявлены у 54.6 % обследованных больных с вирусологической неудачей АРТ (148 из 271). Из 148 резистентных вариантов ВИЧ-1 чаще других выявлялось сочетание мутаций устойчивости к препаратам из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) – в 60.1 % (89). Изолированные мутации к НИОТ встречались в 15.5 % (23) случаев; к ННИОТ – в 12.2 % (18). Сочетание мутаций резистентности к НИОТ + ингибиторам интегразы (ИИ) выявлено у 4.1 % (6) больных. Доля пациентов с устойчивостью к НИОТ и ИП (ингибиторы протеазы) составила 2 % (3); к ННИОТ + ИИ – у 1.4 % (2). Комбинация мутаций сразу к трем классам препаратов выявлена у 6 больных: НИОТ + ННИОТ + ИИ – 2.7 % (4) и НИОТ + ННИОТ + ИП – 1.4 % (2). У одного пациента (0.6 %) зарегистрирована изолированная мутация к ИИ (рис. 4).

was most often detected and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) – in 60.1% (89) patients. Isolated mutations to NRTIs were found in 15.5% of cases (23); to NNRTIs – in 12.2% (18) patients. A combination of drug-resistant mutations to NRTIs + integrase inhibitors (IIs) was in 4.1% (6) patients. The proportion of patients with resistance to NRTIs and PIs (protease inhibitors) was 2% (3) patients; to NNRTIs + IIs – in 1.4% (2) patients. A combination of mutations to three classes of drugs simultaneously was detected in 6 patients: NRTIs + NNRTIs + IIs – 2.7% (4) and NRTIs + NNRTIs + PsI – 1.4% (2). An isolated mutation to IIs was in one patient (0.6%) (Fig. 4).

It is interesting to note that among patients with detected drug resistance ($n = 148$), the proportion of patients who missed medications was the highest and amounted to 70.9% (low – 52% (77); moderate – 18.9% (28)), which is significantly higher than among those who did not have HIV-1 drug resistance ($n = 123$) – 23.6 % (moderate – 4.1 % (5 out of 123); low – 19.5 % (24 out of 123); $p < 0.001$).

CONCLUSION

The analysis we carried out in the group of HIV-infected patients with virological failure during previously effective ART ($n = 271$) showed that non-adherence to ART was registered in a significant proportion of patients – 48.3% (low – 31.7%, moderate – 16.6%). It was found that the factors contributing to poor adherence to ART were: parenteral HIV transmission (in 75.3%); living in rural areas (in 62.5%); lack of permanent employment (in 69.5%); male gender (in 57.5%). Patients treated with the TDF + 3TC + DTG regimen were more likely to have a high degree of adherence (85.4%), compared with patients treated with the TDF + 3TC + EFV and TDF + 3TC + LPV/r regimens (40.2 and 31.7%, respectively) ($p < 0.001$). In contrast, low adherence was most often recorded in the TDF + 3TC + EFV (43.1%), ABC + 3TC + EFV (37.4%) and TDF + 3TC + LPV/r (39.0%) regimens compared with patients treated with the TDF + 3TC + DTG (6.3%) and TDF + 3TC + ESV (6.7%) regimens ($p < 0.001$). Low adherence to treatment regimens, including efavirenz and lopinavir/ritonavir, is most likely due to the high frequency of adverse events when taking these drugs (in accordance with the package leaflets). Among patients with detected HIV drug resistance ($n = 148$), individuals with poor adherence prevailed (70.9%) compared with patients who did not have HIV drug resistance, where the proportion of people with impaired adherence was only 23.6% ($p < 0.001$). This indicates the relationship between poor adherence to ART and the development of HIV drug resistance.

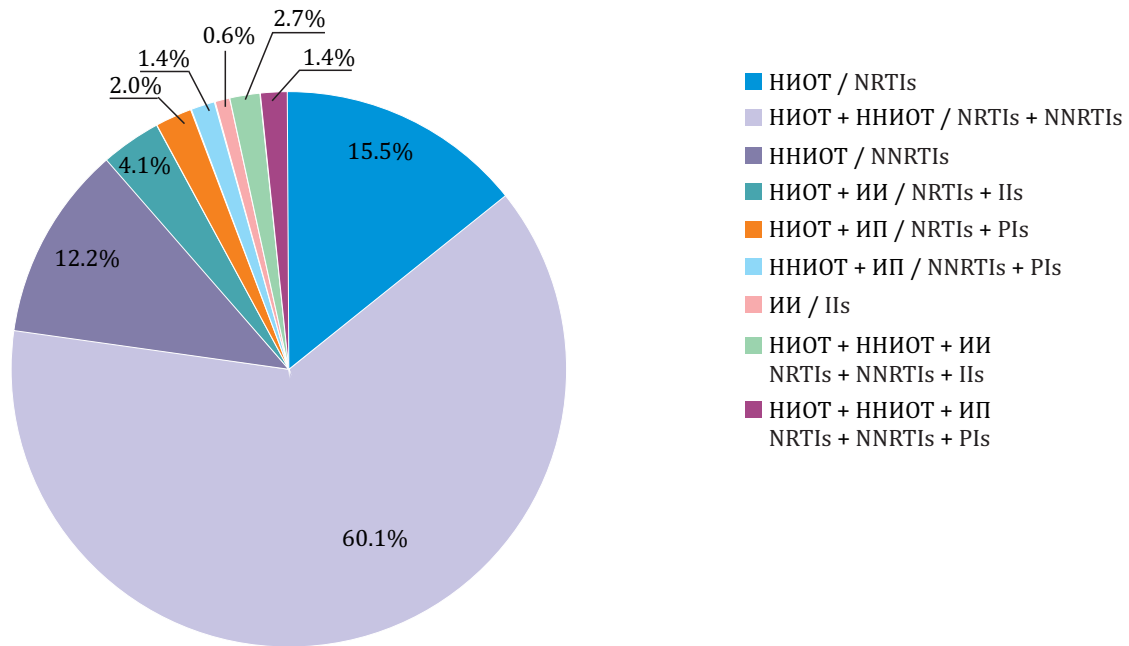


Рис. 4. Распределение резистентных вариантов ВИЧ-1 по классам препаратов ($n = 148$) (НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИИ – ингибиторы интегразы; ИП – ингибиторы протеазы)

Fig. 4. Distribution of HIV-1 drug-resistant variants by drug classes ($n = 148$) (NRTIs – nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; IIs – integrase inhibitors; PIs – protease inhibitors)

Интересно отметить, что среди пациентов с выявленной лекарственной устойчивостью ($n = 148$) доля больных с нарушением приверженности оказалась наиболее высокой и составила 70.9 % (низкая – 52 % (77); средняя – 18.9 % (28)), что достоверно выше, чем среди лиц, у которых не выявлена резистентность ВИЧ-1 ($n = 123$) – 23.6 % (средняя – 4.1 % (5 из 123); низкая – 19.5 % (24 из 123); $p < 0.001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ в группе больных ВИЧ-инфекцией с развившейся вирусологической неудачей на фоне ранее эффективной АРТ ($n = 271$) показал, что нарушение приверженности к АРТ отмечалось у значительной доли больных – 48.3 % (низкая – 31.7 %, средняя – 16.6 %). Установлено, что факторами, способствующими нарушению приверженности к АРТ, являлись: парентеральный путь передачи ВИЧ (у 75.3 %); проживание в сельской местности (у 62.5 %); отсутствие постоянного трудоустройства (у 69.5 %); мужской пол (у 57.5 %). Пациенты, получавшие лечение по схеме TDF + 3TC + DTG, чаще имели высокую степень приверженности (85.4 %), по сравнению с больными, лечившимися по схемам TDF + 3TC + EFV и TDF + 3TC +

Considering the data obtained, when choosing the starting ART regimen, it is necessary to analyze the degree of risk of poor adherence depending on social and other factors. Patients with a predicted low level of adherence should be prescribed ART regimens comprising drugs with a high genetic barrier of resistance and minimal risk of adverse events, such as the integrase inhibitor, dolutegravir; protease inhibitor, darunavir; NNRTIs, etravirine and doravirine.

The revealed high frequency of registration of HIV-1 drug resistance mutations both in the Novosibirsk region (54.6%) and in other regions and districts of the Russian Federation (Ural Federal District – 62.8%, Volga Federal District – 64% [7, 8]) necessitates timely testing for HIV drug resistance in patients with virological failure during ART and introduction of screening for primary drug resistance in patients at risk of poor adherence to treatment.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

LPV/r (40.2 и 31.7 % соответственно) ($p < 0.001$). Напротив, низкая приверженность наиболее часто регистрировалась при режимах TDF + 3TC + EFV (43.1 %), ABC + 3TC + EFV (37.4 %) и TDF + 3TC + LPV/r (39.0 %) по сравнению с больными, получавшими лечение по схемам TDF + 3TC + DTG (6.3 %) и TDF + 3TC + ESV (6.7 %) ($p < 0.001$). Низкая приверженность при схемах лечения, включавших эфавиренз и лопинавир/ритонавир, вероятнее всего, обусловлена высокой частотой нежелательных явлений при приеме данных лекарственных препаратов (в соответствии с инструкцией к применению). Среди больных с выявленной лекарственной устойчивостью ВИЧ ($n = 148$) преобладали лица с нарушением приверженности (70.9 %) по сравнению с пациентами, у которых не выявлена резистентность ВИЧ, где доля лиц с нарушением приверженности составила лишь 23.6 % ($p < 0.001$). Это свидетельствует в пользу взаимосвязи нарушения приверженности к АРТ и формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.

Учитывая полученные данные, при выборе стартовой схемы АРТ необходимо проводить анализ степени риска нарушения приверженности в зависимости от социальных и других факторов. Пациентам с прогнозируемым низким уровнем

приверженности необходимо назначать схемы АРТ с включением в них препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и минимальным риском нежелательных явлений – такие как ингибитор интегразы – долутегравир; ингибитор протеазы – дарунавир; ННИОТ – этравирин и доравирин.

Выявленная высокая частота регистрации мутаций резистентности ВИЧ-1 как на территории Новосибирской области (54.6 %), так и на территории других регионов и округов РФ (Уральский федеральный округ – 62.8 %, Приволжский федеральный округ – 64 % [7, 8]) диктует необходимость своевременного обследования на резистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неудачей на фоне АРТ и внедрения скрининга первичной лекарственной устойчивости у больных из группы риска по нарушению приверженности.

Исследование было выполнено в рамках государственного задания ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 14.09.2023).
2. Parikh U.M., McCormick K., van Zyl G., Mellors J.W. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2017;12(2):182-189. DOI: 10.1097/COH.0000000000000344.
3. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs // *BMC Infect. Dis.* 2009;9:111. DOI: 10.1186/1471-2334-9-111.
4. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Минздрав РФ. 2020. URL: <https://aids43.ru/doc/%D0%9A%D0%A0%79%20%D0%92%D0%98%D0%A7%20%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%202020.pdf> (дата обращения: 14.09.2023).
5. Ющук Н.Д., Федяева О.Н., Сирота Н.А. Стратегии оценки приверженности к антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Клиническая медицина*. 2016;94(1):42-47. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-42-47.
6. Mulato A., Acosta R., Chang S. et al. Simulating HIV breakthrough and resistance development during variable adherence to antiretroviral treatment // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2021;86(3):369-377. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002562.

REFERENCES

1. World Health Organization. HIV/AIDS. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed 14.09.2023).
2. Parikh U.M., McCormick K., van Zyl G., Mellors J.W. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2017;12(2):182-189. DOI: 10.1097/COH.0000000000000344.
3. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect. Dis.* 2009;9:111. DOI: 10.1186/1471-2334-9-111.
4. Clinical guidelines. HIV infection in adults. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. URL: <https://aids43.ru/doc/%D0%9A%D0%A0%79%20%D0%92%D0%98%D0%A7%20%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D0%B5%202020.pdf> (accessed 14.09.2023).
5. Yushchuk N.D., Fedyaeva O.N., Sirota N.A. Strategy for the assessment of compliance with antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Clinical Medicine*. 2016;94(1):42-47. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-42-47. (In Russ.)
6. Mulato A., Acosta R., Chang S. et al. Simulating HIV breakthrough and resistance development during variable adherence to antiretroviral treatment. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2021;86(3):369-377. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002562.

7. Питерский М.В., Гусев А.Г., Ходаков О.А. и др. Разнообразие субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(1):38-53. DOI: 10.36233/0372-9311-178.
8. Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Зайцева Н.Н. Распространение мутаций резистентности и субтипов ВИЧ-1 как показатель динамики эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе в 2016–2018 гг. // Здоровье населения и среда обитания. 2019;8(317):50-55. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55.
7. Pitserskiy M.V., Gusev A.G., Khodakov O.A. et al. HIV-1 subtype diversity, phylogenetic analysis and study of drug resistance in strains circulating in the Ural Federal District. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(1):38-53. DOI: 10.36233/0372-9311-178. (In Russ.)
8. Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Zaitseva N.N. Spread of mutations of resistance and HIV-1 subtypes as an indicator of dynamics of HIV epidemic in the Volga federal district in 2016–2018. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2019;8(317):50-55. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капустин Дмитрий Вячеславович – канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель подразделения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7060-4710.

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3168-9309.

Хохлова Наталья Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-инфекционист ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

Налимова Татьяна Михайловна – младший научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0001-8408-0930.

Криклиява Надежда Павловна – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0003-1534-3391.

Халиков Максим Равильевич – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Тотменин Алексей Владимирович – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0002-7418-4872.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Kapustin – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Department Head, Center for the Prevention and Control of AIDS in the Novosibirsk region, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7060-4710.

Elena I. Krasnova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; Infectious Disease Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3168-9309.

Natalia I. Khokhlova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; Infectious Disease Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

Tatyana M. Nalimova – Junior Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0001-8408-0930.

Nadezhda P. Krikliyava – Intern Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0003-1534-3391.

Maxim R. Khalikov – Intern Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia.

Alexey V. Totmenin – Cand. Sci. (Bio.), Leading Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0002-7418-4872.

Lyudmila G. Gotfrid – Intern Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0001-5896-8231.

Maria P. Gashnikova – Laboratory Assistant Researcher, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0001-9888-0779.

Natalia M. Gashnikova – Cand. Sci. (Bio.), Head, Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia. ORCID: 0000-0002-0891-0880.

Готфрид Людмила Геннадьевна – стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0001-5896-8231.

Гашникова Мария Петровна – лаборант-исследователь отдела ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0001-9888-0779.

Гашникова Наталья Матвеевна – канд. биол. наук, заведующий отделом ретровирусов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. ORCID: 0000-0002-0891-0880.

Кузнецова Вера Гавриилловна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Позднякова Лариса Леонидовна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия.

Колпакова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Поддубная Людмила Владимировна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Vera G. Kuznetsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Larisa L. Pozdnyakova – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia.

Tatiana A. Kolpakova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Ludmila V. Poddubnaya – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Phthisiopulmonology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.