

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

Научная статья

УДК 578.522+578.828+616-036.2

DOI: 10.17816/pmj431132-141

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПРИБРЕТЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1-ГО ТИПА К ИНГИБИТОРАМ ИНТЕГРАЗЫ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В ПЕРИОД 2021–2024 ГГ.**

***О.Ю. Пекшева\*, И.Н. Тузова, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Зайцева***

*Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
имени академика И.Н. Блохиной, Российская Федерация*

## **MOLECULAR AND EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF ACQUIRED HIV-1 DRUG RESISTANCE TO INTEGRASE INHIBITORS IN THE VOLGA FEDERAL DISTRICT IN THE PERIOD 2021–2024**

***O.Yu. Peksheva\*, I.N. Tuzova, E.E. Kuzovatova, N.N. Zaitseva***

*Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology  
and Microbiology, Russian Federation*

---

© Пекшева О.Ю., Тузова И.Н., Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н., 2026

e-mail: peolinn@mail.ru

[Пекшева О.Ю. (\*контактное лицо) – врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ORCID: 0000-0003-1621-4962; Тузова И.Н. – врач-эпидемиолог Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ORCID: 0009-0009-4810-7089; Кузоватова Е.Е. – кандидат медицинских наук, руководитель Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ORCID: 0000-0003-3027-4427; Зайцева Н.Н. – доктор медицинских наук, директор, ORCID: 0000-0001-5370-4026].

© Peksheva O.Yu., Tuzova I.N., Kuzovatova E.E., Zaitseva N.N., 2026

e-mail: peolinn@mail.ru

[Peksheva O.Yu. (\*contact person) – Clinical Laboratory Diagnostic Physician, Head of the Laboratory of the Volga Federal District Center for AIDS Prevention and Control, ORCID: 0000-0003-1621-4962; Tuzova I.N. – Epidemiologist of the Volga Federal District Center for AIDS Prevention and Control, ORCID: 0009-0009-4810-7089; Kuzovatova E.E. – PhD (Medicine), Head of the Volga Federal District Center for AIDS Prevention and Control, ORCID: 0000-0003-3027-4427; Zaitseva N.N. – DSc (Medicine), Director, ORCID: 0000-0001-5370-4026].

**Цель.** Осуществить молекулярно-генетический мониторинг лекарственной устойчивости (ЛУ) вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) к препаратам класса ингибиторов интегразы (ИИ) и оценить распространенность мутаций, ассоциированных с резистентностью вируса к данным препаратам, в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2021–2024 гг.

**Материалы и методы.** Исследовали 121 образец плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии к антиретровирусным препаратам (АРВП) класса ИИ, доставленный на тестирование ЛУ ВИЧ-1 из десяти субъектов ПФО: республик Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Удмуртской и Чувашской республик, Кировской, Нижегородской, Пензенской, Саратовской и Ульяновской областей. Генотипирование ВИЧ-1 выполнялось методом фрагментного секвенирования участков обратной транскриптазы, протеазы и интегразы гена *pol* ВИЧ-1. Сведения об образцах получены из направлений на исследование ЛУ ВИЧ-1 к АРВП территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ субъектов ПФО.

**Результаты.** В ПФО наблюдается рост числа ВИЧ-инфицированных, получающих лечение ИИ, доля которых в 2023 г. достигла 22,1 % от всех пациентов, находящихся на терапии. В результате исследований ЛУ ВИЧ-1 к ИИ были выявлены сочетания мутаций, приводящих к развитию резистентности ВИЧ-1 к ИИ второго поколения: R263RK, E138K+T66A+G118R, E138K+G140A+Q148R, E138K+G140A+S147G, S147G+N155H. Определены факторы риска формирования ЛУ ВИЧ-1 к ИИ: давность заражения пациентов ВИЧ-инфекцией более 15 лет от момента получения первого положительного иммунного блота ( $p = 0,057$ ), возраст ВИЧ-инфицированных старше 35 лет ( $p = 0,079$ ), наличие ЛУ ВИЧ-1 к нуклеозидным (НИОТ) и нуклеозидным (ННИОТ) ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеазы (ИП) ( $p < 0,0001$ ).

**Выводы.** Увеличение доли ВИЧ-инфицированных, получающих схемы терапии с ИИ в округе, в том числе с ИИ второго поколения, обуславливает необходимость регулярного проведения молекулярно-генетического мониторинга ЛУ ВИЧ-1 к ИИ для дальнейшего изучения распространенности резистентных штаммов вируса с целью повышения эффективности антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова.** ВИЧ-инфекция, молекулярно-эпидемиологический мониторинг, лекарственная устойчивость, ингибиторы интегразы, Приволжский федеральный округ.

**Objective.** To perform molecular genetic monitoring of HIV-1 drug resistance to integrase inhibitor (INIs) and to assess the prevalence of mutations associated with viral resistance to these drugs in the Volga Federal District (VFD) from 2021-2024.

**Materials and methods.** The study analyzed 121 blood plasma samples from HIV-infected patients experiencing virological failure of antiretroviral therapy (ART) with integrase inhibitors. The samples were delivered for HIV-1 drug resistance testing from ten subjects of the Volga Federal District: the Republics of Bashkortostan, Mari El, Mordovia, Udmurtia and Chuvashia, and Kirov, Nizhny Novgorod, Penza, Saratov and Ulyanovsk oblasts. HIV-1 genotyping was performed by fragment sequencing of reverse transcriptase, protease, and integrase regions of the HIV-1 *pol* gene. Information about the samples was obtained from test requisition forms for HIV-1 drug resistance testing provided by the regional AIDS prevention and control centers of the Volga Federal District.

**Results.** The number of HIV-infected patients receiving INIs-based antiretroviral therapies in VFD is increasing, reaching 22.1 % of all treated patients in 2023. The analysis of HIV-1 resistance to INIs revealed mutation combinations associated with resistance to second-generation INIs: R263RK, E138K+T66A+G118R, E138K+G140A+Q148R, E138K+G140A+S147G, S147G+N155H. The following risk factors for developing INIs resistance were determined: the HIV infection duration more than 15 years from the first positive Western blot result ( $p = 0.057$ ), the age of HIV-infected patients over 35 years ( $p = 0.079$ ), and existence of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs), or protease inhibitors (PIs) ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The growing proportion of HIV-infected patients receiving INIs-based antiretroviral therapies, including second-generation INIs, in the VFD underscores the necessity for regular molecular and genetic monitoring of HIV-1 resistance to INIs which is essential for further study of the prevalence of resistant viral strains to increase the effectiveness of ART.

**Keywords.** HIV infection, molecular epidemiological monitoring, drug resistance, integrase inhibitors, Volga Federal District.

## ВВЕДЕНИЕ

Целью Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (далее – Стратегия)<sup>1</sup> является снижение числа новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди населения и снижение смертности от заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией и СПИД. Достижение данной цели возможно в том числе путем увеличения охвата антиретровирусной терапией (АРТ) лиц, зараженных ВИЧ.

В ПФО на 31.12.2024 число лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), принимающих АРВП, составило 184 158, что на 2,3 % больше, чем в 2023 г., а доля пациентов на АРТ из числа состоящих под наблюдением достигла 90,6 %<sup>2</sup>. В первые шесть месяцев 2025 г. АРТ получали 180 648 ВИЧ-инфицированных пациентов, что на 2,7 % больше, чем за аналогичный период 2024 г. (175 981 человек). Доля пациентов на АРТ составила 91,2 % от числа состоявших под наблюдением (выше, чем в I полугодии 2024 г. – 89,7 %).

К целевому показателю Стратегии относится доля ВИЧ-позитивных пациентов, получающих АРТ, в общем числе лиц с ВИЧ-инфекцией, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). За период 2016–2024 гг. достижение целевого показателя в округе наблюдалось в 2017, 2018, 2020, 2021, 2022 г. В 2023 и 2024 гг. уровень охвата лечением ВИЧ-инфицированных, подлежащих наблюдению, составил

83,6 и 86,0 % соответственно, что ниже целевого показателя Стратегии (84,0 и 87,0 %). Охват терапией ВИЧ-инфицированных, подлежащих наблюдению, в первые 6 месяцев 2025 г. возрос по сравнению с аналогичным периодом 2024 г. и составил 86,3 % (в 2024 г. – 84,8 %) (по итогам 2025 г. охват лечением должен составить не менее 90,0 %).

Для оценки качества лечения ВИЧ-инфекции немаловажное значение имеет подавление вирусной нагрузки (ВН). В период 2018–2024 гг. доля пациентов, имеющих ВН менее 500 копий/мл, от числа пациентов, получавших АРТ, увеличилась на 7,4 %. В целом по округу к 2024 г. 94,9 % ЛЖВ состояли под наблюдением, 90,6 % из них получали АРТ, и 78,5 % из получавших терапию имели подавленную ВН.

Однако серьезной проблемой, возникающей в ходе длительного приема АРТ, является развитие в геноме вируса мутаций, приводящих к снижению чувствительности вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) к АРВП. Для предупреждения развития ЛУ ВИЧ-1 большое значение имеет высокая приверженность пациента терапии, поддержание которой определяется возможностью выбора АРВП с благоприятным метаболическим профилем, минимальным влиянием на организм с точки зрения возникновения побочных эффектов и отдаленных последствий, отсутствием взаимодействия с другими лекарственными средствами, упрощенным режимом дозирования [1–3]. Препараты класса ИИ – ралтегравир (RAL), элвитегравир (EVG), долутегравир (DTG) и биктегравир (BIC) – по своим характеристикам соответствуют большинству вышеперечисленных условий и входят в состав схем терапии первого ряда.

Согласно данным отчета ВОЗ по ЛУ ВИЧ за 2024 г.<sup>3</sup>, информация о масштабах

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.», available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/>

<sup>2</sup> Форма мониторинга Роспотребнадзора Приоритетного национального проекта (ПНП) «Здоровье» «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ».

<sup>3</sup> HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva: World Health Organization 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>

резистентности к DTG остается ограниченной и неполной. По результатам исследований, проведенных в четырех странах с низким и средним уровнем дохода, показатели устойчивости вируса к DTG варьировались от 3,9 до 8,6 %. В когорте ЛЖВ, ранее получавших лечение и переведенных на АРТ с DTG на фоне высокой ВН, ЛУ к DTG составила 19,6 % [4–6].

В РФ за период 2013–2021 гг. у пациентов, принимавших препараты ИИ в составе текущей неэффективной схемы, в 58,7 % случаев выявлялась резистентность к RAL, в 10,0 % – к DTG. В целом ЛУ к ИИ у пациентов с вирусологической неэффективностью терапии с ИИ составила 12,2 % [7].

Включение ИИ разных поколений в схемы АРТ первого ряда определяет актуальность проведения молекулярно-генетического мониторинга первичной и передающейся ЛУ ВИЧ-1 для получения информации о закономерностях возникновения ЛУ к ИИ<sup>4</sup>.

*Цель исследования* – осуществить молекулярно-генетический мониторинг ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторов интегразы и оценить распространенность мутаций, ассоциированных с резистентностью вируса к данным препаратам, в ПФО в 2021–2024 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено исследование 121 образца плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, включающей препараты класса ИИ, доставленных на тестирование ЛУ ВИЧ-1 к АРВП из десяти субъектов ПФО: республик Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Удмуртской и Чувашской республик, Кировской, Нижегородской, Пензенской,

<sup>4</sup> МР 3.1.1.0075/1-13. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. М. 2013.

Саратовской и Ульяновской областей в период 2021–2024 гг.

Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 для каждого образца выявлены методом секвенирования областей обратной транскриптазы, протеазы и интегразы гена полимеразы (pol) ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (РФ). Мутации резистентности и уровень ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ИИ определены с помощью базы данных ЛУ ВИЧ Стэнфордского университета<sup>5</sup>.

Анализ эпидемиологической, клинико-лабораторной и молекулярно-генетической информации выполнялся при помощи базы данных «Нуклеотидные последовательности генома изолятов ВИЧ-1 в ПФО»<sup>6</sup>.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладной программы SPSS Statistics 26 (разработчик – StatSoft.Inc) и включала вычисление стандартной ошибки среднего ( $m$ ) с указанием границ доверительного интервала 95,0 %,  $t$ -критерия Стьюдента для сравнения средних величин двух разных выборок в нормально распределенных совокупностях. Результаты исследования считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ПФО в период 2020–2023 гг. наблюдается рост числа пациентов, получающих АРТ с ИИ. Если в 2020 г. только у  $6,4 \pm 0,2$  % ВИЧ-инфицированных в схемы лечения были включены ИИ, то в 2021 г. доля таких пациентов увеличилась в 2 раза и достигла  $13,9 \pm 0,6$  %, а в 2022 и 2023 гг. пятая часть всех пациентов, получающих АРТ, имела в

<sup>5</sup> Stanford, available at: <http://hivdb.stanford.edu/>

<sup>6</sup> Свидетельство о государственной регистрации в Реестре баз данных № 2024622566 от 13 июня 2024 г., available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=67982157>

схемах лечения препараты класса ИИ ( $20,8 \pm 0,2$  и  $22,1 \pm 0,2$  % соответственно) В 2023 г. превышение среднеокружного показателя охвата терапией с ИИ регистрировалось в половине субъектов округа: в республиках Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Чувашской Республике, Кировской, Пензенской, Саратовской областях.

Практически на всех территориях увеличилось число пациентов, длительно получающих терапию с ИИ. В среднем по округу доля ЛЖВ, находящихся на АРТ с ИИ более 6 месяцев, в 2022 и 2023 гг. составила  $89,2 \pm 0,4$  и  $88,4 \pm 0,4$  % соответственно, что в 1,4 раза выше, чем в 2020 г. ( $65,3 \pm 1,3$  %). Более 90,0 % пациентов, длительно получавших лечение с ИИ, регистрировалось в 2023 г. в республиках Башкортостан и Мордовия, Пензенской, Саратовской, Самарской, Ульяновской областях, Пермском крае. Также в 2022–2023 гг. наблюдается рост доли ЛЖВ на терапии с ИИ более 6 месяцев и имеющих  $VH > 1000$  копий/мл до 5,2 и 5,0 % соответственно, превысив значения 2020 г. в 1,3 раза (рис. 1). Увеличение числа данных пациентов, вероятно, связано с накоплением мутаций в геноме ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью к препаратам класса ИИ.

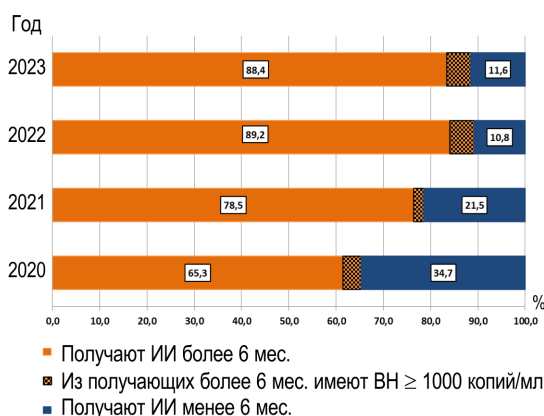


Рис. 1. Доля лиц, живущих с ВИЧ, по длительности приема антиретровирусной терапии с ингибиторами интегразы в субъектах Приволжского федерального округа в 2020–2023 гг., %

За период 2021–2024 гг. пациенты, обследованные на ЛУ ВИЧ-1 к АРВП, преимущественно получали схему терапии, включающую 2НИОТ+ННИОТ ( $40,0 \pm 4,7$  %). На долю пациентов, находящихся на лечении с ИП, приходилось  $28,1 \pm 4,3$  %. Схемы лечения с ИИ получали  $32,0 \pm 4,5$  % ВИЧ-инфицированных: 2НИОТ+ИИ ( $28,1 \pm 4,3$  %), ИП+ИИ ( $2,4 \pm 1,5$  %), НИОТ+ИП+ИИ ( $1,2 \pm 1,0$  %).

Среди ВИЧ-инфицированных на терапии, включающей ИИ, и обследованных на ЛУ ВИЧ-1,  $49,6 \pm 3,5$  % составили мужчины и  $50,4 \pm 4,5$  % женщины. Большая доля пациентов приходилась на лиц старше 31 года ( $81,8 \pm 2,5$  %,  $p = 0,0232$ ). Средний возраст ЛЖВ на момент забора плазмы крови на исследование резистентности ВИЧ-1 – 37,7 года. Основным путем передачи ВИЧ-инфекции являлся половой ( $60,4 \pm 4,1$  %). Инфицирование вирусом при употреблении инъекционных психоактивных веществ зафиксировано у  $25,6 \pm 2,5$  % ЛЖВ. Пациенты, инфицированные перинатально, составили  $14,0 \pm 1,6$  %. Большинство ЛЖВ находилось в 4-й стадии заболевания ( $76,9 \pm 2,7$  %).

Наиболее часто в лечении обследуемых ЛЖВ применялись схемы терапии, включающие DTG и RAL ( $51,3 \pm 8,9$  и  $38,0 \pm 8,6$  % случаев соответственно). Доля пациентов получающих EVG, составила  $6,6 \pm 4,4$  %, BIC –  $4,1 \pm 3,5$  %.

У пациентов с вирусологической неэффективностью терапии, получавших схемы с ИИ, выявлялась резистентность к разным классам АРВП. В  $19,8 \pm 7,1$  % случаях была выявлена резистентность к одному классу АРВП: НИОТ –  $5,0 \pm 2,6$  %, ННИОТ –  $6,6 \pm 3,4$  %, ИП –  $2,5 \pm 1,4$  % и в  $5,8 \pm 2,1$  % только к ИИ. У  $43,0 \pm 8,8$  % пациентов наблюдалось отсутствие ЛУ ВИЧ-1 к АРВП. Резистентность ВИЧ-1 одновременно к нескольким классам препаратов была обнаружена в  $37,2 \pm 8,6$  % случаев, из которых  $5,0 \pm 2,6$  % составляли пациенты с ЛУ к НИОТ+ННИОТ, а в  $32,2 \pm 6,7$  % регистрировалась множествен-

ная устойчивость к различным сочетаниям НИОТ, ННИОТ, ИП и ИИ.

В структуре множественной ЛУ с препаратами класса ИИ чаще всего выявляли резистентность одновременно к НИОТ+ННИОТ+ИИ ( $18,3 \pm 6,8 \%$ ) и НИОТ+ИИ ( $7,4 \pm 4,6 \%$ ). Реже всего обнаруживали ЛУ одновременно к ИП+ИИ, ННИОТ+ИИ, НИОТ+ИП+ИИ (по  $0,8 \%$ ). У  $4,1 \pm 2,5 \%$  пациентов определялась мультирезистентность сразу ко всем четырем основным классам АРВП, что, вероятно, связано с отсутствием возможности своевременного проведения теста на резистентность для подбора альтернативной схемы терапии и/или недостаточной приверженностью пациентов лечению.

В ходе исследования в  $38,0 \%$  образцов от пациентов с вирусологической неэффективностью терапии, включающей препараты класса ИИ, были выявлены основные и дополнительные мутации, детерминирующие развитие ЛУ ВИЧ-1 к данному классу АРВП (рис. 2). Наиболее часто определялись основные замены Y143C/R, которые были обнаружены в геноме  $12,4 \pm 5,8 \%$  штаммов ВИЧ-1. Следующими по частоте встречаемости были мутации G140A/S и E138A/K –

у  $8,3 \pm 4,8 \%$  и Q148H/R/K – у  $7,4 \pm 4,6 \%$  вариантов вируса. Самыми распространенными вторичными мутациями были T97A ( $15,7 \pm 6,4 \%$ ) и G163R ( $6,6 \pm 4,4 \%$ ). Дополнительные замены H51Y, Q95K, E157Q, G163R, D232N выявлялись в единичных случаях, их доля в сумме составила  $7,4 \pm 4,6 \%$ . Вторичные замены в сочетании с первичными мутациями снижали чувствительность вируса ко всем препаратам класса ИИ.

По данным различных исследований, основными мутациями в гене интегразы, приводящими к возникновению ЛУ к ИИ первого поколения, являются Y143C/R, N155H, E92Q/C, S147G [8–10]. В нашей работе были выявлены сочетания одной из перечисленных основных мутаций и нескольких дополнительных, которые вызывали развитие высокого уровня устойчивости к RAL, среднего уровня к EVG: Y143C/R+T97A/Q95K/G163R/D232N в  $12,4 \pm 5,8 \%$  случаев, N155H+T97A – в  $2,5 \pm 1,4 \%$ . Выявлению устойчивости ВИЧ-1 высокого уровня к EVG и среднего уровня к RAL способствовали замены в положениях E92Q/G+T97A/H51Y/E157Q и S147G+T97A/D232N, доля которых составила  $5,0 \pm 3,5 \%$ .

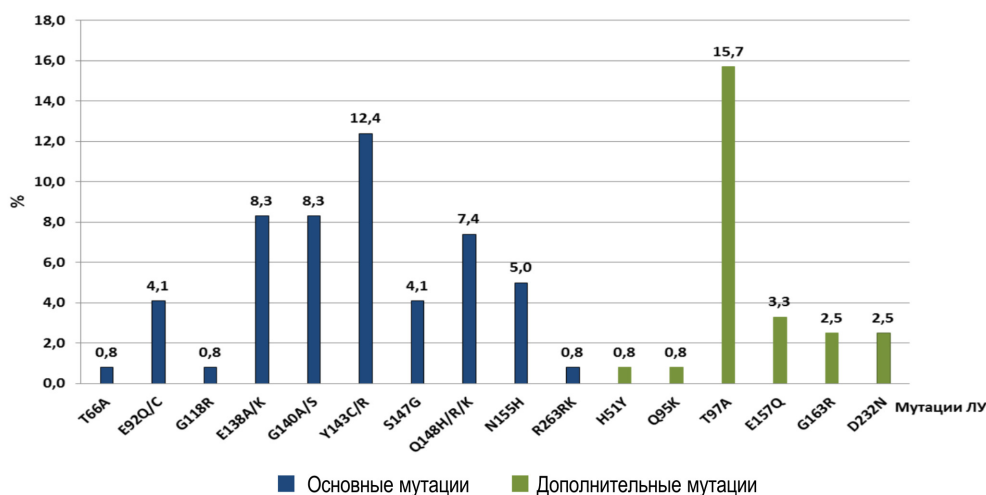


Рис. 2. Распространенность мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы, в Приволжском федеральном округе в 2021–2024 гг., %

Высокий риск неудачи лечения ИИ второго поколения наблюдается среди пациентов, ранее получавших терапию с RAL или EVG. Многочисленные исследования показывают, что возникновение резистентности ВИЧ-1 к DTG обусловлено формированием мутаций Q148H/R/K в сочетании с заменами E138K+G140A/S или E138K+G140A+S147G [11–13]. В нашей работе данная комбинация мутаций выявлялась в геноме  $8,3 \pm 4,2$  % штаммов вируса и приводила к развитию резистентности к ИИ обоих поколений. Низкая частота возникновения таких мутаций позволяет использовать DTG в схемах терапии первого ряда при невозможности проведения генотипирования ВИЧ-1 на ЛУ к ИИ.

Устойчивость вируса к DTG также связана с образованием в его геноме специфических мутаций – R263K, T66A+G118R, S147G+N155H. В процессе исследования в  $3,3 \pm 1,6$  % случаев были выявлены данные замены. Мутация R263K приводила к устойчивости среднего уровня к DTG, а сочетания T66A+G118R и S147G+N155H вызывали высокий и средний уровень устойчивости ко всем препаратам класса ИИ второго поколения.

Анализ ЛУ у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ с ИИ показал, что наиболее часто ЛУ ВИЧ-1 возникала к RAL – в  $38,0 \pm 8,6$  % образцов. Доля пациентов с резистентностью к EVG составила  $33,1 \pm 8,3$  %. Наименьшая частота обнаружения ЛУ отмечена к DTG и BIC ( $14,9 \pm 6,3$  % ВИЧ-инфицированных), что может свидетельствовать о способности ИИ второго поколения эффективно подавлять репликацию вируса и препятствовать формированию мутаций, ассоциированных с ЛУ ВИЧ-1 к ИИ.

Штаммы ВИЧ-1, имеющие мутации в области гена интегразы, продемонстрировали устойчивость различного уровня к препаратам данного класса. ЛУ высокого уровня чаще всего наблюдалась к RAL и EVG – на их долю приходилось  $26,4 \pm 7,9$  и  $18,2 \pm 6,9$  % случаев соответственно. Среди резистентных к EVG преобладали штаммы вируса со средним уровнем устойчивости –  $12,4 \pm 6,5$  %. Среди штаммов, устойчивых к RAL, средний уровень устойчивости выявлен только у  $3,3 \pm 1,6$  %. Самые низкие значения ( $6,6 \pm 2,9$  %) ЛУ высокого и среднего уровня наблюдались к DTG и BIC (рис. 3).

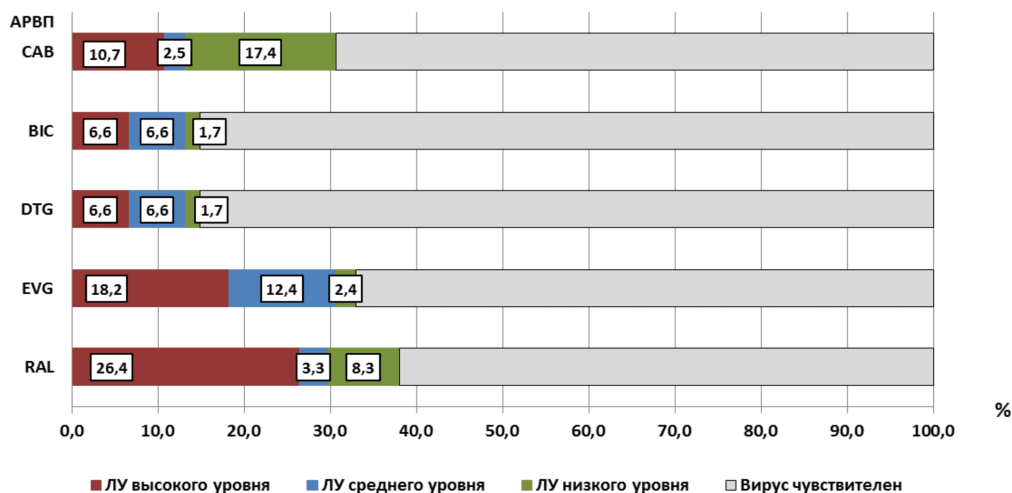


Рис. 3. Уровень лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к различным препаратам класса ингибиторов интегразы у пациентов с неэффективностью антиретровирусной терапии в Приволжском федеральном округе в 2021–2024 гг., %

Обращают на себя внимание полученные в ходе нашего исследования результаты по наличию мутаций, ассоциированных с резистентностью к каботегравиру (САВ), не применяемому у пациентов ПФО, – R263K, Q148H/K/R, G140R, G118R. Выявленные замены могут передаваться пациентам, которые никогда не получали АРТ, тем самым способствуя снижению эффективности схемы терапии, включающей данный препарат. Частота выявления ЛУ ВИЧ-1 к САВ достигала  $30,6 \pm 8,2$  %. ЛУ высокого уровня к данному препарату определялась у  $10,7 \pm 4,6$  % штаммов ВИЧ-1, низкого уровня – у  $17,4 \pm 6,4$  %.

Анализ эпидемиологических и молекулярно-генетических данных позволил определить факторы, связанные с формированием у пациентов ЛУ ВИЧ-1 к ИИ. Многопараметрический анализ, проведенный в исследовании, выявил статистически значимую связь между возрастом пациентов, давностью постановки диагноза ВИЧ-инфекции (от момента первого положительного иммунного блота) и предрасположенностью к развитию ЛУ к ИИ, что коррелирует с данными зарубежных исследований [14]. Так, у ЛЖВ с давностью заражения ВИЧ-инфекцией более 15 лет ЛУ ВИЧ-1 к ИИ выявлялась в 59,3 % случаев, а у пациентов, инфицированных менее 15 лет, – в 31,9 %. Давность заражения повышала риск развития резистентности ВИЧ-1 к ИИ в 3 раза ( $p = 0,057$ ; ОШ = 3,08; 95 % ДИ 0,89–11,59). В группе ЛЖВ старше 35 лет ЛУ ВИЧ-1 к ИИ определялась в 45,8 %, а у лиц в возрасте до 35 лет – 21,1 %, таким образом, риск развития ЛУ ВИЧ-1 к ИИ у ВИЧ-инфицированных старше 35 лет были в 2,5 раза выше, чем у более молодых пациентов ( $p = 0,079$ ; ОШ = 2,55; 95 %

ДИ 0,92–7,56). Высокий риск возникновения ЛУ к ИИ наблюдался у пациентов с резистентностью к АРВП других классов ( $p < 0,0001$ ; ОШ = 13,27; 95 % ДИ 5,19–38,92). Накопление в геноме ВИЧ-1 мутаций, ассоциированных с ЛУ к НИОТ, ННИОТ, ИП, приводит к снижению активности данных АРВП, включенных в комбинированную схему терапии с ИИ.

## Выводы

1. В ПФО увеличивается число ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ с ИИ, доля которых в 2023 г. достигла 22,1 % от всех пациентов, находящихся на терапии.

2. Выявлены мутации / их сочетания, определяющие развитие резистентности ВИЧ-1 к ИИ второго поколения: R263RK, E138K+T66A+G118R, E138K+G140A+Q148R, E138K+G140A+S147G, S147G+N155H в период 2021–2024 гг.

3. К факторам риска формирования ЛУ ВИЧ-1 к ИИ относятся: давность заражения пациентов ВИЧ-инфекцией (более 15 лет от момента получения первого положительного иммунного блота), возраст ВИЧ-инфицированных (старше 35 лет) и наличие ЛУ ВИЧ-1 к другим классам АРВП (НИОТ, ННИОТ, ИП).

4. Наблюдаемое увеличение доли ВИЧ-инфицированных, получающих схемы терапии с ИИ в округе, в том числе с DTG, обуславливает необходимость регулярного проведения молекулярно-генетического мониторинга ЛУ ВИЧ-1 к ИИ для дальнейшего изучения распространенности резистентных штаммов вируса с целью повышения эффективности АРТ.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек 2014; 288. / Bobkova M.R. HIV drug resistance: a textbook. Moscow: Chelovek Publ. 2014; 288 (in Russian).

2. Шахгильдян В.И. Ингибиторы интегразы ВИЧ – основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии. Медицинский совет 2017; 4: 52–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-52-62 / *Shakhgildyan V.I. HIV integrase inhibitors – the basis of effective and safe antiretroviral therapy. Medical Council* 2017; 4: 52–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-52-62 (in Russian).

3. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции. Вопросы вирусологии 2022; 67 (3): 193–205. DOI: 10.36233/0507-4088-113 / *Ozmeгова E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. Problems of Virology* 2022; 67 (3): 193–205. DOI: 10.36233/0507-4088-113 DOI: 10.36233/0507-4088-113 (in Russian).

4. Underwood, M., Horton, J., Nangle, K., Hopking J., Smith K., Aboud M. et al. Integrase inhibitor resistance mechanisms and structural characteristics in antiretroviral therapy-experienced, Integrase inhibitor-naive adults with HIV-1 infection treated with Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the DAWNING study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66 (1): 321. DOI: 10.1128/AAC.01643-21

5. Modica S., Rossetti B., Lombardi F. et al. Prevalence and determinants of resistance mutations in HIV-1-infected patients exposed to integrase inhibitors in a large Italian cohort. *HIV Med.* 2019; 20 (2): 137–146. DOI: 10.1111/hiv.12692

6. Castagna A., Maggiolo F., Penco G., Wright D., Mills A., Grossberg R. et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (3): 354–62. DOI: 10.1093/infdis/jiu051

7. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Лаповок И.А., Салеева Д.В., Кравченко А.В., Покровский В.В. 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. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.3.53-62 / *Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Lapovok I.A., Saleeva D.V., Kravchenko A.V., Pokrovsky V.V. Drug resistance of HIV-1 in patients with virological inefficiency of ART in Russia (2013–2021). Epidemiology and infectious diseases. Current issues* 2021; 11 (3): 53–62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.3.53-62 (in Russian).

8. Anstett K., Brenner B., Mesplede T., Wainberg M. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology* 2017; 14 (1): 36. DOI: 10.1186/s12977-017-0360-7

9. Lepik K.J., Harrigan P.R., Yip B., Wang L., Robbins M.A., Zhang W.W. et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017; 31 (10): 1425–1434. DOI: 10.1097/qad.0000000000001494

10. Doyle T., Dunn D.T., Ceccherini-Silberstein F., De Mendoza C., Garcia F., Smit E. et al. Integrase inhibitor (INI) genotypic resistance in treatment-naive and raltegravir-experienced patients infected with diverse HIV-1 clades. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70 (11): 3080–3086. DOI: 10.1093/jac/dkv243

11. Scutari R., Alteri C., Vicenti I., Di Carlo D., Zuccaro V., Incardona F. et al. Evaluation of HIV-1 integrase resistance emergence and evolution in patients treated with integrase inhibitors. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 20: 163–169. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.015

12. Tzou P.L., Rhee S.Y., Descamps D., Clutter D.S., Hare B., More O. et al. Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) -resistance mutations for the surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75 (1): 170–182. DOI: 10.1093/jac/dkz417

13. Rhee S.Y., Grant P.M., Tzou P.L., Barrow G., Harrigan P.R., Ioannidis J.P.A. et al. A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019; 74 (11): 3135–3149. DOI: 10.1093/jac/dkz256

14. Gil H., Delgado E., Benito S., Moreno-Lorenzo M., Thomson M.M. Factors associated with HIV-1 resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain: Implications for dolutegravir-containing regimens. *Front Microbiol.* 2022; 13: 1051096. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1051096

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Пекшева О.Ю. – концепция работы, проведение лабораторных исследований, сбор и анализ данных, написание статьи.

Тузова И.Н. – анализ данных, редактирование текста.

Кузоватова Е.Е. – анализ данных, редактирование текста.

Зайцева Н.Н. – научное руководство и концепция исследования, редактирование текста.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

**Ограничение исследования.** Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, протокол № 2 от 26.10.2025.

Поступила: 13.11.2025

Одобрена: 24.12.2025

Принята к публикации: 26.01.2026

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Молекулярно-эпидемиологический мониторинг приобретенной лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека 1-го типа к ингибиторам интегразы в Приволжском федеральном округе в период 2021–2024 гг. / О.Ю. Пекшева, И.Н. Тузова, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Зайцева // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43, № 1. – С. 132–141. DOI: 10.17816/pmj431132-141

Please cite this article in English as: Peksheva O.Yu., Tuzova I.N., Kuzovatova E.E., Zaitseva N.N. Molecular and epidemiological monitoring of acquired HIV-1 drug resistance to integrase inhibitors in the Volga federal district in the period 2021–2024. *Perm Medical Journal*, 2026, vol.43, no.1, pp.132-141. DOI: 10.17816/pmj431132-141